



# Dem unmerklichen Anfang auf der Spur

Jülicher Forscher entwickeln Methoden, Krankheiten wie Alzheimer, Schizophrenie und Multiple Sklerose früher als bisher sicher zu diagnostizieren. Für die Kranken heißt das: Früher richtig behandelt, gewinnen sie Lebenszeit, in der sie noch nicht unter schweren Symptomen leiden.

**D**as kann jedem passieren: Man hat vor einigen Tagen ein neues Handy gekauft, und nun will einem die PIN partout nicht einfallen. Oder man tritt aus der Haustür und kann sich nicht erinnern, wo man am Vorabend das Auto geparkt hat – am botanischen Garten oder doch in der Riehler Straße? Manche – vor allem Jüngere – nehmen es mit Humor und sagen „Alzheimer lässt grüßen“. Andere dagegen fragen sich ernsthaft, ob solche Aussetzer erste Vorboten einer Demenzerkrankung sein könnten.

Gänzlich unbegründet ist die Sorge nicht: „Recht viele Menschen, die zum Arzt gehen, weil sie mit zunehmendem

Alter erste Beeinträchtigungen ihres Erinnerungsvermögens feststellen, entwickeln tatsächlich später eine Alzheimer-Demenz“, sagt der Jülicher Neurologe Prof. Gereon Fink.

## SUCHE NACH GEWISSHEIT

Wer befürchtet, dass sein Gedächtnis nachlässt, den treibt wohl zunächst vor allem das Bedürfnis nach Gewissheit zum Arzt. Insofern ist es für ihn wichtig, dass der Mediziner eine sichere Diagnose stellen kann – auch wenn die Krankheit noch nicht sehr ausgeprägt ist. Aber auch aus einem anderen Grund ist es bedeutsam, die Vorzeichen möglichst

früh zu erkennen: „Indem man dann sofort mit einer Therapie – etwa einem Gedächtnistraining – beginnt, kann man die Erkrankung zwar nicht verhindern, aber das Auftreten schwerer Symptome zeitlich hinauszögern“, sagt Fink.

Sein Kollege Prof. Andreas Bauer erklärt noch aus einem anderen Blickwinkel heraus, warum eine frühzeitige Diagnosestellung bei vielen Krankheiten des Gehirns wünschenswert ist. Ausgangspunkt ist eine eigentlich niederschmetternde Erkenntnis: „Was zerstört ist, bleibt in der Regel dauerhaft zerstört und ist zumeist nicht wiederherzustellen – für das zentrale Nervensystem gilt das

Die Vorzeichen der Alzheimer-Demenz sind schwer zu erkennen. Doch eine frühzeitige und sichere Diagnose der Krankheit ist wichtig, um das Auftreten schwerer Symptome zeitlich hinauszögern zu können.

immer noch, trotz allen medizinischen Fortschritts und der Erkenntnis, dass das Gehirn zu erstaunlichen Kompensationsleistungen fähig ist.“ Daher, so der Neurologe weiter, müsse man versuchen, die Nervenzellen von vornherein vor der Zerstörung zu bewahren und so der Krankheit entgegenzuwirken. In der Praxis bedeutet das üblicherweise, den Patienten möglichst frühzeitig und gezielt medikamentös zu behandeln.

#### ZEITIGE THERAPIE NÜTZT

Wie erfolgreich diese Strategie ist, hängt von der Art der Erkrankung ab. „Studien zur Schizophrenie beispielsweise zeigen einen doppelten Nutzen des frühzeitigen pharmakologischen Eingriffs: Zum einen verläuft die Krankheit weniger dramatisch, und zum anderen lässt sich ihr Schwerpunkt in Richtung eines höheren Lebensalters verschieben“, so Bauer.

Eine vorbeugende Gabe von Medikamenten ohne sichere Diagnose kommt jedoch nicht infrage: Alle Arzneistoffe haben Nebenwirkungen, und ihre Einnahme ist stets mit einem gewissen gesundheitlichen Risiko verbunden. Hinzu kommt, dass die prophylaktische Medikamentengabe mit enormen Kosten verbunden wäre. „Somit ist die sichere Diagnose der neurologischen oder psychischen Erkrankung Voraussetzung, um gezielt pharmakologisch intervenieren zu können“, folgert Bauer.

Um herauszufinden, ob jemand tatsächlich unter krankheitsbedingten Gedächtnisstörungen leidet, setzen Ärzte üblicherweise neuropsychologische Tests ein. So legen sie ihren Patienten zum Beispiel zehn Bilder von verschiedenen Tieren mit der Aufforderung vor, sich diese einzuprägen. Fünf Minuten später

sollen die Patienten dann möglichst viele Tiere aufzählen. Bei einem anderen Test haben die Patienten eine Minute Zeit, um möglichst viele Begriffe etwa zum Oberbegriff „Supermarkt“ zu nennen.

Um zur Diagnose Schizophrenie zu gelangen, beobachten die Ärzte das Verhalten der Patienten und befragen sie, wobei sie auf standardisierte Interviewbögen zurückgreifen können. Auf diese Weise stellen sie fest, ob die Patienten unter bestimmten Symptomen leiden, die für die Schizophrenie typisch sind. Zu ihnen zählen Wahnvorstellungen und Halluzinationen. Betroffene – 800 000 Menschen in Deutschland – hören Stimmen, sehen Personen, die nicht da sind, oder fühlen sich verfolgt. Weit verbreitet ist auch die wahnhaftige Überzeugung, durch Außerirdische oder magische Mächte beobachtet und kontrolliert zu werden. Schon Jahre vor diesen auffälligen, sogenannten Positivsymptomen, beginnen die weniger eindeutigen Negativsymptome, zu denen unter anderem Antriebsverlust, Konzentrationsschwäche und der soziale Rückzug von Freunden und Familie gehören.

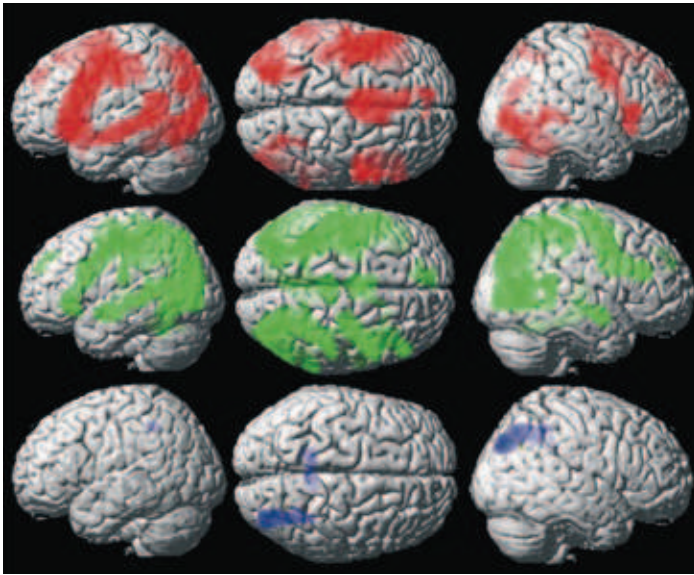
#### SCHIZOPHRENIE FRÜH ERKANNT

Der Nachteil der Diagnose durch solche Tests: „Selbst der beste Mediziner kann die Diagnose Schizophrenie erst dann stellen, wenn auch die Positivsymptome auftreten“, erläutert Bauer. Vergleichbares gilt auch für die Diagnose Alzheimer: Die Defizite, die von den maßgeschneiderten Tests aufgedeckt werden, müssen schon sehr gravierend sein, bevor ein Mediziner davon ausgehen kann, dass sein Patient wirklich an dieser Demenzerkrankung leidet – und völlig sicher kann er selbst dann noch nicht sein.

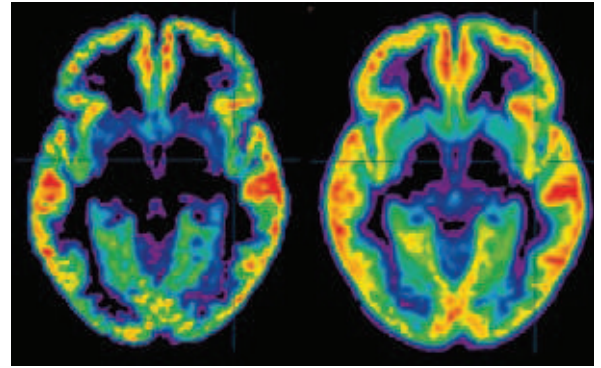
Angesichts dessen liegt es nahe, mit Verfahren wie der Magnetresonanztomografie (MRT) oder der Positronenemissionstomografie (PET) nach Veränderungen im Gehirn zu suchen, die für die jeweilige Krankheit charakteristisch sind. Spiegelt sich die Erkrankung tatsächlich in den Bildern wider, die diese Verfahren liefern, so kann man im nächsten Schritt untersuchen, ob diese Abweichungen auch schon sichtbar sind, bevor jemand unter schweren Symptomen leidet. Genau das tun viele Hirnforscher weltweit, darunter auch Jülicher Neurowissenschaftler.

Das Team um Andreas Bauer hat sein Augenmerk auf ein Molekül namens 5-HT<sub>2A</sub> – einen sogenannten Transmitterrezeptor – gerichtet. Transmitterrezeptoren sind Eiweißmoleküle in der äußeren Hülle von Nervenzellen und für die Informationsübertragung im Gehirn entscheidend. Mithilfe der PET können die Wissenschaftler feststellen, wie viele dieser 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren in den einzelnen Hirnregionen vorhanden sind. Dazu injizieren sie den Menschen, die sie untersuchen wollen, eine schwach radioaktiv markierte Substanz, das [<sup>18</sup>F]Altanserin. Im Gehirn angelangt, lagert es sich spezifisch an die 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren an. Durch den spontanen Zerfall der radioaktiven Atome entsteht dann ein messbares Signal, das die Position der Rezeptoren anzeigt.

Gemeinsam mit Bonner Kollegen untersuchten die Wissenschaftler um Bauer so Menschen, bei denen es aufgrund der herkömmlichen Diagnoseverfahren mit standardisierter Befragung als wahrscheinlich galt, dass sie an Schizophrenie erkrankt waren, obwohl die schweren Positivsymptome noch nicht aufgetreten waren. Dabei fanden sie



Das Gehirn von Gesunden (obere Zeile) reagiert auf Reize, die das Langzeitgedächtnis ansprechen, anders als das von Menschen mit einer sogenannten „leichten kognitiven Beeinträchtigung“ (mittlere Zeile). Die untere Zeile macht die Unterschiede auf einen Blick sichtbar.



Wie sich im Gehirn ein erhöhtes Schizophrenie-Risiko widerspiegelt, zeigt diese Gegenüberstellung: Die Zunahme blauer, violetter und schwarzer Bereiche (links) zeigt eine verringerte 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte gegenüber derjenigen im gesunden Gehirn (rechts).

heraus: Je stärker die psychologischen Tests auf eine beginnende Schizophrenie hinwiesen, desto geringer war die Konzentration von 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren im Gehirn. „Allerdings müssen wir noch mehr Menschen über einen längeren Zeitraum untersuchen, um tatsächlich sagen zu können, ob wir auf einen biologischen Marker zur Frühdiagnose von Schizophrenie gestoßen sind“, schränkt Bauer ein. Erst nach einer Beobachtungszeit von fünf Jahren wird endgültig feststehen, ob sich bei Betroffenen mit weniger 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren wirklich häufiger eine ausgeprägte Schizophrenie entwickelt.

#### ANZEICHEN DER MS

Jülicher Wissenschaftler um Prof. Jon Shah sind ebenfalls auf der Suche nach frühen Anzeichen einer Hirnerkrankung. Sie haben mithilfe einer speziellen, selbst entwickelten MRT-Methode die Gehirne von MS-Patienten untersucht. MS ist das Kürzel für „Multiple Sklerose“, eine sehr unterschiedlich verlaufende Krankheit, bei der im Gehirn und im Rückenmark charakteristische Entzündungsherde auftreten. Körpereigene Abwehrzellen greifen dort die Myelinschutzschicht an, die die Nervenfasern

umhüllt – ähnlich der Isolierung um ein elektrisches Kabel. MS-Patienten bekommen dann unter anderem Schwierigkeiten beim Sehen und beim Gehen und leiden unter gestörten Empfindungen für Berührung und Temperatur.

Das patentierte MRT-Verfahren der Jülicher Forscher erlaubt es, den Wassergehalt in unterschiedlichen Bereichen des lebenden Gehirns bis auf ein Prozent genau zu bestimmen. „Antrieb für unsere Untersuchungen an MS-Patienten ist die Vermutung, dass es schon Störungen im Gehirn gibt, bevor die Entzündungsherde in herkömmlichen MRT-Aufnahmen sichtbar werden“, sagt Shah. Diese Störungen werden möglicherweise von Veränderungen des Wassergehaltes begleitet. Noch stehen die Wissenschaftler mit ihrer Forschung ganz am Anfang. Doch: „Es gibt erste Hinweise, dass wir auf dem richtigen Weg sind“, freut sich Shah.

#### VERGESSLICHKEIT ALS WARNUNG

Die Vorboten der Alzheimer-Erkrankung hat sich die Jülicher Arbeitsgruppe um Gereon Fink näher angeschaut. Gemeinsam mit Dresdener Forschern untersuchten die Wissenschaftler Menschen, die laut neuropsychologischer

Tests unter einer „leichten kognitiven Beeinträchtigung“ (LKB) litten. Studien weisen darauf hin, dass Menschen mit einer LKB später besonders häufig an Morbus Alzheimer erkranken. „Typisch für die Betroffenen ist, dass sie kürzlich zurückliegende Ereignisse vergessen, während das Gedächtnis für länger zurückliegende Ereignisse noch funktioniert“, erläutert Fink. Trotzdem zeigen die funktionellen MRT-Bilder, die von den Forschern aufgenommen wurden: Das Gehirn von Menschen mit einer LKB reagiert auf Reize, die das Langzeitgedächtnis ansprechen, mit anderen Aktivitäten als das Gehirn gesunder älterer Menschen. „Darin spiegelt sich der – anfänglich noch gelingende – Versuch des Gehirns wider, Defizite zu kompensieren“, so Fink.

Die Ergebnisse der Jülicher Forscher könnten künftig helfen, zunehmende Vergesslichkeit aufgrund normalen Alterns besser von krankhaften Gedächtnisstörungen abzugrenzen. Eine interessante Perspektive auch speziell für diejenigen, die sich gerade auf die Suche nach ihrem Auto begeben. ::

Frank Frick