

## Alzheimer: Prognostischer Bluttest im symptomfreien Zustand

Mithilfe eines Bluttests hat ein deutsch-niederländisches Forschungsteam das Alzheimer-Risiko von Menschen prognostiziert, die laut klinischer Diagnose nicht an Alzheimer litten, aber sich selbst als kognitiv beeinträchtigt empfanden (Subjective Cognitive Declined, SCD). Die Forscherinnen und Forscher analysierten Blutproben einer SCD-Kohorte, die an der Amsterdamer Universitätsklinik begleitet wird. Mit einem an der Ruhr-Universität Bochum (RUB) entwickelten Test, dem Immuno-Infrarot-Sensor, identifizierten sie bei Studieneintritt alle 22 Probandinnen und Probanden, die sechs Jahre später an Alzheimer oder einer Vorstufe, dem Mild Cognitive Impairment, erkrankten.

Der Test zeigte auch, welche Probanden nur ein sehr geringes Risiko hatten, später eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln. Die Ergebnisse beschreibt das Team in der Zeitschrift „Alzheimer’s Research and Therapy“.

Für die Studie kooperierte das Team um Biophysik-Professor Dr. Klaus Gerwert und Julia Stockmann vom Bochumer Forschungszentrum für Proteindiagnostik (Prodi) mit der RUB-Statistikerin Prof. Dr. Nina Timmesfeld, Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, sowie Forscherinnen und Forschern der Freien Universität Amsterdam unter Leitung von Prof. Dr. Charlotte Teunissen und Prof. Dr. Philip Scheltens.

### Sensor erkennt fehlgefaltetes Protein im Blut

Die SCD-Kohorte umfasste 203 Personen. Bei Studieneintritt wurden von allen Blutproben entnommen und mit dem patentierten Immuno-Infrarot-Sensor analysiert, der die Fehlfaltung des für Alzheimer relevanten Amyloid-beta (A $\beta$ )-Peptids erkennt. Außerdem durchliefen die Probandinnen und Probanden eine ausführliche Alzheimer-Diagnostik; zum Studieneintritt lieferte diese bei keiner der untersuchten Personen eine Alzheimer-Diagnose. Der Immuno-Infrarot-Sensor hingegen detektierte bei 22 Probanden fehlgefaltete A $\beta$ -Peptide und somit ein erhöhtes Alzheimer-Risiko. All diese Personen erkrankten im Lauf der folgenden sechs Jahre. Bei Probanden, die eine leichte Fehlfaltung zeigten, dauerte es im Mittel länger (3,4 Jahre) bis zur Erkrankung als bei Probanden mit starker A $\beta$ -Fehlfaltung (2,2 Jahre).

Zusammen mit der Statistikerin Nina Timmesfeld entwickelten die Forscher ein Modell, um das Risiko vorherzusagen, an klinischem Alzheimer zu erkranken. Demnach haben SCD-Probanden mit leichter Fehlfaltung ein 11-fach höheres Risiko und SCD-Probanden mit starker Fehlfaltung ein 19-fach höheres Risiko, in den folgenden 6 Jahren an Alzheimer zu erkranken als Probanden ohne fehlgefaltetes A $\beta$ -Peptid. „Die Fehlfaltung von A $\beta$  ist also ein sehr präziser prognostischer Plasma-Biomarker“, folgert Klaus Gerwert.

### Kombination zweier Biomarker verbessert Prognose weiter

Zusätzlich überprüfte das Team, ob die Kombination zweier verschiedener Messmethoden die Vorhersage des Erkrankungsrisikos weiter verbessern kann. Dazu kombinierten sie die Fehlfaltung aller A $\beta$ -Isoformen mit einem Wert für die Konzentrationsabnahme des A $\beta$ 42 im Vergleich zum A $\beta$ 40 im Plasma. Die Amsterdamer Arbeitsgruppe maß die A $\beta$ -Konzentrationen mit der neuen Single-molecule-array-Technologie (SIMOA). Dadurch steigerte sich die Testgenauigkeit von einer AUC von 0,94 auf 0,99 (Area under Curve).

„Wir können jetzt mit einem einfachen Bluttest an symptomfreien Personen mit subjektiven Bedenken das Risiko, in Zukunft an klinischem Alzheimer zu erkranken oder eben nicht, sehr präzise vorhersagen“, erklärt Klaus Gerwert. „Ebenso sicher können wir aber auch älteren Menschen eine Entwarnung geben, die nur eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit haben, in den kommenden sechs Jahren an Alzheimer zu erkranken.“

„Durch das Biomarker-Panel können wir den kompletten Krankheitsverlauf von 14 Jahren, beginnend im symptomfreien Zustand mit der Fehlfaltung von A $\beta$  und der späteren Plaque-Ablagerungen von A $\beta$ 42 im Gehirn mit ersten kognitiven Beeinträchtigungen präzise im Blut bestimmen“, ergänzt Julia Stockmann.

### **Hoffnung auf Behandlung in frühem Stadium**

Ein solcher Bluttest, der die beginnende Alzheimer-Demenz schon im symptomlosen Zustand erkennen kann, wäre vor allem dann nützlich, wenn ein Wirkstoff zur Behandlung der Krankheit verfügbar wäre. Im März 2021 wird die US-amerikanische Food and Drug Administration über die Zulassung des Medikaments Aducanumab entscheiden. „Unsere Ergebnisse zeigen eindeutig, dass in den klinischen Studien heutzutage die Alzheimer-Medikamente zu spät gegeben werden“, so Klaus Gerwert. „Kein Wunder, dass die bisherigen Medikamente alle fehlgeschlagen sind.“ Der Bochumer Forscher setzt sich dafür ein, dass der Immuno-Infrarot-Sensor künftig bei der Auswahl der Studienteilnehmer Anwendung findet und damit ein deutlich besseres Therapieansprechen erzielt wird.

*Quelle: Ruhr-Universität Bochum*