

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroINeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Biomarker bei neurodegenerativen

Demenzformen

Regelsberger G, Kovacs GG

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2015; 16 (1), 8-15

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroINeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS



FRÜHBUCHER-DEADLINE: 31.12.2024

13. DREILÄNDERTAGUNG 2025 | SALZBURG

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen
und Österreichischen Gesellschaften für
Epileptologie und der Schweizerischen
Epilepsie-Liga

26.–29. März 2025 | Salzburg

www.epilepsie-tagung.de

www.epilepsie-tagung.de



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



österreichische gesellschaft für epileptologie



Schweizerische Epilepsie-Liga
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Swiss League Against Epilepsy

Biomarker bei neurodegenerativen Demenzformen

G. Regelsberger, G. G. Kovacs

Kurzfassung: Neurodegenerative Erkrankungen sind durch fortschreitenden Verlust von Nervenzellen und die Ablagerung von pathologischen Konformeren von β -Amyloid, Prion-Protein, TDP-43, Tau oder α -Synuclein charakterisiert. Die Biomarkerforschung konzentriert sich auf die Erfassung der Veränderungen dieser Proteine und die Analyse von Biomarkern, die mit pathogenetischen Prozessen verbunden sind. Zurzeit sind $A\beta_{1-42}$, totales Tau, Phospho-Tau und 14-3-3-Protein im Liquor nachweisbar und werden in der diagnostischen Praxis verwendet. Durch die Analyse dieser Marker, kombiniert mit der klinischen Präsentation, neuropsychologischen Untersuchungen, Neuroimaging, EEG und der genetischen Analyse von Polymorphismen und Mutationen, können Hauptgruppen von Demenzformen

(Alzheimer-Erkrankung, rasch progrediente Demenz wie bei Prionenerkrankungen und weiters frontotemporale Demenz) mit hoher Wahrscheinlichkeit unterschieden werden.

Schlüsselwörter: Alzheimer, β -Amyloid, α -Synuclein, Biomarker, Demenz, Prion-Protein, Tau, TDP-43

Abstract: Biomarkers for Neurodegenerative Dementias. Neurodegenerative diseases are characterised by progressive neuronal loss and deposition of pathological conformers of β -amyloid, prion protein, TDP-43, tau, or α -synuclein. Biomarker research focuses on the

detection of the modifications of these proteins complemented by biomarkers associated with pathogenetic processes. Currently, 4 markers detectable in the cerebrospinal fluid are used in diagnostic practice: $A\beta_{1-42}$, total and phospho-Tau, and protein 14-3-3. By means of the evaluation of these markers, combined with the clinical presentation, neuropsychological examination, neuroimaging, EEG, and genetic analysis of polymorphisms and mutations, major groups of dementia (Alzheimer-type, rapidly progressive as in prion diseases, and frontotemporal dementia) can be distinguished with high likelihood. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (1): 8–15.**

Key words: Alzheimer, β -amyloid, α -synuclein, biomarker, dementia, prion protein, tau, TDP-43

■ Einleitung und Zielsetzungen

Neurodegenerative Erkrankungen sind durch einen progredienten Verlust von Nervenzellen sowie eine Konformationsänderung bestimmter Proteine charakterisiert [1]. Das klinische Bild der jeweiligen Erkrankung hängt dabei von der betroffenen Hirnregion ab. Die häufigsten klinischen Symptome neurodegenerativer Erkrankungen sind (1) kognitiver Abbau, Demenz einschließlich der so genannten frontotemporalen Demenz; (2) Bewegungsstörungen, einschließlich L-Dopasensitiven oder atypischen Parkinson-Syndromen, reiner Akinesie mit „Freezing“-Phänomen, supranukleärer Blickparese, kortikobasalem Syndrom und weiters hyperkinetischer Symptome, reiner Ataxien oder Motoneuronerkrankung-assoziierte Veränderungen und (3) die Kombination verschiedener Symptome.

In der Praxis werden die klinische Klassifikation von Erkrankungen und neuropsychologische Untersuchungen zusammen mit dem Ausschluss von nichtneurodegenerativen Störungen durch Neuroimaging- und Labormethoden verwendet. In der vorliegenden Übersicht werden wir uns auf Biomarker in Körperflüssigkeiten beschränken. In der klinischen Praxis existiert ein Widerspruch zwischen der großen Zahl an Patienten und der geringen Nachfrage nach Biomarkern. Dies könnte durch folgende Gegebenheiten bedingt sein: (1) Der Großteil der verfügbaren Biomarker kann nur aus dem Liquor cerebrospinalis bestimmt werden. (2) Es gibt keine ursächliche Therapie bei Demenzerkrankungen. (3) Durch Klinik, Neuropsy-

chologie und Bildgebung können die wichtigsten Formen der Erkrankungen mit ausreichender Sicherheit bestimmt werden. (4) Die momentan verfügbaren Biomarker liefern nur eine geringe zusätzliche Information für die Diagnosestellung. Entwicklungen in der jüngeren Vergangenheit eröffnen neue Perspektiven zur besseren klinischen Einteilung von Patienten für eine verbesserte Prognose, für klinische Therapieversuche, zur Vermeidung unerwünschter Nebeneffekte (z. B. Neuroleptika bei Lewy-Körperchen-Demenz) oder für das öffentliche Gesundheitswesen (Prionenerkrankungen). Einige dieser Entwicklungen sind bereits umgesetzt und andere werden es in naher Zukunft sein. Der vorliegende Artikel hat daher 2 Ziele: (1) Es soll ein Überblick über die derzeit verfügbaren Biomarker in Körperflüssigkeiten gegeben werden. (2) Es sollen neue Perspektiven zusammengefasst werden, um den Klinikern eine angemessene Interpretation zu ermöglichen, sobald neue Verfahren verfügbar sind.

Zurzeit werden Biomarker in Körperflüssigkeiten hauptsächlich bei Demenzerkrankungen verwendet, wobei sie mit denjenigen überlappen, die bei Bewegungsstörungen nützlich sind. Wir werden uns aber in dieser Übersicht auf Demenzerkrankungen beschränken, die wir wie folgt gruppiert haben: Alzheimer-Krankheit (AK), rasch progrediente Demenz und frontotemporale Demenz (FTD).

■ Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen: Auswirkungen auf die Entwicklung neuer Biomarker

Die basalen Mechanismen der Neurodegeneration sind der programmierte Zelltod, synaptische Degeneration, Versagen der intrazellulären Detoxifikationsmechanismen und die Akkumulation von nicht abbaubaren fehlgefalteten Proteinen [1]. Diese beinhalten abnorme Protein-Protein-Interaktionen, die zur Aggregation und damit Bildung von Fibrillen führen. Die molekularpathologische Klassifikation neurodegenerativer

Eingelangt am 4. Juni 2013; angenommen nach Revision am 22. Oktober 2013; Pre-Publishing Online am 21. November 2013

Aus dem Klinischen Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc. Prof. PD Dr. Gabor G. Kovacs, Klinisches Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: gabor.kovacs@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Auflistung von Proteinen, mit neurodegenerativen Krankheiten assoziierte Modifikationen sowie Krankheiten und dominierende Proteinablagerungen.

Protein	Relevante Modifikationen	Krankheit	Dominierende Proteinablagerung	Bemerkung
Aβ	Spaltprodukte Oligomerformen	M. Alzheimer	Extrazellulär und vaskulär	Liquor Aβ ₁₋₄₂ : alltägliche Diagnostik
Prionprotein	PK-Resistenz, Glykosylierung, Oligomerformen	CJK FFI GSS	Extrazellulär, selten intrazellulär	Totales PrP im Liquor nachweisbar, noch keine Routineuntersuchung
α-Synuclein	Phosphorylierung Oligomerformen	M. Parkinson Lewy-Körperchen-Demenz Multiple Systematrophie	Nervenzelle >> Glia Nervenzelle >> Glia Glia >> Nervenzelle	Totales α-Synuclein im Liquor nachweisbar, noch keine Routineuntersuchung
Tau	Phosphorylierung Isoformen (3R, 4R)	M. Pick PSP CBD Silberkörnchenkrankheit Tauopathie mit globulären glialen Inklusionen M. Alzheimer, NFT-Demenz	Nervenzelle Nervenzelle + Gliazelle Nervenzelle + Gliazelle Nervenzelle + Gliazelle Glia >> Nervenzelle Nervenzelle	t-Tau: alltägliche Diagnostik p-Tau: alltägliche Diagnostik Isoformen werden noch untersucht Oligomere und phosphorylierte Formen werden noch untersucht
TDP-43	Phosphorylierung	FTLD-TDP (1–4 Subtypen) MNEK-TDP FTLD-MNEK-TDP	Nervenzelle + Gliazelle Nervenzelle + Gliazelle Nervenzelle + Gliazelle	Totales und phosphoryliertes TDP-43 in Liquor und Plasma nachweisbar, noch keine Routineuntersuchung

CBD: kortikobasale Degeneration; CJK: Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung; FFI: fatale familiäre Insomnie; GSS: Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit; FTLD: frontotemporale Lobärdegeneration; MNEK: Motoneuronenerkrankung; NFT: neurofibrilläre Bündel; PSP: supranukleäre Blickparese.

Erkrankungen basiert auf der konformationellen Änderung bestimmter Proteine [1]. Die wichtigsten Proteine umfassen Tau, β-Amyloid (Aβ), α-Synuclein, TDP-43 („TAR-DNA-binding protein“) und das Prion-Protein (PrP). Diese Proteine lagern sich im Gehirn bei sporadischen („idiopathischen“) und genetischen Erkrankungen ab. Ein weiteres Protein, FUS („fused in sarcoma“), ist mit einer seltenen Form einer sporadischen frontotemporalen Lobärdegeneration sowie einer seltenen Form einer familiären Motoneuronenerkrankung assoziiert. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Suche nach neuen Biomarkern einerseits auf Proteine fokussiert ist, die direkt mit den neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert sind (z. B. Aβ und Tau bei AK, α-Synuclein bei Lewy-Körperchen-Demenz), andererseits auf Marker des neuronalen Zelltodes (z. B. Signalpeptide, neuroinflammatorische Marker, Komponenten des proteinprozessierenden Systems) [2]. Biomarker können den Klinikern in 2 Bereichen hilfreich sein: einerseits bei der Einteilung der Erkrankungen (auf der Grundlage der für die Neurodegeneration relevanten Proteine entsprechend der neuropathologischen Klassifikation mit differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten) und andererseits bei der Beurteilung der für die Pathogenese relevanten Proteine (um die Dynamik und Prognose der Erkrankung zu bewerten oder auch für die Verlaufskontrolle der Therapie).

In Bezug auf die für die Neurodegeneration bedeutsamen Proteine muss hier gesagt werden, dass es momentan keine Antikörper gibt, die die Konformationsänderung aufspüren. Daher sind Antikörper notwendig, die biochemische Veränderungen der Proteine aufdecken, sodass die neurodegenerativen Erkrankungen untereinander sowie von nichtneurodegenerativen Erkrankungen unterschieden werden können. Für die Detektierbarkeit eines Proteins ist auch dessen Lokalisation ent-

scheidend: einerseits in welchen Zelltypen (z. B. Nervenzelle, Gliazelle oder extrazellulär), andererseits in welchen subzellulären Kompartimenten (z. B. Kern, Zytoplasma, Zellfortsätze) es vorhanden ist. Es ist offensichtlich, dass Proteine, die innerhalb der Neuronen Ablagerungen bilden, über andere Transportwege in Körperflüssigkeiten gelangen können als Proteine, die in Gliazellen oder extrazellulär abgelagert werden [1]. Die Hauptaspekte der klinischen und molekularpathologischen Klassifikation in Bezug auf Biomarker werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Bei vielen neurologischen Erkrankungen spielen Entzündungsreaktionen im Gehirn eine wichtige Rolle, wobei an der Pathogenese inflammatorische Proteine beteiligt sind. Mikrogliazellen können Zytokine (z. B. IL-1β, IL-6, TNF-α, Interferon-γ), Chemokine (z. B. MIP1α, MIP1β, CXCL8), Wachstumsfaktoren (z. B. M-CSF), Komplement-Bestandteile (z. B. C1q, C3, C4, C9) und reaktive Sauerstoffspezies ausscheiden. Erhöhte Konzentrationen dieser Moleküle findet man daher auch in pathologisch veränderten Regionen des Gehirns von AK-Patienten [3]. Toll-ähnliche Rezeptoren (TLR) können zur Aktivierung von Gliazellen führen und neurodegenerative Veränderungen herbeiführen, andererseits kann eine durch TLR bedingte Aktivierung von Mikrogliazellen auch bei der Beseitigung von Aβ eine Rolle spielen [4]. Reaktive Astrozyten umgeben bei AK-Patienten die Aβ-Ablagerungen und trennen sie somit vom gesunden Gewebe ab [5]. Sie zeigen dabei intrazellulär eine erhöhte Expression von insulinabbauendem Enzym (IDE), wenn sie Kontakt mit Aβ haben [6]. Die Bildung von Entzündungsfaktoren in reaktiven Astrozyten bedingt wahrscheinlich neuropathologische Veränderungen im Gehirn. Zum Beispiel kann die vermehrte Sekretion von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen zu ei-

nem Eindringen von peripheren Leukozyten führen und damit Entzündungsreaktionen verstärken [7]. Bisher haben mehrere Studien versucht, einen Zusammenhang zwischen der Änderung von inflammatorischen Proteinen und dem Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen herzustellen. So wurden z. B. mittels immunologischer Methoden 120 Signalproteine im Blutplasma von AK-Patienten analysiert, davon wurden 18 als vielversprechend eingestuft. Nachfolgende Untersuchungen konnten diese Ergebnisse aber nicht bestätigen [8]. Ein Übersichtsartikel stellt die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse der Quantifizierung von verschiedenen inflammatorischen Proteinen in Liquor, Serum und Plasma von AK-Patienten zusammen. Viele Studien zeigten darin Veränderungen inflammatorischer Metabolite, jedoch nur Clusterin und α -2-Makroglobulin scheinen als Marker für Diagnose, Krankheitsverlauf und Wirksamkeit einer Behandlung geeignet [9].

■ Biomarker bei unterschiedlichen Demenzformen

Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung: Untersuchungen im Liquor

Bei der Alzheimer-Erkrankung spielen 2 Formen von Proteinaggregaten im Gehirn eine wichtige Rolle: einerseits die extrazellulären Plaques, die vor allem aus dem β -Amyloid-Peptid $A\beta_{1-42}$ bestehen und andererseits die intrazellulären neurofibrillären Bündel (NFT), die vor allem hyperphosphoryliertes Tau-Protein enthalten. Es konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung der Konzentration von gesamtem Tau (t-Tau), phosphoryliertem Tau (p-Tau) und dem $A\beta_{1-42}$ im Liquor unter Berücksichtigung des klinischen Kontextes für die Diagnose eines Morbus Alzheimer von Bedeutung ist [10]. Die Bestimmung dieser Parameter erlaubt die Differenzierung zwischen der AK und normalen Alterungsprozessen bzw. neurologischen Erkrankungen. Die Quantifizierung erfolgt durch einen enzymgebundenen Immunosorbent-Assay (ELISA) unter Verwendung von 2 antigenspezifischen Antikörpern. Der Liquor sollte dabei nicht blutig sein. Nur Polypropylenröhrchen sind für die Aufbewahrung des Liquors geeignet, um eine Adsorption der Liquorproteine an die Gefäßoberfläche zu vermeiden und damit die nachfolgenden Analysen nicht zu verfälschen. Durch eine 10-minütige Zentrifugation bei 2000 g werden Zellen und unlösliche Bestandteile abgetrennt. Der Liquor kann bei Raumtemperatur innerhalb von 48 Stunden oder gefroren auf Trockeneis verschickt werden.

$A\beta$ kommt vor allem in 2 Varianten vor, die sich am C-Terminus der Peptidkette unterscheiden und aus 40 oder 42 Aminosäuren bestehen. $A\beta_{1-42}$ besitzt dabei die deutlich höhere Fähigkeit, Aggregate und damit Plaques zu bilden. Zur Detektion verwendet man somit Antikörper, die den C-terminalen Abschnitt des $A\beta_{1-42}$ erkennen. Eine hohe Zahl an Plaques in Neokortex und Hippokampus korreliert mit einer niedrigen Konzentration von $A\beta_{1-42}$ im Liquor [11]. AK-Patienten zeigen üblicherweise einen Abfall der $A\beta_{1-42}$ -Konzentration auf etwa 50 % jener von Kontrollen. Normale Konzentrationen findet man bei psychiatrischen Erkrankungen wie Depression oder bei der Parkinson-Erkrankung, während neben AK auch andere Demenzen erniedrigte Werte aufweisen können. Somit ist es mit dem $A\beta_{1-42}$ -Wert selbst nicht möglich, verschiedene Demenzformen zu unterscheiden, aber ein Wert im Normal-

bereich deutet auf das Vorliegen eines neurodegenerativen Krankheitsprozesses hin, der nicht vom Alzheimer-Typ ist.

Beim Tau-Protein sind 2 Formen wichtig, einerseits das so genannte totale Tau (t-Tau), andererseits phosphoryliertes Tau (p-Tau). Die Zunahme der Konzentration von t-Tau ist bei neuronaler und axonaler Degeneration (z. B. Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, Schlaganfall, Trauma) am höchsten und bei AK-Patienten etwa 3× höher als bei Gesunden, dagegen weisen Patienten mit Depression („Pseudodemenz“) eine normale t-Tau-Konzentration auf. Während t-Tau einen Marker für neuronale Schäden darstellt, findet man keine Erhöhung von p-Tau bei einem Schlaganfall oder der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Antikörper gegen Epitope mit phosphoryliertem Serin oder Threonin dienen zur Quantifizierung von p-Tau. Die Konzentration von p-Tau spiegelt den Phosphorylierungsgrad von Tau wider und damit die Bildung von NFTs bei der AK. Hohe Konzentrationen von p-Tau werden bei AK-Patienten gefunden. Patienten mit Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, Depression, vaskulärer, Lewy-Körperchen- oder frontotemporaler Demenz (abhängig vom Subtyp, siehe unten) weisen dagegen normale Konzentrationen auf. Die 3 Parameter im Liquor ($A\beta_{1-42}$, t-Tau, p-Tau) weisen bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung („mild cognitive impairment“ [MCI]), die im Laufe der Jahre zu AK-Patienten werden, ähnliche Werte auf wie AK-Patienten und unterscheiden sich bei Patienten mit stabiler MCI [12]. Die diagnostische Zuverlässigkeit ist für die Kombination der 3 Parameter höher als für jeden alleine. Die klinische Diagnose der AK sollte aber immer neben der biochemischen Analyse auch die klinische Untersuchung und bildgebende Verfahren einschließen. Eine Studie mit Teilnehmern, die ein erhöhtes Risiko für die autosomal dominante Alzheimer-Erkrankung besitzen, ergab, dass $A\beta_{1-42}$ im Liquor bereits 25 Jahre vor den ersten klinischen Symptomen abnimmt und Tau 15 Jahre vorher zunimmt [13]. Dies unterstreicht, dass die Suche nach Biomarkern für die präklinischen Stadien der Erkrankung von Nutzen ist. Tatsächlich schlagen jüngste Empfehlungen vor, dass 3 Stadien der AK (hier definiert als Demenzerkrankung mit Ablagerung von $A\beta$ -Plaques und intrazellulären Tau-positiven Fibrillerveränderungen) unterschieden werden sollten: präklinische AK, durch AK bedingte MCI und AK mit Demenz [14]. Im präklinischen Stadium zeigen Patienten eine $A\beta$ -Pathologie, aber noch keine neuronale Degeneration (MRT oder t-Tau im Liquor). Als nächstes folgt dann das MCI-Stadium, das eine heterogene Störung darstellt. Eine niedrige Liquorkonzentration von $A\beta$, eine hohe von Tau und das Auftreten von p-Tau im Liquor unterscheidet die durch AK bedingte MCI von einer stabilen MCI oder einer MCI anderer Ursache.

Zusammenfassend können Biomarker eine höhere Zuverlässigkeit gewährleisten, ob nun eine AK-bezogene Pathologie vorliegt oder nicht, jedoch gibt es derzeit keine Biomarker für Demenzen, die nicht zum AK-Typ gehören. Die Vorhersagekraft der Biomarker im Liquor nimmt mit länger andauernder Verlaufskontrolle zu und mit dem Alter ab. Entsprechend den NIA-AA-Kriterien [15] ist die Verwendung von Biomarkern unter 3 Umständen sinnvoll, um die Sicherheit eines AK-pathophysiologischen Prozesses zu erhöhen: Bei Forschungsstudien, klinischen Therapiestudien und als optionales klinisches

Werkzeug, wo es verfügbar ist und vom Kliniker als geeignet erachtet wird.

Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung: Genetische Analyse

Zwei Aspekte müssen hier erwähnt werden: Wenn eine Einverständniserklärung für die Durchführung einer genetischen Analyse erteilt wurde, sollte bei früh einsetzenden Formen der genetische Hintergrund abgeklärt werden. In einem ersten Schritt sollten bei der früh einsetzenden oder familiären Form der AK-Demenz die Gene APP, PSEN1 und PSEN2 analysiert werden [16]. Wenn das Ergebnis keinen Hinweis auf einen Defekt liefert, sollte ein Gespräch angeboten werden, welche weiteren Gene analysiert werden sollten oder ob in manchen Fällen eine Exom-Sequenzierung sinnvoll ist. Es gibt mehrere Beispiele von familiären Demenzerkrankungen, wo die Familie erleichtert war, nachdem die genaue genetische Ursache definiert war, da sie viele Jahre der Unsicherheit über die Erkrankung bei Familienmitgliedern ausgesetzt war. Bei sporadischen Formen oder bei älteren Patienten kann nach Polymorphismen in verschiedensten Genen gesucht werden. Obwohl viele Studien zeigten, dass unterschiedliche Polymorphismen mit einem geringfügig erhöhten Risiko für AK assoziiert sind (z. B. SORL1, ABCA7, BIN1, CD33, CD2AP, CLU, CR1, EPHA1, MS4A4E/MS4A6A und PICALM [16]), wird derzeit in der klinischen Praxis nur die Analyse des APOE-Gens verwendet. Das Genprodukt, Apolipoprotein E (ApoE), spielt beim Transport von Lipiden eine wichtige Rolle. Im Gehirn wird es vor allem in Astrozyten gebildet und transportiert Cholesterin über LDL-Rezeptoren in Neuronen. Das APOE-Gen tritt in 3 Allelen auf, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$, wobei die Häufigkeit des $\epsilon 4$ -Allels bei AK-Patienten deutlich erhöht ist. Das $\epsilon 4$ -Allel stellt somit einen der größten Risikofaktoren für die Entstehung einer AK dar. Die weltweite Häufigkeit beträgt 8,4 % ($\epsilon 2$), 77,9 % ($\epsilon 3$) und 13,7 % ($\epsilon 4$) [17]. ApoE ist ein Protein aus 299 Aminosäuren und einer Größe von 34 kDa. Die 3 Isoformen unterscheiden sich in den Aminosäuren 112 und 158, ApoE2 mit Cys112 und Cys158, ApoE3 mit Cys112 und Arg158, sowie ApoE4 mit Arg112 und Arg158. Diese Unterschiede in der Sequenz führen zu strukturellen Veränderungen und damit verbunden zu veränderten Bindungseigenschaften gegenüber Lipiden, Rezeptoren und dem $A\beta$ [18]. Die Anwesenheit eines $\epsilon 4$ -Allels erhöht das AK-Risiko um das 2–3-Fache, 2 $\epsilon 4$ -Allele erhöhen es um das 5-Fache. Weiters verringert jedes $\epsilon 4$ -Allel den Beginn der AK um 6–7 Jahre [19]. Allerdings berücksichtigen die Empfehlungen der Arbeitsgruppe des „National Institute on Aging – Alzheimer’s Association“ (NIA-AA) kaum den APOE-Genotyp bei der Diagnose der AK [15].

Es stehen mehrere Methoden zur Genotypisierung des APOE-Gens zur Verfügung. Ausgangsmaterial ist genomische DNA, die z. B. aus Blut isoliert wurde. Bei der Analyse mittels Restriktionsfragment-Längen-Polymorphismus (RFLP) wird aus dem Bandenmuster auf das Vorliegen der entsprechenden Allele geschlossen [20]. Die Methode der reversen Hybridisierung wird von der Firma Innogenetics angeboten (INNO-LiPA ApoE [21]). Allelspezifische Oligonukleotid-Sonden für APOE in einer Nitrozellulosemembran dienen zum Nachweis. Die SNaPshot-Analyse verwendet allelspezifische Primer unterschiedlicher Länge, die eine Base vor dem Polymor-

phismus enden. Die Auftrennung der PCR-Produkte im DNA-Sequenzierer liefert Informationen über den APOE-Genotyp [22]. Die Fluoreszenz-Polarisation (FP) nutzt mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markierte Nukleotide, die in die DNA-Kette eingebaut werden, zur APOE-Genotypisierung [23]. Die beiden letztgenannten Methoden erlauben einen hohen Probendurchsatz, erfordern aber eine teure apparative Ausstattung.

Zukunftsperspektiven der Alzheimer-Diagnostik

Neben den für eine Krankheit charakteristischen neuropathologischen Veränderungen können zusätzliche Läsionen vorhanden sein, die den Krankheitsverlauf beeinflussen oder abändern. Es kann daher zusätzlich eine Gefäßerkrankung auftreten oder es liegen weitere Proteinopathien vor [24]. Entsprechend neuen Beobachtungen wäre es korrekter, die AK als „Multi-Proteinopathie“ zu bezeichnen [1, 2]: α -Synuclein kommt in ca. 20–40 % der AK-Fälle, TDP-43 in 25–40 % der AK-Fälle vor; weiters findet man zusätzliche Tauopathie-Formen [24, 25]. Die Auswertung einer Kombination mehrerer Proteine (TDP-43, α -Synuclein, sowie verschiedene Phospho-Tau-Formen oder Tau-Isoformen) aus Körperflüssigkeiten in Zusammenschau mit neuroradiologischen Merkmalen und der Konstellation der klinischen Symptome sowie genetische Polymorphismen wird zu einer besseren Gruppierung der Patienten führen [26]. Hierdurch ist eine verbesserte Prognoseeinschätzung möglich, welche in weiterer Folge eine bessere symptomatische Therapiestrategie ermöglichen wird. TDP-43, Phospho-TDP-43, sowie α -Synuclein (einschließlich Oligomer-Formen) können bereits in Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden [27–30]. Bei AK ist eine Erhöhung der α -Synuclein-Konzentration (totales α -Synuclein) im Liquor beschrieben worden, wenngleich bei Lewy-Körperchen-Krankheiten eher eine Verminderung zu beobachten ist (siehe dazu die Übersicht in [30]). Die Entdeckung von Markern für krankheitsassoziierte Formen von α -Synuclein (z. B. Oligomere oder Phospho- α -Synuclein) würde eine bessere Unterteilung von Krankheiten mit α -Synuclein-Ablagerungen ermöglichen. Wir haben kürzlich einen Antikörper entwickelt, der selektiv krankheitsassoziiertes α -Synuclein bindet [31] und derzeit in Körperflüssigkeiten getestet wird. Die Untersuchung von $A\beta$ -Peptidmustern (z. B. $A\beta_{1-37}$, $A\beta_{1-38}$, $A\beta_{1-39}$, $A\beta_{1-40}$ und $A\beta_{1-42}$) im Liquor könnte Krankheitsformen unterscheiden [32] oder die Umwandlung von durch AK bedingter MCI in AK mit Demenz beurteilen helfen [19]. Die gemeinsame Analyse mehrerer Proteine im Liquor, inklusive Ubiquitin, der zentralen Komponente des Protein-prozessierenden Systems in der Zelle, könnte somit Untergruppen von AK-Patienten mit unterschiedlichen klinischen Profilen definieren [33].

Im Blutplasma wurden bisher > 20 Untersuchungen durchgeführt, um die Konzentration von $A\beta_{1-40}$ und $A\beta_{1-42}$ als diagnostischen oder biologischen Risikofaktor zu überprüfen (Übersicht in [34]). Die Ergebnisse zeigten, dass erhöhte Plasmawerte von $A\beta_{1-42}$ ein vorausgehender Risikofaktor für AK sind, während abnehmende Plasmawerte von $A\beta_{1-42}$ oder eine Verminderung des $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Verhältnisses den Beginn der Erkrankung anzeigen. Einige weitere Moleküle wurden untersucht, ob sie als Plasma-Biomarker für AK geeignet sind, wie Homocystein, Proteine von Entzündungsreaktionen (z. B. C-reaktives Protein, IL-1 β , TNF, IL-6, TGF- β) und Choleste-

rin (für eine Übersicht siehe [19]). Diese Moleküle haben jedoch bei unterschiedlichen Studien widersprüchliche Ergebnisse geliefert.

Diagnostik bei rasch progredienter Demenz: Molekulare Diagnostik von Prionenerkrankungen

Menschliche Prionenerkrankungen zeigen einen schnellen und progressiven Verlust von Neuronen, der mit einer Vakuolisierung im Neuropil verbunden ist. Ursache ist die Umwandlung des physiologischen zellulären Prion-Proteins (PrP^C) in das pathologische Prion-Protein (PrP^{Sc}), wobei es zu einer Fehlfaltung und somit Änderung der Konformation des Proteins kommt. Prionenerkrankungen sind übertragbare spongiforme Enzephalopathien, sodass eine möglichst frühe Diagnose essenziell ist [35]. Unterschiedliche Typen von PrP^{Sc}, die sich in der Fragmentgröße nach Behandlung mit Proteinase K oder im Glykosylierungsmuster unterscheiden und nachweisbar sind, stehen gemeinsam mit der Konstellation im polymorphen Kodon 129 (Methionin/Valin) des PrP-Gens (PRNP) mit den verschiedenen Phänotypen der Erkrankung in Beziehung. Bei der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) unterscheidet man zumindest 6 Phänotypen, die mit verschiedenen Prionenstämmen unterschiedlicher physikochemischer Eigenschaften in Beziehung stehen [36]. Es wird daher die Untersuchung des PRNP-Gens empfohlen, da seltene molekulare Subtypen einen atypischen Verlauf aufweisen können, einschließlich fehlender triphasischer Wellen im EEG oder einer Krankheitsdauer > 12 Monate [35]. Weiters treten genetische Prionenerkrankungen nicht selten mit ähnlichen Symptomen und Krankheitsverlauf wie sporadische Formen auf bzw. kann die familiäre Anamnese fehlen. Diese Fakten unterstreichen die wichtige Rolle der genetischen Untersuchung bei der Diagnostik der Prionenerkrankungen. Derzeit ist die definitive Diagnose einer Prionenerkrankung nur aus einer Gehirnbioptie bzw. -autopsie möglich [35] und es gibt keinen verlässlichen Test, der eine Prionenerkrankung vor dem Tod diagnostizieren könnte. Die zuverlässigste *In-vivo*-Methode stellt momentan die Kombination von klinischen Symptomen, EEG (periodische Komplexe, triphasische Wellen), kranialer MRI (Hochsignal in den Stammganglien bzw. im Thalamus oder in kortikalen Regionen, bei T2, FLAIR und insbesondere bei diffusionsgewichteter Bildgebung), Detektion des 14-3-3-Proteins im Liquor und Genotypisierung des PRNP dar. 14-3-3 stellt einen generellen Marker für neuronale Schädigungen dar und liefert ein positives Ergebnis bei Enzephalitis (inklusive paraneoplastischer Formen), subarachnoidaler Blutung, epileptischen Anfällen und Schlaganfall, sodass dieser Marker daher immer in Zusammenschau mit der klinischen Konstellation beurteilt werden muss. Für die Analyse des 14-3-3-Proteins werden der Liquor lyophilisiert und die Liquorproteine durch Polyacrylamid-Gelelektrophorese aufgetrennt. Nach dem Transfer auf eine Membran erfolgt die Detektion mit einem Anti-14-3-3-β-Antikörper [37]. Die Bestimmung von t-Tau bietet eine weitere Möglichkeit, Nervenzellverlust zu diagnostizieren [38]. Die Kombination von 14-3-3 und t-Tau sollte die diagnostische Sensitivität für die Bestimmung einer CJK erhöhen. Als weiterer Kandidat im Liquor wurde Ubiquitin durch einen Proteomics-basierten Ansatz gefunden [39]. Die Zunahme von Ubiquitin im Liquor von CJK-Patienten könnte auf eine Rolle von Ubiquitin im Entstehungsprozess

der Krankheit hindeuten, allerdings wird die Bestimmung von Ubiquitin noch nicht routinemäßig angewendet. Zusammenfassend werden bei der Diagnostik rasch progredienter Demenzen folgende Untersuchungen empfohlen: im Liquor die Proteine 14-3-3, Tau (t- und p-Tau) und Aβ₁₋₄₂, weiters EEG und MRI und schließlich die genetische Untersuchung des PRNP-Gens, insbesondere Kodon 129. Bei der Interpretation der erhobenen Daten stehen die Mitarbeiter des österreichischen Referenzzentrums für menschliche Prionenerkrankungen gerne zur Verfügung (<http://www.meduniwien.ac.at/kin/>).

Zukunftsperspektiven der Prionendiagnostik

Studien zur Detektion des krankheitsassoziierten PrP im Liquor werden seit 1992 durchgeführt, aber bisher ohne Erfolg. Obwohl eine Technik, die die Mikroskopie und Fluoreszenz verwendet, die Detektion von PrP-Aggregaten im Liquor erlaubt, liegt die Sensitivität nur bei 20 % [40]. Kürzlich konnte die Anwesenheit von gesamttem PrP in menschlichem Liquor bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen gezeigt werden. Eine deutliche Abnahme der Gesamtmenge an PrP ist in ausgetesteten neurodegenerativen Erkrankungen (CJK, AK, Lewy-Körperchen-Demenz, Parkinson-Erkrankung) im Vergleich zu nichtneurodegenerativen Erkrankungen und gesunden Kontrollen beobachtet worden [41]. Zwei Methoden zur Detektion von PrP^{Sc} im Blut sind in der Entwicklung: Die ELISA-basierte Methode verwendet keine Behandlung mit Proteinase K und wurde von der Firma Amorfix in einer großen Studie an Plasmaproben getestet, eine hohe Spezifität wurde berichtet [42]. Die zweite Methode verwendet das Prinzip der zyklischen Vermehrung fehlgefalteter Proteine („protein misfolding cyclic amplification“ [PMCA]). Durch PMCA kann die Konzentration eines pathologischen Proteins so erhöht werden, dass es nachweisbar wird. Dadurch könnte zukünftig ein Test im Blut möglich sein [43]. Kürzlich berichteten Edgeworth et al. über eine blutbasierte Methode zur Detektion einer Prioneninfektion bei der neuen Variante der CJK [44].

Diagnostik bei frontotemporaler Demenz mit und ohne Bewegungsstörungen

Die frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) stellt eine Gruppe von klinisch und pathologisch heterogenen Störungen dar. Klinisch präsentiert sie sich in Form einer frontotemporalen Demenz (FTD), die auch mit der progressiven supranukleären Blickparese (PSP), dem kortikobasalen Syndrom (CBS), amyotropher Lateralsklerose oder atypischem Parkinsonismus als Bewegungsstörungskomponente assoziiert sein kann. FTLD stellt eine neuroradiologische oder neuropathologische Bezeichnung dar – die FTD ist das klinische Korrelat [1]. FTD ist mit mindestens 3 neurodegenerationsassoziierten Proteinen verbunden: TDP-43, Tau und selten FUS. Die Hauptformen werden als FTLD-Tau (z. B. M. Pick, PSP, kortikobasale Degeneration, Silberkörnchenkrankheit, Tauopathie mit globulären glialen Inklusionen), FTLD-TDP, FTLD-FUS, FTLD-UPS (Inklusionen sind nur mit Antikörpern gegen das UPS [Ubiquitin-Proteasom-System] detektierbar) und FTLD-ni (ni bedeutet, dass keine zellulären Proteininklusionen vorliegen) bezeichnet. Momentan kann nur Tau-Protein routinemäßig im Liquor bestimmt werden. In der klinischen Praxis wird die korrekte Einordnung durch eine detaillierte neuropsychologische Untersuchung, das Muster der Atrophie beim MRI und genetische Analysen gestützt. Nimmt man alle möglichen

Tabelle 2: Auflistung von Protein-Biomarkern und weiteren Untersuchungen bei verschiedenen Demenzformen.

Biomarker/Untersuchung	Alzheimer	Demenzform	
		Rasch progredient (CJK)	Frontotemporal
Protein-Biomarker			
Aβ ₁₋₄₂ (Liquor)	↓	=	=
p-Tau	↑	=	=
t-Tau	↑	↑	↓ oder =*
14-3-3-Protein	–*	+	–**
Zusätzliche Untersuchungen			
MRT	vB	vB	vB
Neuropsychologie	vB	wb	vB
EEG	wb	vB	wb
Genanalyse			
Polymorphismen	APOE	PRNP (Kodon 129)	–
Mutationen	APP, PSEN1, PSEN2	PRNP	C9orf72, MAPT, GRN, TARDBP, CHMP2B, VCP

CJK: Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung; ↓: erniedrigt; =: nicht verändert; ↑: erhöht; –: negativ; +: positiv; vB: von Bedeutung; wb: weniger bedeutend; *: noch keine ausreichende Erfahrung bei verschiedenen Tauopathien bzw. TDP-43-Proteinopathien; **: kann bei rasch progredienten Formen auch positiv sein.

Kombinationen von klinischen Syndromen und die FTLD-Pathologie zusammen, wurde vorgeschlagen [45], FTLD-Patienten entsprechend ihren hauptsächlich pathologischen Substraten einzuteilen, durch biochemische Biomarker für AK und FTLD oder andere Beobachtungen, die auf die Pathologie hinweisen (wie eine abnorme Elektromyographie oder eine begleitende subklinische ALS). Hinsichtlich der Biomarker in Körperflüssigkeiten ist eine Bestimmung von TDP-43 derzeit möglich, auch im Blutplasma [27, 28], jedoch noch nicht in der Praxis etabliert, da seine Zuverlässigkeit noch überprüft werden muss. Die Analyse des Tau-Proteins bei der FTLD mit Tau-Pathologie zeigte unterschiedliche Ergebnisse [45], hauptsächlich durch die geringe Zahl an pathologisch gesicherten Fällen in den verschiedenen Studien und die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden bedingt. Zusammenfassend ergibt sich, dass unter den Patienten mit mutmaßlichem klinischem FTLD-Syndrom ein normales AK-Biomarkerprofil im Liquor durch den Ausschluss einer AK-Pathologie auf eine FTLD hindeutet. In dieser Hinsicht ist es interessant, dass geringere t-Tau-Konzentrationen im Liquor bei FTLD-Fällen, die durch Autopsie als solche bestätigt wurden, im Vergleich zu AK erhalten wurden [46]. Eine Analyse genetischer Veränderungen kann hilfreich sein, da einige Mutationen auch in „sporadischen“ Fällen auftreten können. Die folgenden Gene sind mit FTLD assoziiert: MAPT (Tau), TARDBP (TDP-43), CHMP2B, GRN (Progranulin), C9orf72, und VCP („valosin-containing protein“; meistens mit Einschlusskörpermyopathie und Morbus Paget assoziiert). Von diesen sind Mutationen von C9orf72, GRN und MAPT am häufigsten mit FTLD assoziiert [1, 47].

Zukunftsperspektiven der FTLD-Diagnostik

Ein positiv prädiktiver Biomarker für FTLD (anstelle der Abwesenheit eines positiven Biomarkers für AK) ist für einen liquordiagnostischen Algorithmus zum Nachweis von FTLD unbedingt notwendig. Wie bereits erwähnt kann auch TDP-43 in Liquor und Plasma nachgewiesen werden. Es ist jedoch momentan noch fraglich, ob sich die Gesamtkonzentration von TDP-43 im Plasma oder Liquor eignet, die FTLD-Fälle von Kontrollen zu unterscheiden. Jedoch könnten sensitive

Messungen von unterschiedlich phosphoryliertem TDP-43 nutzbare Zusammenhänge liefern. Da FTLD-TDP häufig mit Mutationen im GRN-Gen assoziiert ist, die zu einer Protein-Haploinsuffizienz führen, wurde die Konzentration von Progranulin bei Patienten mit FTLD-assoziierten klinischen Syndromen gemessen [45]. Während Progranulin im Plasma von FTLD-Patienten und asymptomatischen Familienmitgliedern erniedrigt ist, die eine Mutation im GRN-Gen tragen, liegen die Werte bei Patienten mit FTLD-assoziierten Störungen ohne GRN-Mutationen im Bereich von Kontrollen [45]. Die Muster von Phospho-Tau und der Nachweis von Tau-Isoformen könnten helfen, die Fälle mit FTLD-Tau zu unterscheiden. Tatsächlich gibt es Methoden, die die Messung von 3R- und 4R-Isoformen von Tau im Liquor ermöglichen [48]. Es wurden weitere Marker entdeckt, die mit der Diagnose einiger Formen der FTD verbunden sind, jedoch müssen diese Studien noch bestätigt werden. Einige dieser Studienergebnisse könnten in die klinische Praxis einfließen, daher sei eine kurze Übersicht gegeben (siehe dazu auch die ausführlichere Übersicht in [45]): Die Analyse struktureller Proteine wie S100B oder das Neurofilament (leichte und schwere Kette) können die Diagnose einer FTLD unterstützen; proSAAS („graninlike neuroendocrine precursor“), PEDF („pigment epithelium-derived growth factor“), Chromogranin B oder Cystatin C untermauern den klinischen Verdacht einer FTD; Angiopoietin-2, AgRP („agouti-related peptide“) oder ACTH (adrenokortikotropes Hormon) können bei FTLD-TDP hilfreich sein, während veränderte Orexin-Konzentrationen die klinische Diagnose von PSP und CBS wahrscheinlich machen. Von den inflammatorischen Proteinen könnten IL-17, MDC („macrophage-derived chemokine“), MCP-1 („monocyte chemoattractant protein-1“), FAS und TRAIL-R3 bei der Diagnose einer FTLD-TDP von Bedeutung sein, während IL-23 bei FTLD-Tau verändert zu sein scheint.

■ Schlussfolgerungen

Wie in dieser Übersicht zu sehen ist, gibt es zahlreiche Kandidaten für Biomarker, aber nur wenige, die wirklich brauchbar sind. Wir schlagen vor, dass Kliniker die Entwicklung von

neuen Biomarkern aufmerksam verfolgen und den Kontakt mit jenen intensivieren, die die biochemischen, genetischen und eventuell neuropathologischen Analysen durchführen, um die Ergebnisse besser interpretieren zu können (ähnlich den kliniko-onko-neuropathologischen Treffen). Wenn man die Zuverlässigkeit von Biomarkern überprüft, ist man mit zahlreichen Herausforderungen konfrontiert, bevor der Biomarker auf den Markt kommt. Einige davon sind: Heterogenität der Erkrankung, Unterschiede im Ausmaß der Neurodegeneration bei den verschiedenen Erkrankungsformen, Einfluss von Alter und medikamentöser Behandlung, methodologische Unsicherheiten oder die Rolle von Kontaminationen durch Blut (im Liquor). In zukünftigen Projekten wird die Untersuchung von Patienten ohne medikamentöse Behandlung und von Patienten mit frühen Symptomen, die über einen langen Zeitraum beobachtet werden können, sowie eine bessere klinische und neuroradiologische Unterteilung von Bedeutung sein, um neue Biomarker nutzbar zu machen. Ohne Qualitätskontrolle und einen multidisziplinären Ansatz mit aktiver Zusammenarbeit von Klinikern und Labormedizinern ist die Möglichkeit gering, einen relevanten Biomarker zu definieren.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Relevanz für die Praxis

Ein vorgeschlagener Algorithmus zur diagnostischen Beurteilung der verschiedenen Demenzformen ist in Tabelle 2 zu sehen. Biomarker in Körperflüssigkeiten sind bei der Diagnose einer Demenz momentan noch nicht weit verbreitet. Am häufigsten werden derzeit Aβ, Tau und 14-3-3-Protein im Liquor bestimmt. Unter speziellen klinischen Konstellationen kann aus der niedrigen Aβ-Konzentration, erhöhter t-Tau-Konzentration, Anwesenheit von p-Tau und besonders aus dem Verhältnis dieser zueinander geschlossen werden, dass die zugrunde liegende Pathologie mit AK in Beziehung steht, was zusammen mit der klinischen Untersuchung und Imaging-Methoden eine relativ hohe diagnostische Genauigkeit ergibt. Jedoch erhält man keine Information über das Vorhandensein anderer neurodegenerativer Störungen, die die Prognose verändern. Außerdem ist es gegenwärtig noch schwierig, die Ergebnisse genetischer Analysen in den richtigen Zusammenhang zu bringen.

Literatur:

1. Kovacs GG. Neurodegenerative Erkrankungen: aktuelle Konzepte. P-aktuell 2012; 3: 1–15.
2. Kovacs GG, Botond G, Budka H. Protein coding of neurodegenerative dementias: the neuropathological basis of biomarker diagnostics. Acta Neuropathol 2010; 119: 389–408.
3. Landreth GE, Reed-Geaghan EG. Toll-like receptors in Alzheimer's disease. Curr Top Microbiol Immunol 2009; 336: 137–53.
4. Drouin-Quellet J, Cicchetti F. Inflammation and neurodegeneration: the story 'retolled'. Trends Pharmacol Sci 2012; 33: 542–51.

5. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. Acta Neuropathol 2010; 119: 7–35.
6. Leal MC, Dorfman VB, Gamba AF, et al. Plaque-associated overexpression of insulin-degrading enzyme in the cerebral cortex of aged transgenic tg2576 mice with Alzheimer pathology. J Neuropathol Exp Neurol 2006; 65: 976–87.
7. Moynagh PN. The interleukin-1 signalling pathway in astrocytes: a key contributor to inflammation in the brain. J Anat 2005; 207: 265–9.
8. Björkqvist M, Ohlsson M, Minthon L, et al. Evaluation of a previously suggested plasma

- biomarker panel to identify Alzheimer's disease. PLoS One 2012; 7: e29868.
9. Bhamra MS, Ashton NJ. Finding a pathological diagnosis for Alzheimer's disease: are inflammatory molecules the answer? Electrophoresis 2012; 33: 3598–607.
10. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2003; 2: 605–13.
11. Strozzyk D, Blennow K, White LR, et al. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. Neurology 2003; 60: 652–6.
12. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. JAMA 2009; 302: 385–93.
13. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al.; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012; 367: 795–804.
14. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7: 280–92.
15. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7: 263–9.
16. Schellenberg GD, Montine TJ. The genetics and neuropathology of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 2012; 124: 305–23.
17. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA 1997; 278: 1349–56.
18. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. Nat Rev Neurol 2013; 9: 106–18.
19. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 2011; 7: 137–52.
20. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. J Lipid Res 1990; 31: 545–8.
21. Nishimura T, Takeda M, Shinosaki K, et al. Basic and clinical studies on ApoE gene typing by line probe assay (LiPA) as a biological marker for Alzheimer's disease and related disorders: multicenter study in Japan. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1998; 20: 793–9.
22. Makridakis NM, Reichardt JK. Multiplex automated primer extension analysis: simultaneous genotyping of several polymorphisms. Biotechniques 2001; 31: 1374–80.
23. Chen X, Levine L, Kwok PY. Fluorescence polarization in homogeneous nucleic acid analysis. Genome Res 1999; 9: 492–8.
24. Kovacs GG, Milenkovic I, Wöhler A, et al. Non-Alzheimer neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: a community-based autopsy series. Acta Neuropathol 2013; 126: 365–84.
25. Kovacs GG, Molnár K, László L, et al. A peculiar constellation of tau pathology defines a subset of dementia in the elderly. Acta Neuropathol 2011; 122: 205–22.

26. Kovacs GG. Clinical stratification of subtypes of Alzheimer's disease. Lancet Neurol 2012; 11: 839–41.
27. Foulds PG, Davidson Y, Mishra M, et al. Plasma phosphorylated-TDP-43 protein levels correlate with brain pathology in frontotemporal lobar degeneration. Acta Neuropathol 2009; 118: 647–58.
28. Kasai T, Tokuda T, Ishigami N, et al. Increased TDP-43 protein in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol 2009; 117: 55–62.
29. Paleologou KE, Kragh CL, Mann DM, et al. Detection of elevated levels of soluble alpha-synuclein oligomers in post-mortem brain extracts from patients with dementia with Lewy bodies. Brain 2009; 132: 1093–101.
30. Parnetti L, Castrioto A, Chiasserini D, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease. Nat Rev Neurol 2013; 9: 131–40.
31. Kovacs GG, Wagner U, Dumont B, et al. An antibody with high reactivity for disease-associated alpha-synuclein reveals extensive brain pathology. Acta Neuropathol 2012; 124: 37–50.
32. Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, et al. CSF amyloid-beta-peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. Brain 2006; 129: 1177–87.
33. Iqbal K, Flory M, Khatoon S, et al. Subgroups of Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid molecular markers. Ann Neurol 2005; 58: 748–57.
34. Mayeux R, Schupf N. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: plasma Aβ40 and Aβ42, and genetic variants. Neurobiol Aging 2011; 32 (Suppl 1): S10–S19.
35. Quadrio I, Perret-Liaudet A, Kovacs GG. Molecular diagnosis of human prion disease. Expert Opin Med Diagn 2011; 5: 291–306.
36. Parchi P, Saverioni D. Molecular pathology, classification, and diagnosis of sporadic human prion disease variants. Folia Neuropathol 2012; 50: 20–45.
37. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 1996; 335: 924–30.
38. Hamlin C, Puoti G, Berri S, et al. A comparison of tau and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2012; 79: 547–52.
39. Steinacker P, Rist W, Swiatek-de-Lange M, et al. Ubiquitin as potential cerebrospinal fluid marker of Creutzfeldt-Jakob disease. Proteomics 2010; 10: 81–9.
40. Bieschke J, Giese A, Schulz-Schaeffer W, et al. Ultrasensitive detection of pathological prion protein aggregates by dual-color scanning for intensely fluorescent targets. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 5468–73.
41. Meyne F, Gloeckner SF, Ciesielczyk B, et al. Total prion protein levels in the cerebrospinal fluid are reduced in patients with various neurological disorders. J Alzheimers Dis 2009; 17: 863–73.
42. Guntz P, Walter C, Schosseler P, et al. Feasibility study of a screening assay that identifies the abnormal prion protein PrP^{Sc} in plasma: initial results with 20,000 samples. Transfusion 2010; 50: 989–95.
43. Castilla J, Saá P, Soto C. Detection of prions in blood. Nat Med 2005; 11: 982–5.
44. Edgeworth JA, Farmer M, Sicilia A, et al. Detection of prion infection in variant

Creutzfeldt-Jakob disease: a blood-based assay. *Lancet* 2011; 377: 487–93.

45. Hu WT, Trojanowski JQ, Shaw LM. Biomarkers in frontotemporal lobar degeneration – progress and challenges. *Prog Neurobiol* 2011; 95: 636–48.

46. Bian H, Van Swieten JC, Leight S, et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology* 2008; 70: 1827–35.

47. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 353–72.

48. Luk C, Compta Y, Magdalinou N, et al. Development and assessment of sensitive immuno-PCR assays for the quantification of cerebrospinal fluid three- and four-repeat tau isoforms in tauopathies. *J Neurochem* 2012; 123: 396–405.

Assoc. Prof. PD Dr. med. Gabor G. Kovacs

Geboren 1969. Studium der Medizin in Budapest, Ungarn, Promotion 1994. Facharzt für Neurologie und Neuropathologie. 2010 Habilitation für Neuropathologie in Wien. Seit 2011 Leiter des Österreichischen Referenzzentrums menschlicher Prionenerkrankungen. Seit 2012 Assoc. Professor am Klinischen Institut für Neurologie der Medizinischen Universität Wien.



PD Mag. Dr. Günther Regelsberger

Geboren 1967. Studium der Biochemie in Wien, 1995 Promotion, 2013 Habilitation für Biochemie. 1992–2002 Universitätsassistent, Post-Doc und Lektor am Institut für Chemie der Universität für Bodenkultur, Wien, seit 2002 Universitätsassistent am Klinischen Institut für Neurologie der Medizinischen Universität Wien.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)