



Illustration: eciundsepp

Link

www.psykl.med.tum.de

Mit Positronen und Antigenen gegen Alzheimer

Im Kampf gegen die Alzheimer-Krankheit verfolgen Wissenschaftler am Klinikum rechts der Isar zwei Strategien: Sie verbessern die Methoden zur Früherkennung mithilfe von bildgebenden Verfahren und sie sind an der Entwicklung von Immuntherapien beteiligt

Ein kurzer Mausklick am Computer eröffnet Timo Grimmer den Blick in das Gehirn eines Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Demenz. Der junge Facharzt an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum rechts der Isar wirft einen kritischen Blick auf die 63 Querschnittsbilder durch das Denkorgan vor ihm auf dem Bildschirm. Angefertigt wurden die Profile mithilfe der Positronen-Emissions-Tomografie (PET). Die Einzelbilder erscheinen in allen Farben des Regenbogens. „Die Bereiche, die tiefrot sind, sind am stärksten betroffen von Amyloid-Ablagerungen“, erklärt Grimmer.

Am Amyloid machen die Mediziner eine mögliche Ursache zur Entstehung der Alzheimer-Krankheit fest. Seit den frühen 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts setzt sich die sogenannte Amyloid-Hypothese als Erklärungsversuch für die Entstehung der Alzheimer-Krankheit durch. Sie besagt, dass eine erhöhte Konzentration und Verfestigung des Peptids Beta-Amyloid im Gehirn eine wahrscheinliche Ursache für die Entstehung der Krankheit ist. Man geht davon aus, dass mit zunehmendem Alter das Beta-Amyloid vom Organismus nicht mehr komplett abgebaut werden kann. Es verklumpt und lagert sich im Gehirn ab. Dort führt es zur Zerstörung von Nervenzellen und letztlich zum Ausfall ganzer Hirnareale. Seitdem verstärkt man weltweit die Bemühungen, die Ablagerung dieses Peptids im Gehirn einzudämmen.

Wissenschaftler blicken ins Gehirn

Bis vor Kurzem konnte man Amyloid-Ablagerungen im Gehirn von Patienten mit einer Alzheimer-Demenz erst nach ihrem Tod sichtbar machen. Doch vor knapp fünf Jahren gelang Medizinerinnen an der Uni Pittsburgh (USA) ein Durchbruch: Die Wissenschaftler entwickelten einen Farbstoff, der sich an die spezielle Struktur des Peptids Beta-Amyloid im menschlichen Gehirn anheft-

et. Die US-Forscher nannten den Farbstoff „Pittsburgh Compound B“, kurz PiB. PiB ist ein Radiopharmakon, das Positronen abstrahlt. Mithilfe der Positronen-Emissions-Tomografie und PiB kann man nun über die Flugbahnen von Positronen nachweisen, ob und wo sich die Ablagerungen von Amyloid im Gehirn befinden. Positronen sind in der Physik als Antiteilchen zu den Elektronen bekannt. In der Alzheimer-Forschung sind die Elementarteilchen jetzt auf dem besten Weg, ein wichtiges Werkzeug zur Frühdiagnose der Alzheimer-Krankheit zu werden.

„Das neue bildgebende Verfahren mit PiB war ein enormer Fortschritt in den Bemühungen, die Alzheimer-Krankheit bereits bei Patienten mit noch sehr gering ausgeprägten Symptomen, also im frühen Stadium am lebenden Menschen, zu diagnostizieren“, erklärt Timo Grimmer. Weltweit setzen die Wissenschaftler große Hoffnungen in die neue Diagnosemethode.

Was misst PiB wirklich?

Um die Forschungsergebnisse aus den USA besser zu verstehen und den Nachweis zu erbringen, dass PiB wirklich genau die Amyloid-Ablagerungen anzeigt, die man als Ursache einer Alzheimer-Krankheit vermutet, sind die Mediziner der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie eine Kooperation mit den Kollegen aus Pittsburgh eingegangen. Die Kooperation am Zentrum für Kognitive Störungen steht unter der Leitung von Alexander Kurz und Hans Förstl. Die beiden Professoren gelten seit vielen Jahren als ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der klinischen Alzheimer-Forschung. Das Projekt wird in enger Zusammenarbeit mit Alexander Drzezga und Markus Schwaiger von der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik durchgeführt. Dort werden die PET-Bilder angefertigt. „Wir haben uns gefragt, was PiB wirklich misst“, erklärt Timo Grimmer. Für ihre Untersuchungen haben die Medizi-

ner Patienten, die an einer Demenz bei wahrscheinlicher Alzheimer-Krankheit leiden, aus dem Wirbelkanal Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit, den sogenannten „Liquor cerebrospinalis“, entnommen. „Bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz ist das Amyloid im Liquor vermindert“, erläutert Grimmer. „Wir und andere glauben, dass das Amyloid im Liquor vermindert ist, weil es im Gehirn stecken bleibt.“

Die Wissenschaftler konnten nachweisen, dass dabei ein umgekehrter Zusammenhang besteht: Je weniger Amyloid sie in der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit fanden, desto stärkere Ablagerungen stellten sie über das PiB im Gehirn fest. „Wir konnten auch zeigen, dass PiB vor allem dort im Gehirn bindet, wo Gedächtnisleistung und Orientierungssinn angesiedelt sind“, sagt Grimmer. Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Beobachtungen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz. Bei diesen tritt meist zuerst ein Schwund der Gedächtnisfähigkeit und des Orientierungsvermögens ein.

Krankheitsverläufe sichtbar machen

Deutlich zeigen dies auch die PET-Schnittbilder durch das Gehirn des Patienten mit Alzheimer-Demenz auf Grimms Computer. Die farblich gekennzeichneten Amyloid-Ablagerungen sind in allen Schnittbildern durch das gesamte Organ zu erkennen. Nach diesen Tests wollten die Forscher herausfinden, ob die Ausprägung der Amyloid-Ablagerungen, gemessen mit PiB-PET, mit der Ausprägung der klinischen Symptome in Zusammenhang steht. Dabei ergab sich allerdings nur ein mäßiger Zusammenhang. „Die Amyloid-Ablagerungen sind nicht die einzige Veränderung im Gehirn, die zur Ausbildung der Symptome beiträgt“, erklärt Grimmer diesen Umstand. Um zu beurteilen, ob mit dem PiB-PET die Entwicklung der Amyloid-Ablagerungen abbildbar ist und Verlaufsuntersuchungen zur Beurteilung des Voranschreitens der Alzheimer-Krankheit möglich sind, untersuchten die Forscher die gleichen Patienten

nach zwei Jahren erneut. „Wir stellten fest, dass die im Gehirn mit Amyloid-Anreicherungen versehenen Areale zugenommen haben oder eine stärkere Ablagerung des Eiweißes aufwiesen“, erläutert Grimmer.

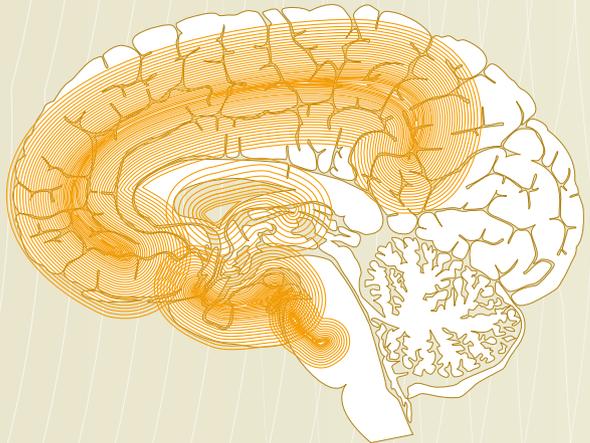
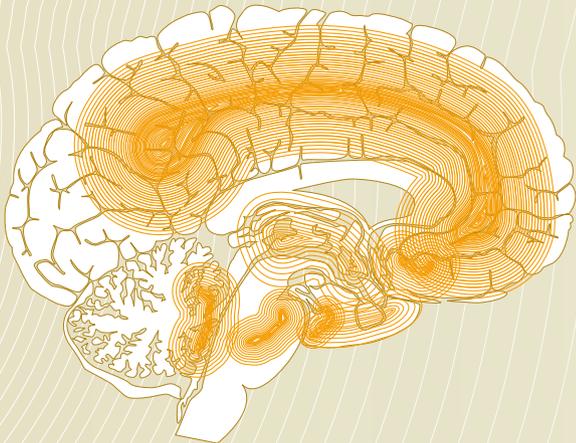
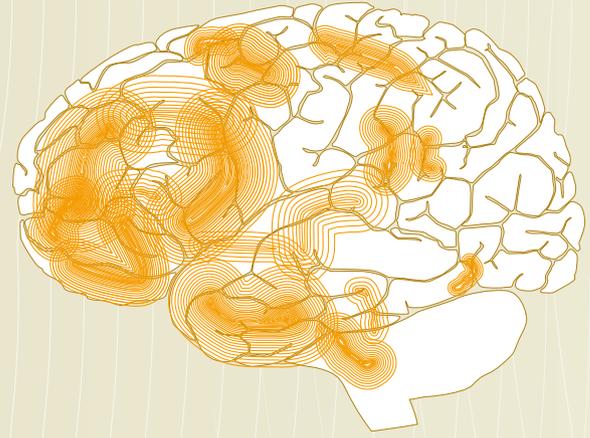
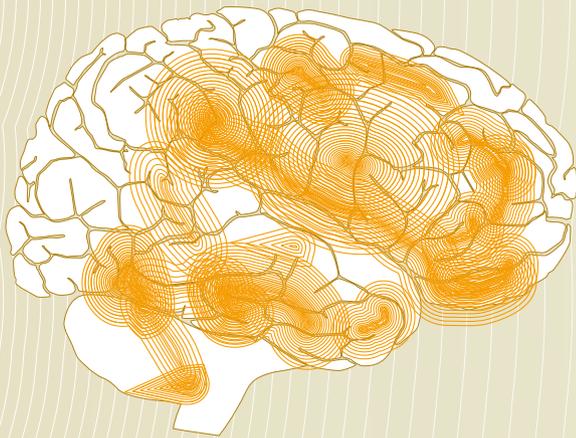
Alzheimer ist im Krankheitsverlauf tückisch. Bevor Angehörige oder Betroffene erste Symptome bemerken, hat sich die Krankheit schon lange im Gehirn eingenistet. „Durchschnittlich 10 bis 15 Jahre vor den ersten Anzeichen reichert sich das Amyloid schon an, nach der Diagnose haben die Patienten dann noch fünf bis zehn Jahre zu leben“, sagt Timo Grimmer.

Die Kombination des PiB-PET-Bildgebungsverfahrens mit bisher eingesetzten Diagnosemethoden ermöglicht es den Wissenschaftlern nun, die Alzheimer-Krankheit vor dem Auftreten ausgeprägter Beschwerden zu diagnostizieren. „Die Methode wird bereits unterstützend in der Diagnose der Alzheimer-Krankheit an Patienten eingesetzt“, sagt Grimmer.

Die Amyloid-Bildgebung ist ein bedeutender Fortschritt im Kampf gegen die Volkskrankheit. Man scheint nun in der Lage zu sein, vor dem Auftreten schwerwiegender Beschwerden eine Diagnose zu stellen und damit die Krankheit in einem frühen Stadium zu erkennen. „Wir hoffen natürlich, mithilfe der neuen Diagnosemöglichkeit früher mit einer Behandlung beginnen zu können und damit den Krankheitsverlauf zu verlangsamen, zukünftig vielleicht sogar zu stoppen“, meint Grimmer. Er fügt aber an, dass es bis dahin noch ein weiter Weg ist.

Antikörper gegen Amyloid-Ablagerungen

Neben der Verbesserung der Diagnosemöglichkeiten haben die TUM-Mediziner der Alzheimer-Krankheit auch direkt den Kampf angesagt. Dazu entwickeln die Forscher bereits vorhandene Immuntherapien weiter. Dabei werden kleine Moleküle, die Amyloid erkennen und das Immunsystem aktivieren, sogenannte Antikörper, verwendet. Diese Antikörper sollen verhindern, dass sich Amyloid im Gehirn ablagert. Ebenso ar- ▶



Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Beschwerden und der Dichte der cerebralen Amyloid-Ablagerungen: Orange sind die Regionen, in denen in der Gruppe ein statistisch signifikanter Zusammenhang vorliegt, auf die Hirnoberfläche projiziert, dargestellt. Ansichten von außen rechts und von außen links (oben) sowie von innen nach links und von innen nach rechts (unten)

beitet man weltweit daran, Wirkstoffe zur Stimulierung des körpereigenen Immunsystems zu entwickeln. „Der Körper erkennt die Amyloid-Ablagerungen nicht als Gefahr, deswegen bleibt das Immunsystem weitgehend inaktiv“, erklärt Timo Grimmer.

Zwei Wege werden beschritten, das Immunsystem gegen Amyloid zu aktivieren: die aktive und die passive Immunisierung. Bei der aktiven Immunisierung, einer Impfung, wird dem Körper ein Antigen verabreicht, woraufhin der Organismus selbst aktiv wird und mit eigenen Antikörpern gegen die Amyloid-Ablagerungen vorgeht. Bei der passiven Immunisierung werden die Antikörper im Labor produziert und dann verabreicht. „In einem Mausmodell hatte die aktive Immunisierung eine deutliche Wirkung“, erläutert Grimmer. „Die Mäuse bildeten weniger Amyloid-Ablagerungen und waren danach weniger vergesslich.“ Auch bei Menschen verzeichnete man anfangs Erfolge. Doch nach einer Veränderung der Impfungszusammensetzung schwoll in der Folge einer überschießenden Immunreaktion bei einigen Patienten das Gehirn an und man musste die Studie abbrechen.

Erste Impfstoffe in der Erprobung

In der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie wird – wie auch an anderen spezialisierten Zentren in der Welt – nun ein modifizierter Impfstoff erprobt. Erste Ergebnisse liegen auch schon vor. Die Teilnehmer hatten keine Hirnanschwellungen nach der Behandlung und die Ablagerungen im Gehirn konnten verringert werden. Aber über die Wirksamkeit auf die Beschwerden der Patienten können die Mediziner noch keine endgültige Aussage treffen.

„Die Alzheimer-Krankheit ist nach wie vor unheilbar“, betont Grimmer. Außerdem ist die Krankheit vielschichtig und oft rätselhaft. „Es ist sicherlich nicht nur das Amyloid, das für das Auftreten der Beschwerden verantwortlich ist“, bedauert der Mediziner.

Eine andere Ursache der Alzheimer-Krankheit wird z. B. beim sogenannten Tau-Protein vermutet. Das Tau-Protein ist ein normaler Bestandteil in der Zelle. Bei Alzheimer-Patienten verändert sich das Protein. Es stört Transportprozesse innerhalb der Gehirnzellen und führt letztendlich zu ihrem Absterben. „Doch trotz der unbestreitbaren Komplexität der Erkrankung bietet uns die

Amyloid-Hypothese eine verlässliche Basis, um Therapien gegen die Ablagerungen im Gehirn zu entwickeln“, ist Grimmer überzeugt.

Am Klinikum rechts der Isar erforscht man seit 25 Jahren die Alzheimer-Krankheit. Im Jahr 1985 wurde die europaweit erste Gedächtnissprechstunde eingerichtet, die von Prof. Alexander Kurz geleitet wird. Hier werden Betroffene mit Verdacht auf eine Alzheimer-Krankheit untersucht und pflegende Angehörige beraten.

Fast permanent laufen zudem klinische Studien, an denen Patienten mit Alzheimer-Demenz teilnehmen können. Voraussetzung ist natürlich, dass sie noch selbst entscheiden können, also einwilligungsfähig sind. Bei jeder Untersuchung muss eine Ethikkommission zustimmen. Grimmer ermutigt zur Teilnahme. „Die Teilnehmer an den Studien werden von uns besonders genau untersucht und begleitet“, sagt Grimmer und verweist auf amerikanische Verhältnisse: „In den USA kommen die Patienten in die Kliniken und fragen als Erstes, ob sie an einer Studie teilnehmen können.“

Aktives Leben als Vorbeugung

In Deutschland leiden etwa zwei Drittel der rund 1,1 Millionen Patienten mit Demenz unter einer Alzheimer-Demenz (Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2008). Weltweit ist die Alzheimer-Krankheit die am häufigsten auftretende neurodegenerative Erkrankung. Da die Menschen immer älter werden, steigt auch für sie die Gefahr, an Alzheimer zu erkranken.

„Leider gibt es kein Rezept, wie man dem Auftreten einer Alzheimer-Krankheit in jungen Jahren vorbeugt“, bedauert Grimmer. „Es schadet sicher nicht, wenn man geistig aktiv ist“, fügt er an. Neben geistiger Betätigung ist auch ein aktives Leben mit ausreichend Sport ein guter Ansatz zur Vorbeugung. „Aber künstlich quälen sollte man sich nicht“, warnt der Mediziner.

„Die Alzheimer-Krankheit wird in den nächsten Jahren sicher nicht heilbar“, ist Timo Grimmer überzeugt. „Wir forschen intensiv und sind weltweit mit den Kollegen gut vernetzt“. Immer wieder ergeben sich überraschende Ansätze und neue Ideen, die schnell ausgetauscht werden. „Wir sind fest entschlossen, die Krankheit besser in den Griff zu bekommen.“

Thorsten Naeser