

ALZHEIMER-FRÜHERKENNUNG

Das Kind anzuzeigen bevor es in den Brunnen fällt

Die Demenzerkrankung Morbus Alzheimer verläuft über einen sehr langen Zeitraum symptomfrei. Eine Herausforderung ist es daher, Marker für die Erkrankung bereits vor dem Auftreten erster klinischer Symptome nachzuweisen und so rechtzeitig mit einer Therapie beginnen zu können.

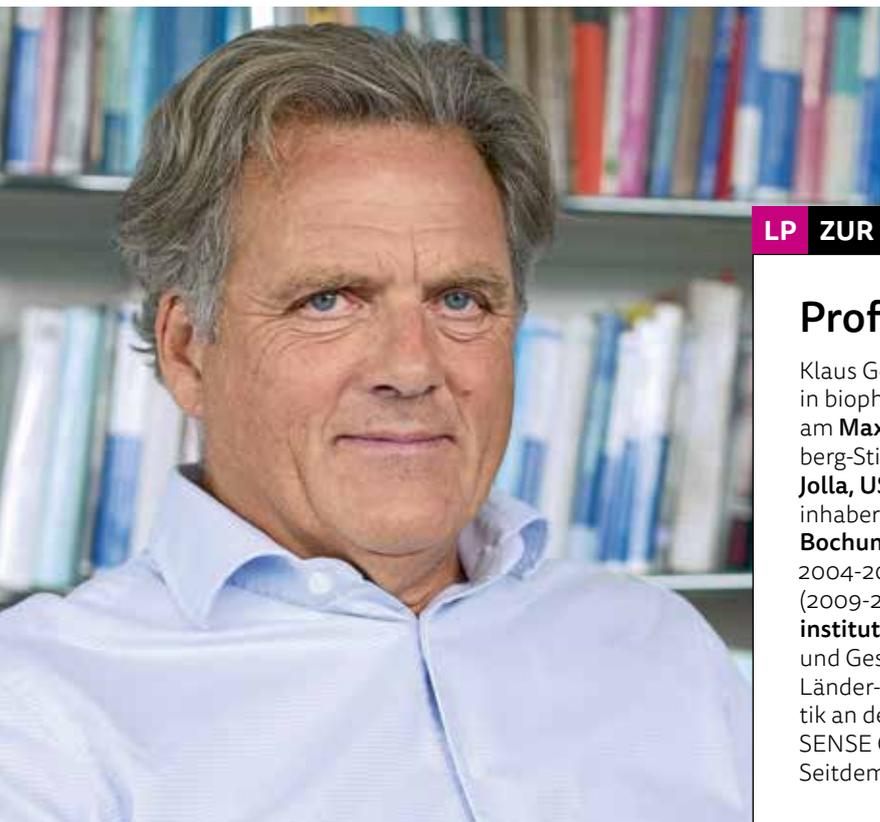
DAS INTERVIEW FÜHRTE
Dr. Ilka Ottleben

Redakteurin
LABORPRAXIS

Herr Prof. Gerwert, die Alzheimer-Demenz hat auch nach Jahren ihrer Erforschung kaum etwas von ihrem Schrecken verloren. Welche Medikamente gegen Alzheimer gibt es bereits, und welche Rolle spielt der Zeitpunkt des Therapiebeginns?

Prof. Dr. Klaus Gerwert: Derzeit sind mindestens drei sehr aussichtsreiche Medikamente in der Pipeline gegen Morbus Alzheimer. Alle drei sind Antikörper gegen das Protein Amyloid-beta (Abeta), das nach seiner Fehlfaltung in der symptomfreien Frühphase mit den Jahren im Gehirn die für Alzheimer charakteristischen toxischen Plaques ausbildet. Der Antikörper Aduhelm wurde bereits 2021 von der FDA in den USA zugelassen. Al-

lerdings verlangt die FDA zusätzlich eine derzeit laufende Phase IV Studie. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat Aduhelm nicht zugelassen. Aduhelm kann nachweislich Plaques abbauen, allerdings ist der Einfluss auf die Kognition noch umstritten. Vielversprechender scheint der Wirkstoff Lecanemab zu sein. Dieser konnte kürzlich die Studienphase III erfolgreich beenden und befindet sich in einem beschleunigten Zulassungsverfahren. Er könnte im Januar 23 von der FDA zugelassen werden. Ein drittes Medikament, das Gantenerumab, scheint ebenfalls vielversprechend und befindet sich, wie Lecanemab, in einem beschleunigten FDA-Zulassungsverfahren. Aduhelm scheint nur einen geringen Effekt auf die klinischen Symptome Gedächtnisverlust und Orientierungslosigkeit zu haben. Wir und andere vermuten, dass die Behandlung zu spät in zu fortgeschrittenen Krankheitsstadien gestartet wurde, in denen das Gehirn bereits Amyloid-Plaques gebildet hatte und irreversible Schäden verursacht wurden. Daher sagen wir und viele andere Experten, dass die Therapie



LP ZUR PERSON

Prof. Dr. Klaus Gerwert

Klaus Gerwert hat in **Münster** Physik studiert und in **Freiburg** in biophysikalischer Chemie promoviert. Nach einem Postdoc am **Max-Planck-Institut in Dortmund** und einem Heisenberg-Stipendium (DFG) am **Scripps Research Institute in La Jolla, USA**, wurde er mit 36 Jahren Professor und Lehrstuhlinhaber der Abteilung Biophysik an der **Ruhr-Universität Bochum (RUB)**. Er gründete den SFB 642 und leitete ihn von 2004-2016. Er war Fellow der **Max-Planck-Gesellschaft** (2009-2017) und externer Direktor am **Max-Planck-Partnerinstitut in Shanghai** (2009-2014). Seit 2018 ist er Gründungs- und Geschäftsführender Direktor von PRODI, einem Bund/Länder-geförderten Forschungszentrum für Proteindiagnostik an der RUB. Mitte 2020 gründete Klaus Gerwert die betaSENSE GmbH als Spin-off der Ruhr-Universität Bochum. Seitdem ist er auch Geschäftsführer von betaSENSE.

vor der Bildung von Plaques in einem symptomfreien Stadium beginnen sollte.

Das Problem dabei ist, dass die heutigen, in den Studien eingesetzten etablierten diagnostischen Tests die späte Amyloid-Plaque-Bildung anzeigen und damit die Erkrankung zu spät diagnostiziert wird.

Herr Prof. Gerwert, Sie haben Blutproben von Probanden untersucht, die im Rahmen der ESTHER-Studie vor mehr als 20 Jahren entnommen wurden. 68 Teilnehmer der Studie sind inzwischen an Alzheimer erkrankt. Mit welchen Methoden haben Sie das Blut analysiert?

Die etablierten Tests weisen entweder im PET-Scan die Plaques direkt im Gehirn nach oder indirekt in CSF (engl. Cerebrospinal fluid, Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit; Anm. d. Red.) oder Blut durch die Konzentrationsabnahme des Abeta 42, weil es sich in den Plaques ablagert. Die heutigen Tests zeigen das Kind an, das schon in den Brunnen gefallen ist. Man muss also früher die Gefahr erkennen und verhindern, dass das Kind in den Brunnen fällt.

Die Plaques werden durch die Fehlfaltung des Abeta verursacht. Der von uns entwickelte und international patentierte Immuno-Infrarot-Sensor zeigt die Fehlfaltung des Abetas an. Im Gegensatz zu den etablierten Tests messen wir also nicht die Konzentration, sondern die Struktur des Abetas. Der Immuno-Infrarot-Sensor fängt mit Hilfe eines Antikörpers alle Abeta-Isoformen aus der Körperflüssigkeit CSF oder Blut. Der Antikörper ist dabei an der Oberfläche eines Infrarot-Sensor-Kristalls fixiert. Damit kann die Fehlfaltung des Abetas im IR anhand der Lage der so genannten Amid-I-Bande bestimmt werden. Die Amid-I-Bande reflektiert die C=O Streckschwingung des Proteingerüsts. Der Grad der Fehlfaltung zeigt das Risiko an, später an der klinischen Form von Alzheimer zu erkranken. Damit können wir die Erkrankung bereits im symptomfreien Zustand und damit viel früher als die heutige Diagnostik erkennen. In unseren Untersuchungen an Teilnehmern der etwa 10.000 symptomfreie Probanden umfassenden ESTHER-Studie konnten wir zeigen, dass diese Fehlfaltung bis zu 17 Jahre vor dem Auftreten von klinischen Symptomen beobachtet werden kann. Diese Ergebnisse sind kürzlich in einer peer reviewed Veröffentlichung erschienen.

In solch frühen, symptomfreien Stadien, sollte der Therapieresponse deutlich besser sein.

Welche Biomarker haben Sie gefunden und wie hoch war die Genauigkeit Ihrer Tests?

Die besten Ergebnisse in Blut erzielen wir, wenn wir den Strukturbiomarker mit Konzentrationsbiomarkern oder dem ApoE kombinieren. In Kombination mit dem Abeta-42/40-ratio erzielen wir sechs Jahre vor der Konversion zum klinischen Stadium eine area under the curve (AUC) oberhalb von 0,9, in Kombination mit ApoE 14 Jahre vorher von 0,86 und in Kombination mit GFAP 17 Jahre vorher von 0,83. Nehmen wir die Fehlfaltung von einem weiteren Biomarker, dem Tau-Protein, in CSF dazu, erreichen wir eine Sensitivität von 87% und Spezifität von 97%. Unser Ziel ist es, einen Vorsorgetest für ältere Menschen ab 60 Jahren zu etablieren, der das Risiko, später an Alzheimer-Demenz zu erkranken, in einem frühen, noch symptomfreien Zustand anzeigt. Übersteigt das Risiko einen Schwellwert, kann dann mit

der Therapie begonnen und der kognitive Verfall rechtzeitig gestoppt werden. Wir hoffen, dass unser Test dazu beitragen kann, dass ältere Menschen würdevoll altern können und dass dabei auch unser Gesundheitssystem wesentlich entlastet wird.

Wann wird Ihr Immuno-Infrarot-Sensor verfügbar sein, und kann er auch für andere neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson, Huntington oder ALS eingesetzt werden?

In klinischen Studien, etwa für die Auswahl von Studienteilnehmern oder die Entwicklung und Erprobung von Medikamenten, wird unser Sensor bereits heute in Zusammenarbeit mit Pharmafirmen eingesetzt.

Unser Unternehmen betaSENSE wird den Immuno-Infrarot-Sensor vom Laborgerät zum Serienprodukt weiterentwickeln. Die Mitarbeiter von betaSENSE arbeiten sehr engagiert daran, den Immuno-Infrarot-Sensor zur allgemeinen Marktreife und zur Zulassung als so genanntes In-vitro-Diagnostikgerät zu bringen. Damit kann es in klinischen Laboren als Früherkennungstest eingesetzt werden. Die Hausärzte können dann das Blut ihrer Patienten dorthin einschicken und testen lassen. Wir rechnen damit, dass wir in drei Jahren die entsprechenden Zulassungen bekommen werden. Die rechtlichen Auflagen haben sich auf EU-Ebene seit Mai 2022 für Geräte zur In-vitro-Diagnostik verschärft, was die Zulassung verlangsamt.

„Unser Ziel ist es, einen Vorsorgetest für Alzheimer für ältere Menschen ab 60 Jahren zu etablieren.“

Prof. Dr. Klaus Gerwert, Ruhr-Universität Bochum

Die Besonderheit unseres Immuno-Infrarot-Sensors liegt darin begründet, dass er die Fehlfaltung eines Proteinbiomarkers nachweist. Das Phänomen, dass die Fehlfaltung eines Proteins an einer Erkrankung beteiligt ist, ist nicht auf die Alzheimer-Erkrankung beschränkt. Im Gegenteil spielen fehlgefaltete Proteine bei recht vielen Erkrankungen, insbesondere aber bei den Neurodegenerativen, eine entscheidende Rolle; man spricht in diesem Zusammenhang von Proteopathien (Proteinfehlfaltungserkrankungen). Zu diesen Erkrankungen gehören neben Alzheimer auch Parkinson und ALS. Unsere bisherigen Studien zeigen, dass unser Immuno-Infrarot-Sensor auch für ALS und Parkinson eingesetzt werden kann. Durch Variation des Antikörpers können wir mit dem Immuno-Infrarot-Sensor eine differentielle Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen im Frühstadium liefern. Damit sollte die differentielle Diagnose und Stratifizierung der neurodegenerativen Patienten deutlich verbessert werden. Analog zur Verbesserung der Krebstherapie durch bessere Stratifizierung erwarten wir auch eine deutliche Verbesserung der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen. ■