

Das Bochumer Alzheimer-Orakel Bluttest erkennt Hirnschwund Jahre vor ersten Gedächtnisstörungen

Mit Infrarotlicht lassen sich erste Anzeichen der Demenzerkrankung finden lange bevor Symptome auftreten. Das kann die Therapiesuche beschleunigen.

Von Heike Haarhoff
01.10.2021, 18:51 Uhr

Klaus Gerwert hat eine Vision: Spätestens 2030, das jedenfalls hofft der Biophysiker vom Zentrum für Proteindiagnostik (PRODI) an der Ruhr-Universität Bochum, könnten in Deutschland alle Menschen ab 60 Jahren auf ihr Risiko, in den nächsten zehn bis fünfzehn Jahren an Alzheimer zu erkranken, untersucht werden. „Es wäre ähnlich wie bei der Darmkrebsvorsorge“, sagt Gerwert. „Man würde bei neurologisch symptomfreien Menschen sehr frühzeitig erkennen, ob bei ihnen mit hoher Wahrscheinlichkeit Alzheimer im Anmarsch ist – und könnte mit entsprechenden Medikamenten und einer Änderung des Lebensstils gegensteuern.“

Festgestellt werden könne dieses Risiko bereits heute, sagt Gerwert. Und zwar mittels einer simplen Blutabnahme, bislang allerdings nur im Forschungslabor. Den Infrarot-Immuno-Sensor-Test (Iris) hat er mit seinem Bochumer Forscherteam entwickelt und patentiert, in Zusammenarbeit mit den Neurologen Jens Wiltfang vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) aus Göttingen und Philip Scheltens, Direktor des Alzheimer-Zentrums des University Medical Center Amsterdam.

„Man kann einem Patienten nicht sagen, in zehn oder fünfzehn Jahren bekommst du Alzheimer – und ihm dann aber keine wirksame Therapie anbieten.“

Klaus Gerwert, Ruhr-Universität Bochum

Der Test untersucht, ob das Protein Amyloid-Beta falsch gefaltet ist. Fehlgefaltetes Amyloid-Beta ist ein Anzeichen für Alzheimer, denn es lagert sich im Gehirn ab, bildet lange Fäden (Fibrillen) und verklumpt zu Amyloid-Plaques, die mit Schäden im Gehirn und Gedächtnisverlust einhergehen.

Amyloid-Plaques kann man seit einigen Jahren direkt im Gehirn über bildgebende Verfahren oder über eine Rückenmarkspunktion indirekt im Nervenwasser nachweisen – und neuerdings auch im Blut. Das ist weniger schmerzhaft, kostengünstiger und unaufwändiger. Der entscheidende Vorteil des Iris-Tests aber sei, so Gerwert, dass die Fehlfaltung bereits zehn Jahre vor der eigentlichen Plaque-Bildung einsetze. Sie könne folglich zu einem Zeitpunkt gemessen werden, zu dem der Betroffene noch gar keine klinischen Symptome der Alzheimer-Krankheit aufweist. Noch hat der Test keine Zulassung, Gerwert rechnet jedoch im kommenden Frühjahr damit.

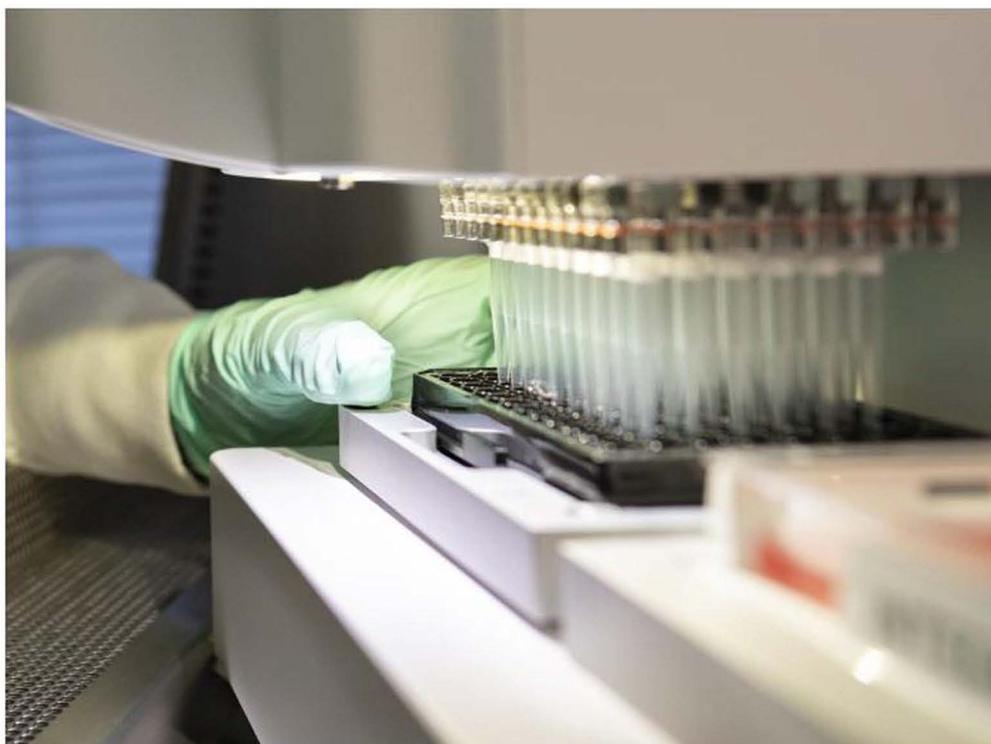
Das erste neue Alzheimer-Medikament seit 20 Jahren ist umstritten

Dann könne man den Bluttest für die Patientenversorgung nutzen, sagt Gerwert. Das Problem ist jedoch: Noch gibt es keine Behandlung, die Alzheimer heilen oder auch nur den Gedächtnisverfall stoppen könnte. „Man kann einem Patienten nicht sagen, in zehn oder fünfzehn Jahren bekommst du Alzheimer – und ihm dann aber keine wirksame Therapie anbieten“, sagt Gerwert. Doch sein Test könnte dazu beitragen, endlich eine Therapie gegen die mysteriöse Hirnerkrankung zu finden.

„Ein Meilenstein im Kampf gegen Alzheimer.“

Klaus Gerwert, Biophysiker

Die Alzheimer-Krankheit ist komplex, die Ursache(n) unbekannt. Die Mausmodelle, mit deren Hilfe das Krankheitsbild erforscht wird, untersuchen meist nur das eine Prozent der genetisch verursachten Alzheimer-Erkrankung, nicht aber die sporadische. Und viele Arzneimittelkandidaten zeigten in Studien wohl auch deshalb keine Wirkung, weil die Krankheit bei den Patient:innen schon zu weit fortgeschritten war. Es fehlte ein Test, Alzheimer-Patienten schon vor Beginn der Demenz, bevor das Gehirn unwiederbringlich geschädigt ist, zu erkennen.



Aducanumab wurde vom US-Biotechunternehmen Biogen in den Labors in Cambridge, Massachusetts entwickelt. © picture alliance / ASSOCIATED PRESS

In den USA jedoch wurde in diesem Sommer der Wirkstoff Aducanumab von der zuständigen Arzneimittelbehörde FDA zugelassen – das erste Medikament gegen Alzheimer seit 20 Jahren. Für Europa prüft die zuständige EMA derzeit einen Antrag auf Zulassung. Auch Aducanumab (Handelsname Aduhelm) ist weit davon entfernt, Heilung versprechen zu können. In einem sehr

frühen Stadium soll es aber die Erkrankung aufhalten können, so der Hersteller Biogen. Bei den allermeisten Patienten indes, denjenigen nämlich, die bereits dement sind, wirkt es gar nicht.

→ **📌 Zum Welt-Alzheimerstag** Hörvorsorge ist immer auch Demenzvorsorge

Dies, sowie Probleme beim statistischen Nachweis der Wirksamkeit, führten zu massiver Kritik an der FDA-Zulassung – seitens vieler Wissenschaftler, der Krankenversicherungen und auch von Patientenorganisationen. Aber den Studien des Pharmaunternehmens Biogen zufolge kann Aducanumab die Amyloid-Plaques auflösen. Und bei einem knappen Drittel der Alzheimerpatienten, deren Krankheit sich noch in einem sehr frühen Stadium befand, konnte das Fortschreiten der Krankheit offenbar zumindest verzögert und die Selbstständigkeit erhalten werden.

„Das ist ein Meilenstein im Kampf gegen Alzheimer“, meint Gerwert. Jetzt gehe es vor allem darum, früher mit der Therapie zu beginnen, möglichst schon bevor erste Symptome auftreten. Der Bluttest könnte dabei helfen, denn er zeigt an, wer ein hohes Alzheimerisiko trägt und – obwohl noch symptomfrei und scheinbar noch gesund – behandelt werden sollte. Und selbst wenn sich die Hoffnungen in Aducanumab dann nicht bestätigen sollten, könnte der Test bei der Suche nach anderen Wirkstoffen helfen, indem er für die Studien frühzeitig jene Patienten ausfindig macht, bei denen eine Therapie aussichtsreich ist.

Fehlgefaltete Proteine per Infrarotlicht erkennen

Der Test funktioniert, indem er den Grad der Fehlfaltung von Beta-Amyloid misst: je mehr fehlgefaltetes Protein im Blut, umso höher das Risiko der Untersuchten, später klinisch zu erkranken. Iris sage mit einer Genauigkeit von 90 Prozent voraus, ob ein Getesteter in sechs Jahren an Alzheimer erkrankt oder nicht. Dabei wird nicht einfach nur die Menge des fehlgefalteten Proteins, sondern das Verhältnis zweier Varianten gemessen – einer kürzeren aus 40 Proteinbausteinen (Aminosäuren) und einer längere mit 42 Aminosäuren. Nur letztere lagert sich im Gehirn ab. „Folglich nimmt das Verhältnis zwischen den Formen mit 42 und 40 Aminosäuren bei kranken Menschen im Laufe der Zeit immer weiter ab“, sagt

Gerwert. Und auch eine genetische Komponente (ApoE4) werde berücksichtigt. Auch die zusätzliche Messung des Tau-Proteins, ebenfalls in die Entstehung von Alzheimer involviert, verbessere die Vorhersagegenauigkeit.

→ **+** **Ab 50 lange schlafen, gutes Gedächtnis mit 75** Was tun, um lange fit zu bleiben?

Bislang hat sich Gerwerts Bluttest in zwei Studien bewährt. „In der ersten Studie haben wir das Blut aus dem Jahr 2000 von knapp 1000 Probanden aus der 10000 Menschen umfassenden Esther-Studie vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg untersucht“, sagt der Forscher. Die Probanden waren bei Studieneintritt von ihrem Hausarzt untersucht und als gesund eingestuft worden. Anzeichen einer neurodegenerativen Erkrankung wurden nicht festgestellt. Als Gerwerts Team die etwa 1000 Blutproben 14 Jahre später zu Forschungszwecken erhielt, waren darunter verblendet 73 Proben von später an Alzheimer verstorbenen Probanden. „85 Prozent derjenigen, die später an Alzheimer erkrankt sind, hat unser Bluttest zusammen mit dem genetischen Marker APOE richtig erkannt – zu einem Zeitpunkt also, als die 73 Patienten noch symptomfrei waren.“

Doch es gab Kritik an dieser Studie; Hausärzte, das monierten vor allem Neurologen, seien kaum in der Lage zu erkennen, wer Symptome einer neurodegenerativen Erkrankung aufweise und wer nicht. Also legte Gerwert eine neue Studie auf. Diesmal waren es Neurologen, die die Untersuchung der Patienten vornahmen: Eingeschlossen wurden 200 Teilnehmer, die kognitive Einschränkungen bei sich selbst subjektiv wahrnahmen, aber von den Neurologen noch als gesund eingestuft wurden. Sechs Jahre später hatten 22 dieser Teilnehmer Alzheimer entwickelt. Auch diesmal untersuchten die Bochumer Forscher in einer verblindeten Studie die sechs Jahre zuvor genommenen 200 Blutproben. „Alle 22 Teilnehmer, die später an Alzheimer erkrankten“, sagt Gerwert, „hat unser Test richtig erkannt“.

Aber Gerwert sagt auch: Einer Studie mit nur 200 Teilnehmern müssen und werden weitere folgen, um die vorhandenen Ergebnisse zu bestätigen und gesicherte Aussagen darüber treffen zu können, wie viele Kranke der Test richtig erkennt (Sensitivität) und wie viele Gesunde er richtig erkennt (Spezifität). Eine Untersuchung der

Blutproben von 2000 Probanden aus der vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) initiierten Delcode-Studie ist dazu bereits angelaufen, weitere Blutproben haben Gerwert und sein Team aus der schwedischen BioFinder-Studie des Neurologen Oskar Hansson von der Universität Lund erhalten. Außerdem werden nun, um die Genauigkeit des Tests zu verbessern, neben dem fehlgefalteten Amyloid-Beta-Protein weitere Biomarker berücksichtigt, die ebenfalls auf die Entstehung von Alzheimer hinweisen: etwa Fehlfaltungen und andere Veränderungen des Tau-Proteins.

Start-up soll den Preis auf 200 Euro pro Test senken

Gerwert und sein Team sind nicht die einzigen, die an Blutttests zur Früherkennung von Alzheimer forschen. Bereits im August erhielt Precivity AD-Bloodtest, ein Test des US-Unternehmens C2N-Diagnostics, entwickelt von dem Forscherduo Randall Batemann und David Holtzmann von der Washington University School of Medicine, sowohl eine Marktzulassung für die USA als auch für die EU. Dieser Test bestimmt nur das Verhältnis der Amyloid-Beta-Varianten 40 zu 42 – mittels einer aufwändigen (und damit teuren) Massenspektrometrie. Daneben berücksichtigt er das Alter der getesteten Person sowie eine genetische Komponente (ApoE4). Im Unterschied zu Gerwerts Test weist dieser Test die Amyloid-Plaques nach, also einen späteren Zeitpunkt der Erkrankung.

Mehr zum Thema bei Tagesspiegel Plus

- **T+ Zahl der Demenzkranken steigt rasant** Ein neuer, verblüffender Ansatz in der Alzheimertherapie - runter vom Holzweg
- **T+ Alzheimer-Forschung** Ein Medikament macht Hoffnung
- **T+ Wechseljahre, schwindende Hormone und das Demenz-Risiko** Frauen entwickeln häufiger Alzheimer, können aber etwas dagegen tun

„Mit der Bestimmung der Fehlfaltung, die bereits zehn Jahre vor der Plaque-Bildung messbar ist, haben wir ein Alleinstellungsmerkmal“,

sagt Gerwert. Um den Test aber tausendfach einsetzen zu können, müsste er raus aus seiner Nische im Bochumer Forschungslabor. Derzeit dauert die weitgehend händige Analyse einer Blutprobe einen ganzen Tag.

Gerwert hat daher, mit Investitionen des SAP-Gründers Hans-Werner Hector, ein Start-up gegründet, das einen marktfähigen Apparat entwickeln soll, der große Test-Durchsätze per Knopfdruck ermöglicht. Das soll den Preis pro Test auf 200 Euro drücken. „Meine Hoffnung ist“, sagt Gerwert, „dass es eines Tages Medikamente zur Behandlung dieser Krankheit gibt, die dank des Tests frühzeitig ganz gezielt eingesetzt werden können, so dass Menschen trotz des erhöhten Risikos bis ins hohe Alter kognitiv gesund bleiben und eigenständig leben können“.