

# Alzheimer im Blick – das Auge als diagnostisches Fenster zum Körper

Christian Schön, Jochen Herms,  
Zentrum für Neuropathologie, Ludwig Maximilians Universität, München

**Neue empfindliche optische Messverfahren sollen zukünftig helfen, nicht nur Augenkrankheiten, sondern auch andere Erkrankungen früher und sicherer anhand einer Retina-Untersuchung zu diagnostizieren. Bei Krankheiten wie Bluthochdruck, Rheuma oder Alzheimer, die auch zu Veränderungen am Augenhintergrund führen, dient das Auge dann als diagnostisches Fenster zum Körper.**

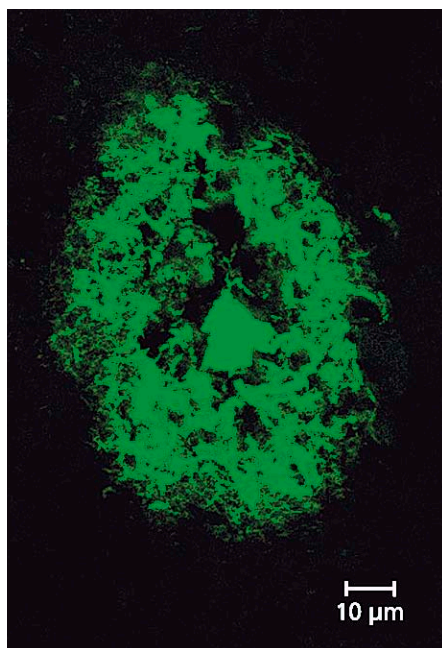
Angesichts der demographischen Entwicklung und der Zunahme altersbedingter Erkrankungen wird es immer wichtiger, Krankheiten ohne Belastung für den Patienten früh aufzudecken. Im Jahr 2009 startete der BMBF-geförderte Forschungsverbund "Molecular Diagnosis of Neurodegenerative Diseases in the Eye" (MINDE), der die Alzheimer-Erkrankung bereits in einem frühen Stadium per Augenscan erkennen will. Morbus Alzheimer ist mit weltweit zirka 36 Millionen Betroffenen die bei weitem häufigste chronisch neurode-

generative Erkrankung. Experten erwarten aufgrund der alternden Bevölkerung einen starken Anstieg der Fallzahlen auf über 115 Millionen Betroffene im Jahr 2050 [1].

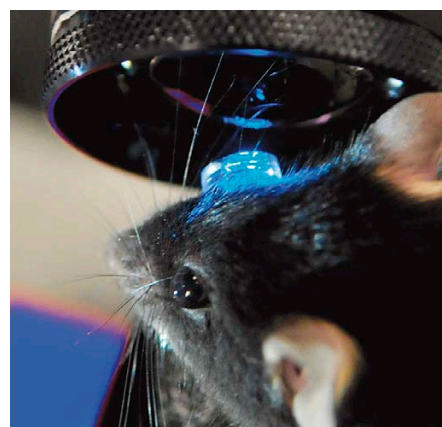
## 1 Konventionelle Alzheimer-Diagnostik

Der Morbus Alzheimer tritt typischerweise in höherem Lebensalter auf. Bei den Patienten sind neben dem zunehmenden Verlust kognitiver Fähigkeiten auch Einschränkungen der nicht-kognitiven Eigenschaften zu beobachten. Im Gehirn der Erkrankten bilden sich extrazelluläre Proteinablagerungen aus, so genannte Beta-Amyloid- oder A $\beta$ -Plaques, deren Vorhandensein in der Hirnrinde ein anerkanntes pathologisches Kennzeichen des Morbus Alzheimer ist. Ein weiteres charakteristisches Merkmal der Krankheit sind fibrilläre Ablagerungen des tau-Proteins in den Nervenzellen. Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Hirnmasse durch Absterben der Neuronen stark ab.

Eine gesicherte Diagnose des Morbus Alzheimer ist derzeit nur post mortem durch histologische Untersuchung des Gehirns möglich (Bild 1). Bestehende Diagnoseverfahren wie kognitive Tests, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) erlauben weder eine Frühdiagnose noch einen sicheren Befund. Neue Ansätze, wie die Bildgebung mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET), sind zwar in der Lage, die Diagnose des Morbus Alzheimers mit hoher Sicherheit zu stellen, setzen aber eine sehr teure und nicht überall verfügbare Infrastruktur voraus. Zudem wird der Patient mit ionisierender Strahlung belastet.



**Bild 1:** Ausschnitt eines menschlichen Hirngewebschnitts mit pathologischen Beta-Amyloid-Plaques (grün) nach Anfärbung mit einer spezifischen Sonde

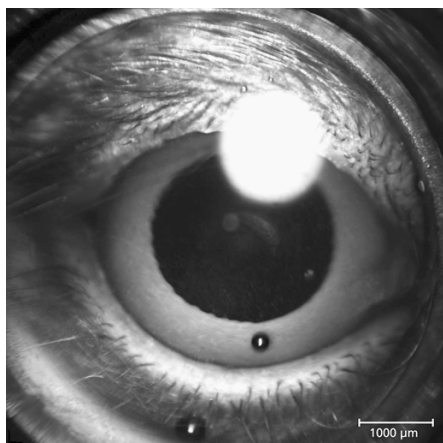


**Bild 2:** Konfokaler optischer Aufbau für nicht-invasive Scans am Mausauge

## 2 Neuartige Ansätze

Die optische Bildgebung soll, wenn die Sensitivität vergleichbar ist, eine potentiell deutlich kostengünstigere und wesentlich einfachere Diagnostik bieten. Durch die geringe Eindringtiefe von Laserlicht und die relativ dicke Schädelkalotte des Menschen ist eine optische Detektion von A $\beta$ -Plaques im Gehirn nur in Tiermodellen möglich. Das Auge ist auf Grund der guten Zugänglichkeit für optische Verfahren deutlich besser geeignet.

Ein empfindlicher und schnell durchführbarer „Augenscan“ soll künftig helfen, die Alzheimer-Erkrankung bereits in einem frühen Stadium durch den Nachweis der pathologisch relevanten Plaques zu erkennen. In Versuchen mit transgenen Mäusen (Bild 2) konnten A $\beta$ -Ablagerungen nach Gabe eines spezifischen Farbstoffs *in-vivo* mit verschiedenen optischen Mess-



**Bild 3: Mausauge während eines Scans**

verfahren sowohl im Gehirn als auch in der Retina nachgewiesen werden [2,3]. Um die Plaques ebenso im Auge des lebenden Menschen optisch nachweisen zu können, wird bei dem zu entwickelnden Diagnoseverfahren die Retina des Patienten durch die Augenlinse hindurch mit unschädlichem Laserlicht beleuchtet. Dieses regt neuartige molekulare Sonden zur Emission charakteristischer Fluoreszenzsignale an, die sich mit einem empfindlichen Sensor identifizieren lassen. Allerdings sind solche Sonden – spezielle Fluorophore, die sich spezifisch an die Zielmoleküle binden – erst noch zu identifizieren. Sie müssen zugleich einer Reihe spezifischer Anforderungen genügen, u.a. bezüglich Distribution und Metabolisierung.

Neben der Früherkennung soll das Verfahren auch die Verlaufskontrolle neuartiger Therapieansätze ermöglichen, die in vielen Fällen auf eine Verminderung der A $\beta$ -Ablagerungen oder der tau-Pathologie zielen. Das Augenscan-Verfahren könnte somit die Erfolgsaussichten neuer Therapieansätze erheblich steigern und im Kampf gegen die bisher als unheilbar geltende Krankheit neue Hoffnung bringen.

### 3 Messvoraussetzungen

Zur Detektion der Fluoreszenzsignale der molekularen Sonden sollen neuartige Geräte zur Retinabildgebung in Kombination mit modernsten Kontrastverfahren und Optiken konzipiert und aufgebaut werden.

Seit vielen Jahren werden Funduskameras zur Diagnose retinaler Erkrankungen eingesetzt. Diese können auch mit Fluoreszenztechniken kombiniert werden. Jedoch stört die Autofluoreszenz intrinsischer Moleküle die Fluoreszenzsignale der A $\beta$ - und tau-bindenden Sonden. Das reduziert die Sensitivität und Spezifität der Diagnose

und erschwert die Quantifizierung der Signale. Für die hochsensitive, spezifische und quantifizierbare Detektion der Sonden soll die Aufnahme von Fluoreszenzlebensdauern sowie das spektrale Entmischen der Fluoreszenzsignale erfolgen. Autofluoreszenz- sowie morphologische Untersuchung und diagnoseunterstützende Bildverarbeitung komplettieren die Forschung.

Zunächst müssen die physikochemischen und biochemischen Grundlagen für die Selektivität der Sonden und deren diagnostische Effizienz in zellfreien Systemen ermittelt werden. Beim Design der neuen Fluorophore ist ein wesentliches Kriterium die Blut/Retinaschranke, die für den Fluorophor passierbar sein muss. Der sich wiederholende Zyklus aus Design, Synthese und Analyse der neuen Sonden erfolgt eng verknüpft mit der Entwicklung der Geräteeigenschaften zur molekularen Bildgebung.

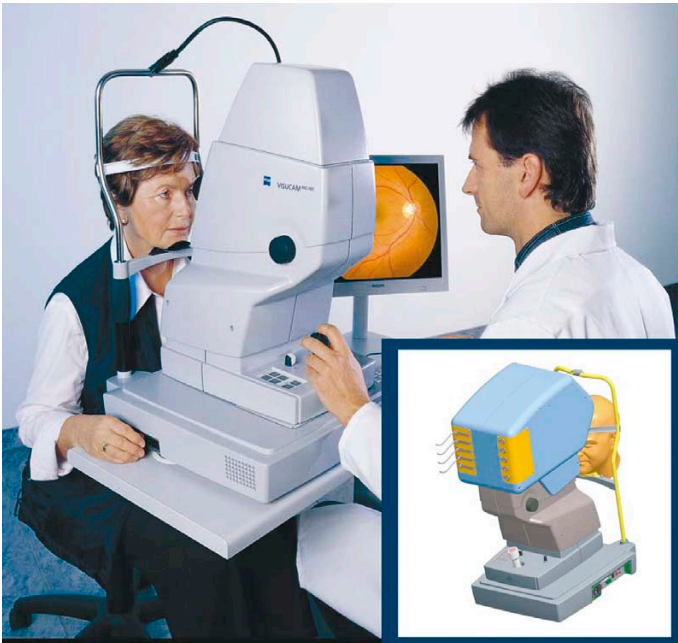
Neuropathologen charakterisieren im Rahmen des Projektes Ablagerungen von Beta-Amyloid und Tau-Protein an der Linse und Retina auf eine diagnostische Wertigkeit für nicht invasive, optische *in-vivo* Verfahren am Auge. Histologische, immunhistochemische sowie biochemische Untersuchungen an Augen- und Gehirngewebsproben verstorbener Patienten, zum Einen von solchen, die an der Alzheimerschen Erkrankung litten, und zum Anderen von nicht dementen Patienten, sollen Aufschluss darüber geben, ob und in welchem Ausmaß die Pathologie im Auge mit der im Gehirn korreliert. Begleitend werden histologische und biochemische Untersuchungen an transgenen Mausmodellen durchgeführt, welche vergleichbare pathologische Veränderungen wie der menschliche Patient aufweisen (**Bild 3**).

Darauf aufbauend werden sowohl Fluorophore, von denen bekannt ist, dass sie an A $\beta$ - und tau-Protein binden, als auch neu identifizierte Fluorophore im Tiermodell zunächst *in-vitro* und danach *in-vivo* evaluiert. Dabei sollen vor allem Experimente am Auge des lebenden Tieres zeigen, ob die Fluorophore spezifisch die A $\beta$ - und tau-Ablagerungen markieren. Aussichtsreiche Sonden sollen zusätzlich mit Hilfe der *in-vivo* Zweiphotonenmikroskopie in der Hirnrinde der transgenen Mäuse untersucht werden. Ziel ist es, damit Fluorophore zu identifizieren, die die pathologischen Veränderungen im Gehirn möglichst exakt in Linse oder Retina widerspiegeln.

### 4 Projektrahmen

In der ersten Projektphase sollen Demonstratoren für präklinische und erste klinische Untersuchungen aufgebaut werden





**Bild 4: Untersuchung des Augenhintergrundes mit einer kommerziellen Funduskamera. Kleines Bild: Konzept des Demonstrators für klinische Untersuchungen (Bild: Carl Zeiss)**

(Bild 4), die in Projektphase zwei für die klinische Validierung eingesetzt werden sollen. Wissenschaftliches und technisches Gesamtziel des Projektes ist eine Systemlösung aus neuartigen molekularen Sonden, innovativen optischen Geräten und begleitender klinischer Evaluation für das Screening und die Frühdiagnose von Morbus Alzheimer sowie die Therapiekontrolle.

Mit der Technologieinitiative „Molekulare Bildgebung in der Medizin – MoBiMed“ unterstützt das BMBF gemeinsame Forschungsmaßnahmen zwischen Wissen-

schaft und Wirtschaft im Bereich der Molekularen Bildgebung. Sie ist Teil der Hightech-Strategie der Bundesregierung und des Aktionsplans Medizintechnik, deren Ziel es ist, Krankheiten in ihrer Entstehungsphase zu erkennen und entsprechend frühzeitig zu behandeln.

## 5 Fazit

Die Molekulare Bildgebung befasst sich mit der Untersuchung und Abbildung biologischer Prozesse im lebenden Organismus (*in-vivo*) auf der molekularen Ebene.

Sie wird nicht nur das Verständnis von regulären und krankhaften Vorgängen im Körper künftig deutlich verbessern, sondern lässt auch große Fortschritte in der medizinischen Diagnostik und Therapie erwarten.

## Literaturhinweise:

- [1] World Alzheimer Report 2010, [www.alz.co.uk/research/worldreport](http://www.alz.co.uk/research/worldreport)
- [2] M. Koronyo-Hamaoui, Y. Koronyo, A.V. Ljubimov, C.A. Miller, M.K. Ko, K.L. Black, M. Schwartz, D.L. Farkas, *Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model*, Neuroimage, 2011, 54 Suppl. 1, pp. S204-17

- [3] S. Burgold, T. Bittner, M.M. Dorostkar, D. Kieser, M. Fuhrmann, G. Mitteregger, H. Kretzschmar, B. Schmidt, J. Herms, *In vivo multiphoton imaging reveals gradual growth of new born amyloid plaques over weeks*, Acta Neuropathol (2011) 121:327–335

## Ansprechpartner

für das Projekt:

Christian Schön  
Zentrum für Neuro-pathologie  
Ludwig Maximilians  
Universität München  
Feodor-Lynen-Str. 23  
D-81377 München  
Tel. 089/2180-78124  
Fax 089/2180-78037  
[christian.schoen@med.uni-muenchen.de](mailto:christian.schoen@med.uni-muenchen.de)  
[www.neuropathologie.med.uni-muenchen.de/herms](http://www.neuropathologie.med.uni-muenchen.de/herms)



Prof. Jochen Herms  
Zentrum für Neuro-pathologie  
Ludwig Maximilians  
Universität München  
Feodor-Lynen-Str. 23  
D-81377 München  
Tel. 089/2180-78010  
Fax 089/2180-78037  
[jochen.herms@med.uni-muenchen.de](mailto:jochen.herms@med.uni-muenchen.de)  
[www.neuropathologie.med.uni-muenchen.de/herms](http://www.neuropathologie.med.uni-muenchen.de/herms)



Öffentlichkeitsarbeit:

Dr. Andreas Wolff  
Forschungsschwerpunkt  
Biophotonik  
Institut für Photonische  
Technologien  
Albert-Einstein-Str. 9  
D-07745 Jena  
Tel. 03641/206-035  
Fax 03641/206-044  
eMail: [andreas.wolff@ipht-jena.de](mailto:andreas.wolff@ipht-jena.de)  
Internet: [www.biophotonik.org](http://www.biophotonik.org)



Prof. Jürgen Popp  
Sprecher  
Forschungsschwerpunkt  
Biophotonik  
Institut für Photonische  
Technologien  
Albert-Einstein-Str. 9  
D-07745 Jena  
Tel. 03641/206-301  
Fax 03641/206-399  
eMail: [juergen.popp@ipht-jena.de](mailto:juergen.popp@ipht-jena.de)  
Internet: [www.biophotonik.org](http://www.biophotonik.org)  
**LASER 2011: Stand B1.340/146**



Verbundkoordinator	Projektleiter	Arbeitspaket
medways e.V., Jena	Volker Wiechmann	Projektentwicklung, Beratung

Verbundpartner	Projektleiter	Arbeitspaket
Carl Zeiss AG, Jena	Dr. Michael Kempe	Instrumentierung
Uniklinik Jena, Augenklinik	Dr. Martin Hammer	Ophthalmologie
LMU München, Zentr. f. Neuropathologie	Prof. Jochen Herms	Neuropathologie
Klinikum rechts der Isar der TU München, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik	Dr. Gjermund Henriksen	Molekulare Sonden
TU Darmstadt, Clemens Schöpf Institut für organische Chemie und Biochemie	Prof. Boris Schmidt	Molekulare Sonden
Dyomics GmbH, Jena	Dr. Peter Czerney	Farbstoffe
Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie	Prof. Ingrid Hilger	Molekulare Sonden

**Tabelle 1: Die Verbundpartner des MINDE-Projekts mit ihren jeweiligen Arbeitsschwerpunkten**

[www.bio-photonik.de](http://www.bio-photonik.de) ▶ Webcode **B1002**