

Press release**Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald****Constanze Steinke**

08/29/2016

<http://idw-online.de/en/news658145>Research projects
Biology, Medicine
transregional, national**Therapeutische Apherese leichter Alzheimer-Demenz mit vaskulärer Beteiligung**

Start einer Pilotstudie an der Greifswalder Universitätsmedizin Im September startet im Klinikum der Universität Greifswald eine klinische Studie an Demenzpatienten. Untersucht wird, ob die Elimination von gefäßpathologischen Autoantikörpern zu einer verbesserten cerebralen Durchblutung führt. Die Autoantikörper werden durch Immunadsorption aus dem Blutplasma entfernt. Bei der Studie arbeiten verschiedene medizinische Fachbereiche der Universitätsmedizin eng zusammen.

Etwa 1,6 Mio. Menschen sind in Deutschland von Demenz betroffen. Die häufigste Form ist die Alzheimer Demenz. Es handelt sich hierbei um eine neurodegenerative Erkrankung, bei der kognitive Fähigkeiten wie das Erinnerungsvermögen oder die räumliche Orientierung verloren gehen. Betroffene können nach und nach ihren Alltag weniger gut bewältigen, wodurch auch die Belastung der Angehörigen stark zunimmt.

Ursächliche Mechanismen für die Entstehung der Alzheimer Demenz sind bisher noch nicht aufgeklärt. Ein bekannter Risikofaktor ist jedoch das Alter: Jeder siebte über 80 Jahren leidet unter einer Alzheimer Demenz und sogar jeder dritte über 90 Jahren. Insbesondere auch vor dem Hintergrund der steigenden Lebenserwartung sind neue Therapieansätze dringend notwendig.

Eine vaskuläre Beteiligung an der Entstehung einer Demenz erfährt immer mehr Aufmerksamkeit. Die Standardtherapie bei der Alzheimer Demenz sieht zurzeit eine medikamentöse Behandlung vor, die in den Stoffwechsel des Gehirns eingreift und starke Nebenwirkungen hervorrufen kann. Neue Medikamente, die β -Amyloidplaques im Gehirn abtragen oder ihre Entstehung blockieren, haben ihre Erwartungen bisher nicht erfüllt. Offensichtlich ist die Erkrankung Morbus Alzheimer nicht nur eine pathologische Ablagerung von β -Amyloid und die damit einhergehende Leistungsminderung der Nervenzellen des Hirns. Inzwischen wird einer vaskulären Beteiligung der Alzheimerdemenz vermehrte Aufmerksamkeit gewidmet, und neue Ansätze beschäftigen sich nun auch mit der Rolle geschädigter Blutgefäße und der interstitiellen cerebralen Räume bei der Entstehung der Erkrankung.

Forschung befasst sich auch mit der Rolle durch Autoantikörper geschädigter Blutgefäße bei der Alzheimer-Entstehung. Häufig beobachtet wird bei Demenz eine Beeinträchtigung der cerebralen Durchblutung. Diese führt zu einer verminderten Versorgung der Neuronen mit Glukose und Sauerstoff. Ebenso ist die sog. Clearance, der Entsorgung der Hirnflüssigkeit von β -Amyloid und anderen Aggregaten herabgesetzt. Daran beteiligt können cerebrovaskuläre Prozesse sein, die einhergehen mit einer Verengung oder sogar Verödung der Blutgefäße. Möglicherweise wird dieses Geschehen durch Autoantikörper induziert oder zumindest verstärkt. Seit Jahren werden solche gefäßpathologischen Autoantikörper durch Arbeitsgruppen am Max-Delbrück-Centrum Berlin-Buch erforscht.

Die Autoantikörper richten sich gegen G Protein gekoppelte Rezeptoren. Hervorzuheben ist im Zusammenhang mit Gefäßveränderungen der α_1 -Adrenoceptor bzw. die gegen ihn gerichteten Autoantikörper. Auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaft einer Rezeptoraktivierung, wie sie physiologisch durch Agonisten erfolgt (z.B.

Noradrenalin), wird in auch von agonistischen Autoantikörpern gesprochen. Die Aktivierung erfolgt dabei durch eine Rezeptordimerisierung, die ihrerseits zu einem intrazellulären Ca-Signalling führt. Auf Dauer führt das zu einer Proliferation der gefäßumkleidenden glatten Muskelzellen und einer Reduktion des Gefäßlumens. Die Gefäße verlieren ihre Elastizität („arterial stiffness“), das Durchflußvolumen verringert sich, und der Blutdruck steigt. Im Tierexperiment führen Autoantikörper gegen den α_1 -adrenergen Rezeptor zu einer cerebralen Gefäßverengung bzw. -verödung (Karczewski et al, 2012). Dieser Typ Autoantikörper wurde im Blut von ca. 40% der Patienten mit Demenz gefunden. Eine medikamentöse Behandlung, die die durch die Autoantikörper ausgelösten gefäßpathologischen Prozesse eindämmt oder korrigiert, existiert derzeit nicht.

Die Immunadsorption ist ein seit Jahren gut eingeführtes extrakorporales Therapieverfahren. Seit schon einigen Jahren findet bei kardiologischen Erkrankungen, insbesondere der Dilatativen Cardiomyopathie (DCM) eine extrakorporale Entfernung der Immunglobuline statt. Im Gegensatz zum therapeutischen Plasmaaus-tausch (TPE), bei dem das gesamte Blutplasma ersetzt wird, bleiben bei der Immunadsorption die Plasmaproteine im Körper. Es werden an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen die Immunglobuline mit speziellen Adsorbentien aus dem Blutplasma entfernt, und mit ihnen die pathologischen Autoantikörper. Dieses extrakorporale therapeutische Verfahren soll nun einer genaueren Prüfung auf seinen Nutzen zur verbesserten cerebralen Durchblutung bei Demenzpatienten unterzogen werden.

Aufbauend auf den Ergebnissen einer Pilotstudie an der Berliner Charité (Hempel et al, 2016) führt eine Elimination der Immunglobuline an vier Tagen zu einem Ausbleiben der Autoantikörper über 12 Monate. Es bleiben über 12-18 Monate auch die kognitiven Leistungen stabil, während in einer – virtuellen – Kontrollgruppe die kognitive Leistung weiter abnimmt. In der weiterführenden monozentrischen offenen Studie „IMAD“ (Efficacy of immunoadsorption for treatment of persons with Alzheimer dementia and agonistic autoantibodies against α_1 -adrenoceptor) wird derzeit geprüft, in welchem Ausmaß die Immunadsorption bei Demenzpatienten mit gefäßpathologischen Autoantikörpern die cerebrale Durchblutung und die Gefäßsituation verbessert. Es werden eine Reihe mechanistischer Gefäßparameter vor und bis zu 12 Monaten nach der einmaligen fünftägigen Immunadsorption gemessen. Zu ihnen gehören die Bestimmung der cerebralen Durchblutung ASL (arterial spin label) und die Messung der Gefäßsteifigkeit die Pulswellenanalyse (PWA). Weiterhin verfolgt wird die Änderung der Herzleistung nach Immunadsorption und die Sauerstoffsättigung der Gewebe. Auch die kognitive Leistung der Patienten wird an den 15 Patienten vor und nach Immunadsorption bestimmt.

Beteiligt sind mehrere Institute und Kliniken der Universitätsmedizin Greifswald: Das Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie (PD Dr. Sönke Langner), die Klinik und Poliklinik für Neurologie (Dr. Sarah Bornmann), die Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B - Kardiologie (Prof. Marcus Dörr), die Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A – Nephrologie und Hypertensio-logie (Prof. Sylvia Stracke), die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Prof. Hans Jürgen Grabe) und das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.

Universitätsmedizin Greifswald
Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Hosten
Projektleiter: PD Dr. med. Sönke Langner
Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald
T +49 3834 86-69 60
E aertzlicher.vorstand@uni-greifswald.de
www.medizin.uni-greifswald.de
www.facebook.com/UnimedizinGreifswald
Twitter @UMGreifswald

Attachment Plakat Infoveranstaltung zur Studie <http://idw-online.de/en/attachment50721>

