

# Spektrum

der Wissenschaft

## Die extremsten Orte im Universum

Auf der Spur gigantischer  
Teilchenschleudern

**ARCHÄOLOGIE** Schon in der Steinzeit brauten Menschen Bier  
**ULTRADÜNNE MATERIALIEN** Neue Stoffe für die Nanotechnologie  
**DENGUEFIEBER** Heiß ersehnter Impfstoff – mit Tücken

## MEDIZIN ALZHEIMER ERKENNEN PER BLUTTEST?

**Ein neues Verfahren kann die Alzheimerdemenz anhand von Blutproben nachweisen – und zwar schon Jahre, bevor sich erste Symptome zeigen.**

Die Alzheimerforschung musste zuletzt empfindliche Rückschläge verkraften. Anfang 2019 brachen die Unternehmen Biogen und Roche große Studien mit den Arzneistoffen Aducanumab und Crenezumab vorzeitig ab, weil diese beiden Antikörper nicht die beabsichtigte Wirkung zeigten. Sie waren gegen ein Proteinbruchstück namens Beta-Amyloid gerichtet, das im Gehirn von Alzheimerpatienten in fehlgefalteter Form auftritt und deshalb zu unlöslichen Aggregaten verklumpt. Die Antikörper sollten dessen Verklumpen im Körper verhin-

dern und so das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen. Diese Hoffnung erfüllte sich nicht.

Der Biophysiker Klaus Gerwert von der Ruhr-Universität Bochum ist dennoch weiterhin von der Wirksamkeit solcher Arzneistoffe überzeugt: »Die Medikamente wirken wahrscheinlich, wenn sie früh genug eingesetzt werden.« Zeige ein Patient bereits Symptome der Alzheimerkrankheit, sei es für einen Einsatz entsprechender Antikörper zu spät, weil sich dann schon zu viel Beta-Amyloid gebildet habe. Daher haben Gerwert und sein

Team ein Prüfverfahren entwickelt, das eine frühe Alzheimerdiagnose lange vor dem Austreten erster Krankheitssymptome ermöglichen soll.

Der neue Test nutzt fehlgefaltetes Beta-Amyloid als Indikator dafür, dass eine Erkrankung vorliegt. Auch das so genannte Tau-Protein, das bei Alzheimerpatienten ebenfalls strukturell verändert ist, dient als ein solcher Biomarker. Schon einige Jahre bevor die Symptome auftreten, lagern sich diese Moleküle im Gehirn der Erkrankten ab. Sie dort aufzuspüren, sei bislang aber entweder teuer oder erfordere invasive Eingriffe, wie Juraj Kukulja betont, Chefarzt an der Klinik für Neurologie des Helios-Universitätsklinikums Wuppertal. Hohe Kosten fielen etwa bei einer Bildgebung mit Hilfe der Positronenemissionstomografie (PET) an – und eine Liquorpunktion, also die Entnahme von Hirn- oder Rückenmarksflüssigkeit, um sie auf die Biomarker hin zu prüfen, berge Risiken. Daher seien die heutigen Methoden nicht für flächendeckende Vorsorgetests (Screenings) an symptomfreien Menschen geeignet. Das erschwere Untersuchungen dazu, wie gut neue Arzneistoffkandidaten zur Alzheimerprävention geeignet sind.

### **Durchlässige Blut-Hirn-Schranke**

Ansätze wie die von Gerwerts Team könnten das nun ändern. Als die Forscher ihren neuen Test entwickelten, waren sie zunächst überrascht davon, dass sich Beta-Amyloid überhaupt im Blut nachweisen lässt. Denn die Blut-Hirn-Schranke sollte eigentlich verhindern, dass es aus dem Liquor in den Kreislauf übertritt. Wie man heute weiß, wird die Blut-Hirn-Schranke bei Alzheimerpatienten allerdings durchlässig. Verschiedene Teams weltweit arbeiten darum an blutbasierten Testverfahren.

2018 hatten Forscher aus Japan und Australien eine Methode vorgestellt, mit der sich Beta-Amyloid-Biomarker im Blut von Patienten identifizieren ließen. Die Markerwerte korrelierten sehr gut mit der Menge der Amyloid-Ablagerungen, welche per PET sichtbar gemacht wurden.

Der Bochumer Test geht allerdings darüber hinaus, denn Gerwert und sein Team können damit die Erkrankung wirklich vorhersagen.

Ihr Verfahren arbeitet unter anderem mit Spektroskopie. Ein mit Antikörpern beschichteter Sensor fischt selektiv Beta-Amyloid aus Blutproben. Ob sich solche Moleküle tatsächlich an den Sensor gebunden haben, registriert anschließend ein Infrarot-Spektrometer. 2016 haben Gerwert und seine Mitarbeiter belegt, dass dieses Verfahren zuverlässig entsprechende Moleküle in Blutproben von mild bis schwer erkrankten Patienten erkennt. Im nächsten Schritt befassten sie sich mit 970 Probanden, die zu Studienzwecken seit vielen Jahren unter Beobachtung stehen. Um das Jahr 2000 – damals zeigten die Teilnehmer keine Alzheimersymptome – waren deren Blutproben eingelagert worden. Bei 195 von ihnen entwickelte sich später

eine Alzheimererkrankung, und zwar im Mittel acht Jahre nach der Probenentnahme. Die heutige Analyse ihrer damals eingefrorenen Blutproben lieferte für die meisten den korrekten Befund einer beginnenden Demenz.

#### **Sensitivität und Spezifität**

Zunächst hatte das Diagnoseverfahren allerdings nur eine Sensitivität von 75 Prozent und eine Spezifität von 87 Prozent. Es erkannte also 75 Prozent der Erkrankten korrekt als krank und 87 Prozent der nicht Erkrankten korrekt als gesund. Damit lieferte es zu viele falsch positive Ergebnisse, klassifizierte mithin zu viele gesunde Personen fälschlicherweise als krank. Deshalb entwickelten Gerwert und seine Kollegen das Verfahren weiter. Sie schlossen in die Untersuchung als zweiten Biomarker das Tau-Protein ein, um ein weiteres Kriterium zum Unterscheiden zwischen Gesunden und

Kranken zu bekommen. »Mit Hilfe dieses zweiten Markers erreichen wir jetzt eine Spezifität von 97 Prozent«, berichtet der Biophysiker.

Der Test prüft nun im ersten Schritt mittels Blutprobe auf Beta-Amyloid. Die dabei identifizierten möglicherweise Erkrankten durchlaufen zusätzlich eine zweite Phase, in der Mediziner die Rückenmarksflüssigkeit auf Tau-Proteine hin untersuchen. »Momentan arbeiten wir fieberhaft daran, das Tau ebenfalls in Blutproben nachzuweisen, damit wir dafür keinen Liquor entnehmen müssen«, sagt Gerwert. Er ist optimistisch, dass seinem Team dies im Lauf des kommenden Jahres gelingt. »Dann hätten wir einen rein blutbasierten Test.«

Die Wissenschaftler haben das zweistufige Verfahren bereits erfolgreich an Patienten erprobt, die erste Symptome der Alzheimererkrankung zeigten. In einer weiteren Studie

---

möchten sie prüfen, ob es Betroffene auch schon lange vor dem Ausbruch klinischer Symptome erkennt. Dabei stehen sie jedoch vor einem Dilemma, wie Gerwert darlegt: »Wenn jemand wissen möchte, ob er Alzheimer bekommen wird oder nicht, können wir aus ethischen Gründen diesen Test nicht einsetzen, da es keine wirksame Therapie gibt.« Doch rein zu Forschungszwecken könne die Methode sehr hilfreich sein, indem sie etwa erlaube, die langfristige Vorsorgewirkung bestimmter Wirkstoffkandidaten zu prüfen. Die Bochumer Forscher sind dafür bereits Kooperationen mit Pharmafirmen eingegangen.

### **Das Risiko mindern**

Solange keine wirksamen Arzneistoffe zur Alzheimertherapie gefunden sind, hat die Prävention der Erkrankung einen hohen Stellenwert. »Eine Demenz lässt sich vermeiden oder hinauszögern, indem man die so genannten Gefäßrisikofaktoren regelmäßig kontrolliert und bei Bedarf entsprechend einstellt«, berichtet Kukulja. »Dazu zählen in erster Linie der Blutdruck, aber auch der Blutzucker und die Blutfette.« Inzwischen gebe es klare Belege dafür, dass solche Gefäßrisikofaktoren mit einer erhöhten Demenzgefahr einhergehen. Auch guter Schlaf sei für die Krankheitsvorsorge enorm wichtig, ebenso gute Ernährung, Sport und geistige Regsamkeit – etwa das Erlernen von Fremdsprachen – bis ins hohe Alter. ◀

**Lukas B. Kohlenbach** ist Wissenschaftsjournalist in Köln.

### QUELLEN

**Nabers A. et al.:** A $\beta$  and tau structure-based biomarkers for a blood- and CSF-based two-step recruitment strategy to identify patients with dementia due to Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 11, 2019

**Nakamura, A. et al.:** High performance plasma amyloid- $\beta$ -biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 554, 2018

**Rowe, C. C. et al.:** Predicting Alzheimer disease with  $\beta$ -amyloid imaging: results from the Australian imaging, biomarkers, and lifestyle study of ageing. *Annals of Neurology* 74, 2013