Alzheimer Risiken erkennen - bereits 17 Jahre vor der Diagnose

Um Ansätze zur Prävention und Behandlung der Alzheimer-Demenz in klinischen Studien weiterzuentwickeln, wäre es hilfreich, Menschen mit einem besonders hohen Erkrankungsrisiko identifizieren zu können. Doch welche Biomarker können bei symptomfreien Menschen, die später tatsächlich Alzheimer entwickeln, schon früh auf eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit hinweisen?

Dies untersuchten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), von der Universität Heidelberg und der Ruhr-Universität Bochum, sowie vom Krebsregister des Saarlands. Das Team identifizierte nun das Protein GFAP, dessen Konzentration im Blut bereits bis zu 17 Jahre vor der klinischen Diagnose der Demenz erhöht ist, als potenziell vielversprechenden frühen Biomarker.

Eine Alzheimer-Demenz wird in der Regel erst dann diagnostiziert, wenn charakteristische Symptome wie etwa Vergesslichkeit auftreten. Doch der eigentliche biologische Beginn der Erkrankung liegt zu diesem Zeitpunkt schon weit zurück und die zugrundeliegenden Gehirnschädigungen sind bereits weit fortgeschritten und irreversibel.

In dieser schleichenden Entwicklung sehen Experten einen der Hauptgründe für die Schwierigkeit, wirksame Methoden der Prävention und Behandlung zu entwickeln. „Ansätze zur Vorbeugung und Behandlung wären wahrscheinlich in der symptomlosen Frühphase der Erkrankung am effektivsten, wenn die ersten Veränderungen des Gehirns auftreten. Um solche Maßnahmen in klinischen Studien zu prüfen, ist es entscheidend, Menschen zu identifizieren, die ein besonders hohes Risiko haben, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken", sagt Hermann Brenner vom Deutschen Krebsforschungszentrum. „Ein Nachweis von Biomarkern im Blut, die auf sehr frühe Veränderungen hindeuten, könnte dafür besonders hilfreich sein.

Es sind bereits mehrere Blut-Biomarker bekannt, deren Spiegel bei einer Alzheimer Demenz charakteristischerweise ansteigen. Dazu zählt etwa P-tau 181, das im Zuge der Alzheimer-Differenzialdiagnostik bestimmt wird, oder NfL (neurofilament light chain), ein Biomarker für Neurodegeneration, sowie das „saure Gliafaserprotein" GFAP, ein charakteristischer Zellbaustein in bestimmten Hirnzellen. „Wir wollten nun wissen, ob bei Menschen, die später im Leben an Alzheimer erkranken, einer oder mehrere dieser Marker bereits lange vor den ersten Symptomen nachweisbar ist", erklärt Brenner.

Für diese Untersuchung konnte das Team um Brenner Blutproben der Teilnehmerinnen und Teilnehmer der ESTHER[1]-Studie nutzen. Diese von Brenner geleitete und gemeinsam mit dem Saarländischen Krebsregister durchgeführte Kohortenstudie läuft bereits seit dem Jahr 2000. Für die aktuelle Arbeit berücksichtigte das Forscherteam die Ausgangs-Blutproben von 145 ESTHER-Probanden, bei denen im Verlauf von bis zu 17 Jahren Nachbeobachtungszeit eine Alzheimer-Demenz diagnostiziert wurde. Als Kontrollen wurden 507 Teilnehmer ohne Demenzdiagnose zufällig ausgewählt.

Die wichtigsten Ergebnisse der Auswertung:

- Erhöhte GFAP-Spiegel im Blut treten bei Menschen, die später an Alzheimer erkranken, bereits bis zu 17 Jahre vor der Diagnose auf.
- Unter den drei untersuchten Markern hatte ein erhöhter GFAP-Spiegel die höchste Vorhersagekraft für eine spätere Alzheimer Demenz
- Die Blutkonzentrationen der anderen beiden untersuchten Biomarker, NfL und P-tau 181, steigen erst etwa neun Jahre vor der Manifestation der Erkrankung an.
- Der Vorhersagewert erhöhter NfL und P-Tau 181-Spiegel war bei Studienteilnehmern mit niedrigen Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen höchsten. Herz-Kreislauf-Gesundheit spielt während aller Stadien der Demenz-Entwicklung eine wichtige Rolle, Herz-Kreislauferkrankungen können den Verlauf der Erkrankung negativ beeinflussen.

„Wir haben mit unserer Untersuchung erstmals Hinweise dafür gefunden, dass ein Anstieg der Konzentration von GFAP im Blut ein sehr früher Alzheimer-Risikomarker sein könnte. Erhöhte P-tau 181-Spiegel wurden dagegen bereits seit längerem als Alzheimer-Risikomarker diskutiert. Allerdings müssen hier weitere und möglichst noch größere Studien klären, wann genau die Konzentration dieses Markers messbar ansteigt, um einen möglichen Einsatz für die Früherkennung und Prävention bestmöglich zu bestimmen", erklärt Erstautorin Hannah Stocker vom Netzwerk Alternsforschung der Universität Heidelberg.

Studienleiter Hermann Brenner ergänzt: „Zur Vorhersage des Alzheimer-Risikos wäre ein schrittweises Vorgehen denkbar: Ein positives GFAP-Ergebnis könnte als Hinweis darauf dienen, bei welchen Personen weitergehende Untersuchungen durchgeführt werden sollten. Auf diese Weise könnte sich der Zeitpunkt eingrenzen lassen, an dem Chance am größten wäre, den Krankheitsprozess tatsächlich aufzuhalten oder zumindest positiv zu beeinflussen."

1) ESTHER: Epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung

Publikation:

Hannah Stocker, Léon Beyer, Laura Perna, Dan Rujescu, Bernd Holleczek, Konrad Beyreuther, Julia Stockmann, Ben Schöttker, Klaus Gerwert, Hermann Brenner: Association of plasma biomarkers, P-tau181, glial fibrillary acidic protein, and neurofilament light, with intermediate and long-term clinical Alzheimer's disease risk: Results from a prospective cohort followed over 17 years
Alzheimer & Dementia 2022, DOI: https://doi.org/10.1002/alz.12614

Pressemitteilung

03.03.2022
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
- Deutsches Krebsforschungszentrum – ESTHER Studie