

Alzheimer's Disease

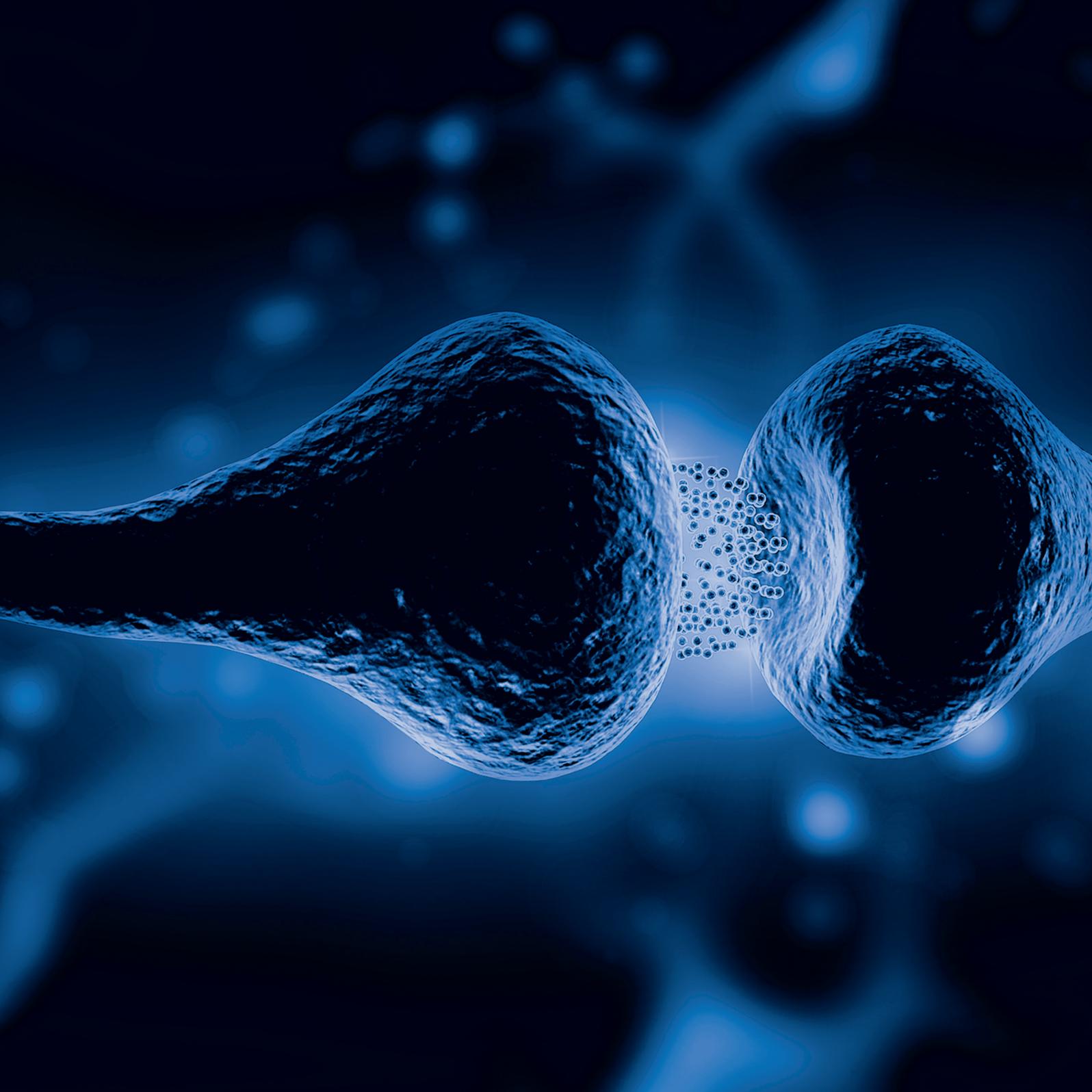
Fujirebio - Der Pionier für Alzheimer-Biomarkern

Ein paar Tropfen Einsicht für
ein Meer von Verständnis



Fujirebio
Neuro Center
of Excellence





Inhalt

Warum ist die Früherkennung so wichtig?	5
Eine frühzeitige Diagnose ist entscheidend	5
Literatur	4
Kapitel Eins	6
Veränderte Proteine bei neurodegenerativen Erkrankungen	6
Biomarker bei Alzheimer	7
Lewy-related Biomarker	7
Mit Frontotemporaler Demenz assoziierte Biomarker	7
Prion-Protein assoziierte Ablagerungen	8
Weitere Biomarker für generelle neuronale Schädigung oder Verletzung	8
Literatur	9
Kapitel Zwei	10
Klinische Merkmale und neurodegenerative Biomarker im Liquor	10
Die häufigsten neurodegenerativen Demenzen	11
Wie gut ist die diagnostische Leistung von CSF-Biomarkern?	11
Ein Überblick über den klinischen Nutzen etablierter Biomarker für Alzheimer	11
Spezifische Alzheimer-Biomarker in anderen Demenztypen	12
Literatur	12
Kapitel Drei	14
Handhabung und Transport von CSF-Proben	14
Empfohlene Präanalytik	15
Literatur	15
Kapitel Vier	16
Die Interpretation biochemischer Markerprofile im Liquor	16
Alzheimer und vorklinische Stadien	16
Pathophysiologische Biomarker	17
Definition von Schwellenwerten für CSF-Biomarker	17
Kombination von CSF-Biomarker für eine bessere Vorhersagekraft	18
CSF-Marker zur AD-Risikostratifizierung und ihr prädiktiver Wert	18
Die CSF-Biosignatur: Kein Stand-alone-Diagnostik-Tool	20
Literatur	21
Kapitel Fünf	22
$A\beta$-Ablagerung und -Clearance: ein Schlüsselmerkmal des alternden Gehirns	22
Mehrwert der $A\beta_{42/40}$ -Ratio	23
Mehrwert von $A\beta_{40}$ allein	24
Auswirkung für Träger des ApoE ϵ_4 -Allels	24
Literatur	24
Kapitel Sechs	26
Neue Kriterien für AD	26
Das AT(N)(C)-System für Alzheimer	28
Literatur	29
Kapitel Sieben	30
Zukunftsvision Blutmarker	30
Literatur	31
Glossar	31



LITERATUR

- Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. Baker LD, *et al.* Arch Neurol. 2010; 67(1): 71-79. Randomized Controlled Trial.
- Can Cognitive Exercise Prevent the Onset of Dementia? Systematic Review of Randomized Clinical Trials with Longitudinal Follow-up. Valenzuela M, *et al.* Am J Geriatr Psychiatry. 2009; 17(3): 179-187. Review.
- Regional versus general anaesthesia in elderly patients undergoing surgery for hip fracture: protocol for a systematic review. Yeung J, *et al.* Syst Rev. 2016; 5: 66. Comparative Study.
- Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. Bishara D, *et al.* Int J Geriatr Psychiatry. 2017; 32(6): 650-656. Review.

Warum ist die Früherkennung so wichtig?

Eine frühzeitige Diagnose ist entscheidend

die Alzheimer-Erkrankung ist ein kontinuierlicher Prozess, der zu einer Veränderung der kognitiven Leistung und des Verhaltens führt. Beim Auftreten erster Anzeichen ist es äußerst wichtig einen Arzt aufzusuchen, da zu diesem Zeitpunkt die Erkrankung bereits seit vielen Jahren schleichend fortgeschritten sein kann.

Eine eindeutige Diagnose ermöglicht es den Angehörigen und den Vertrauten des Patienten, die auftretenden Symptome besser zu verstehen und sich im Dialog mit dem Patienten auf die Zukunft einzustellen.

Durch eine Früherkennung der Erkrankung können früher wichtige Maßnahmen ergriffen und wertvolle Zeit gewonnen werden. Eine exakte Diagnose verhindert Komplikationen und die rasche Verschlechterung des Zustands

- **Eine präzise Diagnose** hilft, bestmögliche Therapie des Patienten zu wählen: keine Demenzerkrankung verläuft wie die andere. Häufig treten unterschiedliche Faktoren kognitiver Beeinträchtigung parallel auf, sodass eine gute Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung ist.
- **Allgemeine Prävention:** Aktivierung kognitiver Reserven durch Nutzung der neuronalen Plastizität, also der Fähigkeit des Gehirns, neue Verknüpfungen herzustellen, wenn andere durch die Krankheit untergehen.
 - » Die Stimulation dieser Reserven schließt eine regelmäßige körperliche Betätigung, Maßnahmen gegen Bluthochdruck und auch einen diätetischen Lebensstil zur Vermeidung eines Diabetes-Risikos ein.
 - » Intellektuell aktiv zu bleiben und soziale Interaktionen zu pflegen, ist dabei von großer Wichtigkeit.

- **Sekundäre Prävention:** Der Schutz des Patienten vor Komplikationen.
 - » Stürze und chirurgische Eingriffe: die Verringerung der zerebralen Funktionsreserven aufgrund von Alterungssymptomen und die Folgen von Erkrankungen, besonders einer Demenz, tritt zutage, wenn ältere Menschen durch chirurgische Eingriffe Stress ausgesetzt sind. Eine lokale Betäubung, sofern möglich, senkt das Risiko eines akuten postoperativen Syndroms einhergehend mit einer geistigen Verwirrung oder einer kognitiven Dysfunktion um 50 %. Viele Zustände der Demenz, die einem chirurgischen Eingriff zugeschrieben wurden, beruhen auf zerebralen, neurodegenerativen Erkrankungen, die während des stationären Aufenthalts erkannt werden, während sie sich bis zu diesem Zeitpunkt bereits nach und nach, unauffällig für die Familien oder Ärzte entwickelt hatten.
 - » Medikamentenkontrolle: Vermeidung von unsachgemäßer Medikamenteneinnahme, aber auch die Überprüfung hinsichtlich verschriebener Präparate, ist berechtigt! Viele medizinische Behandlungen, die von älteren Menschen in Anspruch genommen werden, haben mit einem Risiko der Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit zu tun.

Zusammenfassend ist eine frühzeitige Diagnose mit zahlreichen Vorteilen verbunden, die nicht von der Verfügbarkeit einer medikamentösen Behandlung von Alzheimer abhängig sind.

Biomarker bei Alzheimer

- › Amyloid-Peptide
- › Tau-Protein
- › Hyperphosphoryliertes Tau-Protein

Lewy-related Biomarker

- › Alpha-Synuklein

Mit frontotemporaler Demenz assoziierte Proteine

- › TAR DNA-binding Protein von 43kDa (TDP-43)
- › FET/FUS-Proteinopathien

Mit Prionen assoziierte Ablagerungen

- › Pathologisches Prion-Protein (PrP^{Sc})

Weitere Biomarker für generelle neuronale Schädigung oder Verletzung

- › Neurofilamente als Marker der axonalen Schädigung
- › Astrogliale Biomarker
- › Biomarker der neuronalen Schädigung
- › Entzündung und Neurodegeneration

Literatur

Kapitel Eins

Veränderte Proteine bei neurodegenerativen Erkrankungen

Der Definition nach ist ein Biomarker ein Merkmal, dessen **objektive Messung in Körperflüssigkeiten** eine Evidenz für die Verwendung in in-vitro-Diagnostikverfahren aufweist, d. h. für die Bewertung des Erkrankungsrisikos, zur Steuerung einer klinischen Diagnose und/oder zur Überwachung therapeutischer Eingriffe.

Für neurodegenerativen Erkrankungen wurden insbesondere Biomarker aus dem Liquor (CSF) bereits intensiv untersucht. Die **CSF-Biomarker** spiegeln molekulare Vorgänge im Gehirn wider, da sie in direktem Kontakt mit dem extrazellulären Raum des Gehirns stehen.

Dennoch erfolgt die CSF-Bewegung nicht nur unidirektional, und es finden sich bisher keine Belege dafür, dass sich in der extrazellulären Umgebung pathologische Proteine finden lassen. Die Suche nach Biomarkern für neurodegenerative Erkrankungen (NDD) ist eine Herausforderung, da die meisten Proteine im Gehirn nach der Translation stark verändert werden.

Biomarker bei Alzheimer

Es existieren bereits Marker für Proteine, welche die zentralen pathogenen Prozesse der Pathologie von Alzheimer (AD) widerspiegeln, d. h. die Störung im Metabolismus von β -Amyloid ($A\beta$) und seine anschließende Ablagerung in senilen Plaques, die Hyperphosphorylation des Tau-Proteins mit anschließender Bildung von Tau-Fibrillen (Tangles; phosphoryliertes Tau, P-tau) und die neuronale Degeneration (Gesamt-tau, T-tau).

AMYLOID-PEPTIDE

Hauptkomponente der sogenannten Plaques ist ein Peptid mit der Bezeichnung β -Amyloid ($A\beta$), welches ein Spaltungs-Metabolit des Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP) ist. APP ist ein einzelnes Transmembranprotein, dessen $A\beta$ -Domäne zum Teil in die Membrane eingebettet ist. $A\beta$ entsteht durch Spaltung des APP mittels zweier Proteasen, der β - und der γ -Sekretase. Freies $A\beta$ segregiert in den Liquor (CSF).

C-terminal existieren zwei Hauptvarianten des $A\beta$, eine kürzere Form, die mit der Aminosäure 40 ($A\beta_{40}$) endet, und eine längere Form mit der Aminosäure 42 ($A\beta_{42}$) am Terminus. Die Isoform $A\beta_{42}$ hat eine hohe Tendenz zur Aggregation und ist zudem die früheste $A\beta$ -Spezies, die sich in Plaques ablagert.

TAU-PROTEIN

Tau ist ein Protein, das in den neuronalen Axonen des Gehirns vorkommt. Seine Funktion ist die Stabilisierung des mikrotubulären Netzwerks in den Axonen durch Bindung an die Mikrotubuli. Es gibt sechs verschiedene Isoformen von Tau in Abhängigkeit davon, welche Exons des Tau-Gens in das voll entwickelte Tau-Protein translatiert werden. Zudem gibt es zahlreiche Phosphorylationsstellen, d. h. Aminosäuren, die beim Tau-Protein phosphoryliert werden können. Das Tau-Protein findet sich daher in Varianten mit verschiedenen Phosphorylationsstufen.

Der CSF-Level von T-tau spiegelt die Intensität der neuronalen und axonalen Degeneration und der Schädigung im Gehirn wider.

HYPERPHOSPHORYLIERTES TAU-PROTEIN

Bei der AD ist im Tau-Protein eine Phosphatgruppe an mehrere Aminosäuren angehängt, sodass verschiedene Varianten des Tau-Proteins mit unterschiedlichen Phosphorylationsstufen existieren. Die Fähigkeit, sich an die Mikrotubuli in den Axonen zu binden, ist bei dem phosphorylierten Tau verringert, was die axonale Stabilität und damit die neuronale Funktion beeinträchtigt. Das Tau zeigt zudem eine größere Neigung zur

Aggregation in gepaarten helikalen Filamenten, die dann die größeren Proteinaggregate bilden, aus denen die Fibrillen bestehen.

Lewy-related Biomarker

ALPHA-SYNUKLEIN

Synukleinopathien zeichnen sich durch intra-neuronale Aggregate aus, die hauptsächlich aus einem α -Synuklein (α -Syn) bestehen und sich in den Lewy-Körpern und Lewy-Neuriten bei Parkinson (PD), PD mit Demenz (PDD) und Demenz mit Lewy-Körpern (DLB) sowie in zytoplasmatischen Einschlüssen der Glia bei einer Multisystematrophie (MSA) finden. Die extrazelluläre Form eines α -Syn scheint durch Exozytose aus Nervenzellen ausgeschieden zu werden und lässt sich im CSF als phosphoryliertes oligomeres α -Syn feststellen.

Mit Frontotemporaler Demenz assoziierte Biomarker

Die verschiedenen Erkrankungen des Spektrums der Frontotemporalen Demenz (FTD) sind mit einer Ansammlung unterschiedlicher Proteine im Gehirn assoziiert: Tau, TDP₄₃ (das Transaktive Response (TAR)-DNA-binding Protein of 43 kDa) oder die Proteine FUS (das sogenannte Fused in Sarcoma-Protein), das Ewing-Sarkomprotein und TAF15 (der mit dem TATA-Bindungsprotein assoziierte Faktor 15). Die drei letzteren sind als FET-Proteine bekannt.

TAR DNA-BINDING PROTEIN VON 43KDA (TDP-43)

TDP-43 ist eine wichtige Komponente Ubiquitin-positiver Inklusionen, die eine der neuropathologischen Kennzeichen einer Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und einer Frontotemporalen lobären Degeneration (FTLD) sind. Nur 50 % aller FTLD-Patienten weisen TDP-43-positive Aggregate auf. Leider stammt das TDP-43 im Liquor hauptsächlich aus dem Blut. TDP-43-Messungen im Liquor und im Blut sind als Diagnose-Tool weniger aussagekräftig, können jedoch in Zukunft für das Monitoring der therapeutischen Wirkung von TDP-43-modifizierenden Arzneimitteln wichtig werden.

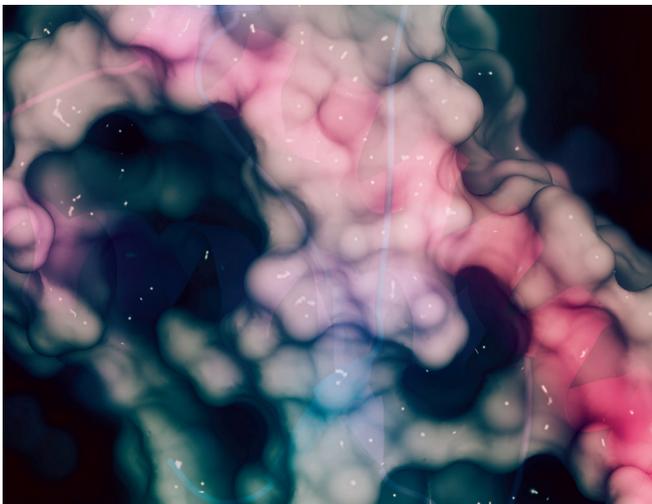
FET/FUS-PROTEINOPATHIEN

Jüngsten Veröffentlichungen zufolge wurden Mutationen in Genen aus der Familie der RNA-Bindungsproteinen (RBPs), sogenannte FET, identifiziert, die ursächlich für neurologische Erkrankungen sind. RBPs spielen in allen Phasen des RNA-Stoffwechsels in neurodegenerative Erkrankungen eine Rolle. FET-Proteine sind hoch konserviert und werden ubiquitär exprimiert. Vor kurzem wurde auf die Rolle hingewiesen, die FET-Proteine in neurologischen Erkrankungen wie der Frontotemporalen lobären Degeneration (FTLD) und der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) spielen könnten, wo sie in zytoplasmatischen Aggregaten festgestellt wurden. Eine auffällige Akkumulation von FET-Proteinen in pathologische Inklusionen wurde in allen Subtypen von FTLD-FUS beschrieben. FUS ist das am meisten untersuchte Protein und findet sich in den dendritischen Granula und Dornen der Neuronen. Hier spielt es eine Rolle im mRNA-Transport in die Dendriten, was einen essenziellen Prozess für die lokale Proteinsynthese und die synaptische Plastizität darstellt. Es sind keine CSF-FET-abhängigen Marker verfügbar.

Prion-Protein assoziierte Ablagerungen

PATHOLOGISCHES PRION-PROTEIN (PRPSC)

Prionen-Erkrankungen sind beim Menschen rasch progressive neurodegenerative Erkrankungen, die durch eine Fehlfaltung der Prionen hervorgerufen werden. Die sporadische Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (sCJD) ist die häufigste vorkommende Form (85-90 % der Fälle), gefolgt von der genetischen CJD (gCJD) und der Fatalen familiären Insomnie



(FI) (10-15 % der Fälle), die mit Punkt- oder Insertionsmutationen im Prion-Protein Gen (PRNP) verknüpft sind. Es wurden mehrere molekulare Subtypen der sCJD identifiziert, und entsprechenden Meldungen zufolge unterstützen EEG- und CSF-Biomarker die klinische Diagnose, jedoch mit variablem Nutzen je nach Subtyp (aktualisierte WHO-Kriterien für die Diagnose der CJD und verwandter Krankheiten, 2009). Das Prinzip zur Ermittlung von PrPsc beruht darauf, dass bereits geringe Mengen von CSF PrPsc das native PrP in einem jüngst beschriebenen Protein-Aggregations-Assay - der Real-Time Quaking-induced Conversion (RT-QuIC) - zu PrPsc umbauen können. Diese Technik, bei der ein rekombinantes PrP verwendet wurde, zeigte eine gute diagnostische Sensitivität (82-96 %) und eine praktisch 100%ige Spezifität.

Prionen-Erkrankungen können biochemische Veränderungen ähnlich Alzheimer auslösen, wobei PrPsc, $A\beta_{1-42}$, ApoE-4 und anormales Tau eine Rolle spielen. Obduzierte Gehirne von sCJD-Patienten zeigten auch Alzheimer-ähnliche Veränderungen in 17 % der Fälle.

Die Untersuchung des 14-3-3-Proteins im CSF mittels Western Blot-Methode ist in CJD-Referenzlabors ein Standard-Biomarkertest bei einer vermuteten sCJD-Diagnose. Mit Blut kontaminierte Proben können dabei zu artifiziell erhöhten 14-3-3-Konzentrationen im CSF führen.

Weitere Biomarker für generelle neuronale Schädigung oder Verletzung

NEUROFILAMENTE ALS MARKER DER AXONALEN SCHÄDIGUNG

Neurofilamente (Nf) sind intrazelluläre Intermediärfilamente, die sich im zentralen und peripheren Nervensystem finden. In Neuronen kontrollieren sie den axonalen Durchmesser, der mit der Nervenleitgeschwindigkeit korreliert. Das Neurofilamentprotein besitzt drei Untereinheiten: Neurofilament-Leichtketten (Nfl) mit ~68 kDa, Nf-Mittelketten mit ~150 kDa und Nf-Schwerketten mit ~190-210 kDa. Nach einer intrazellulären Verletzung können Neurofilamente in den Extrazellulärraum gelangen, was die Konzentration im Liquor (CSF) erhöht.

Die vergleichbare Leistung von Nfl im Blut und im CSF belegen seine Möglichkeit, als nicht-invasiver Biomarker für eine Neurodegeneration eingesetzt zu werden.

ASTROGLIALE BIOMARKER

Das S100B-Protein ist ein astrogliales 11 kDa-Calcium-Bindungsprotein. Bei den klassischen neurodegenerativen Erkrankungen (AD, PD, ALS) spiegelt die S100B-Konzentration im CSF in der Regel den Schweregrad des pathologischen Zustands wider, während in vielen Fällen der S100B-Gehalt im Blut im Verlauf der Krankheit unverändert bleibt. Serum-S100B ist für die Beurteilung leichter Kopfverletzung von Wert.

BIOMARKER DER NEURONALEN SCHÄDIGUNG

Die Neuron-spezifische Enolase (NSE) ist ein glykolytisches Isoenzym, das in zentralen und peripheren Neuronen sowie neuroendokrinen Zellen zu finden ist. Die Messung von NSE im CSF könnte ein sensitiver Index für neuronale Schädigungen sein. NSE wird als Biomarker für neuronalen Stress betrachtet und besitzt für eine Vielzahl neurologischer Erkrankungen ein gewisses Prognosepotenzial. Der Serum-NSE-Level ist in Patienten mit ungünstigem neurologischem Ausgang bei unterschiedlichen klinischen Zuständen erheblich erhöht.

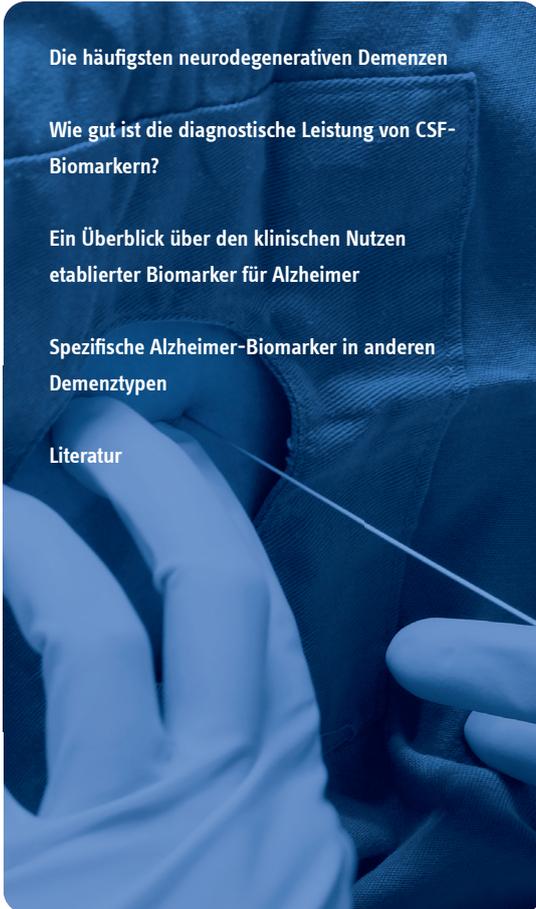
ENTZÜNDUNG UND NEURODEGENERATION

Das Protein Triggerring Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (TREM2) ist ein Transmembranprotein, welches spezifisch auf Mikrogliazellen im Gehirn exprimiert wird. TREM2 ist einer der wichtigsten Faktoren für die Regulierung der angeborenen Immunität während der Progression bei AD. Gelöstes TREM2 (sTREM2) ist die Ektodomäne, die in löslicher Form freigesetzt wird. sTREM2 wird als zentraler Regulator der Funktion von Mikrogliazellen beschrieben, und es ist bekannt, dass sTREM2 im Liquor bereits 5 Jahre vor dem Einsetzen von AD-Symptomen zunimmt.

LITERATUR

- **TREM2 ectodomain and its soluble form in Alzheimer's disease.** Yang J, *et al.* J Neuroinflammation. 2020; 17(1): 204. Review.
- **New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection.** Haque A, *et al.* Brain Sci. 2018; 8(2): 33. Review.
- **The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury.** Michetti F, *et al.* J Neurochem. 2019; 148(2): 168-187. Review.
- **Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update.** Undén J, *et al.* Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). BMC Med. 2013; 11: 50. Practice Guideline.
- **The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis.** Forgrave LM, *et al.* Alzheimers Dement (Amst). 2019; 11: 730-743.

- **A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers.** Jack CR Jr, *et al.* Neurology. 2016; 87(5): 539-547. Review.
- **Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine.** Kovacs GG. Int J Mol Sci. 2016; 17(2): 189. Review.
- **Longitudinal CSF biomarkers in patients with early Parkinson disease and healthy controls.** Mollenhauer B, *et al.* Parkinson's Progression Marker Initiative. Neurology. 2017; 89(19): 1959-1969.
- **Post mortem cerebrospinal fluid β -synuclein levels are raised in multiple system atrophy and distinguish this from the other β -synucleinopathies, Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies.** Foulds PG, *et al.* Neurobiol Dis. 2012; 45(1): 188-195.
- **Neurochemical biomarkers in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration: an update.** Oeckl P, *et al.* J Neurochem. 2016; 138 Suppl 1: 184-192. Review.
- **Limited role of free TDP-43 as a diagnostic tool in neurodegenerative diseases.** Feneberg E, *et al.* Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014; 15(5-6): 351-356.
- **Role of FET proteins in neurodegenerative disorders.** Svetoni F, *et al.* RNA Biol. 2016; 13(11): 1089-1102. Review.
- **Prion specific and surrogate CSF biomarkers in Creutzfeldt Jakob disease: diagnostic accuracy in relation to molecular subtypes and analysis of neuropathological correlates of p tau and $A\beta_{42}$ levels.** Lattanzio F, *et al.* Acta Neuropathol. 2017; 133(4): 559-578.
- **Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic creutzfeldt-jakob disease: An international study.** McGuire LI, *et al.* Ann Neurol. 2016; 80(1): 160-165. Multicenter study.
- **Validation of 14-3-3 Protein as a Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic.** Schmitz M, *et al.* Mol Neurobiol. 2016; 53(4): 2189-2199.
- **Progress in CSF biomarker discovery in sCJD.** Llorens F, *et al.* Oncotarget. 2017; 8(4): 5666-5667. Editorial.
- **Cerebrospinal β -synuclein in β -synuclein aggregation disorders: tau/ α -synuclein ratio as potential biomarker for dementia with Lewy bodies.** Llorens F, *et al.* J Neurol. 2016; 263(11): 2271-2277.
- **Prion Disease Induces Alzheimer Disease-Like Neuropathologic Changes.** Toussey T, *et al.* J Neuropathol Exp Neurol. 2015; 74(9): 873-888.



Kapitel Zwei

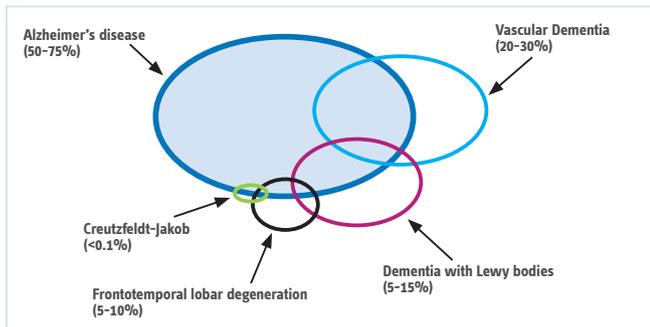
Klinische Merkmale und neurodegenerative Biomarker im Liquor

Der Liquor, die **zerebrospinale Flüssigkeit (CSF, Liquor)**, ist die optimale Quelle für Biomarker, um ante-mortem eine Verknüpfung zwischen klinischer Beobachtung und zugrundeliegenden pathologischen Merkmalen zu etablieren.

Neurodegenerative Erkrankungen des Gehirns (NDDs) werden üblicherweise aufgrund der ausgeprägten Klinik klassifiziert, z. B. der Beeinträchtigung kognitiver Funktionen unter Einbeziehung der entsprechenden anatomischen Region bei Anzeichen einer neuronalen Dysfunktion und neuronaler Verluste. Die meisten dieser Erkrankungen verschlechtern sich stetig bis hin zur Demenz. Die Mehrzahl der Demenzfälle (50-75 %) sind auf eine Alzheimer-Pathologie zurückzuführen.

Der größte Anteil der Krankheitsfälle ist dabei sporadisch, obwohl auch dominant vererbte Formen existieren. In diesen Fällen führt die Überexpression der mutierten Proteine zu krankheitsassoziierten Phänotypen, häufig mit einem frühen Auftreten der Erkrankung verbunden.

Die häufigsten neurodegenerativen Demenzen



Bei einigen Erkrankungen werden zur Subtypisierung nur die den Phänotyp-betreffenden klinischen Kriterien herangezogen, während für andere auch biochemische Modifikationen oder Gen-Polymorphismen berücksichtigt werden könnten. Auf Basis eines positiven Nachweises pathologischer Proteinablagerungen im Gehirn steigt auch das Vertrauen in die Klassifikation.

Die Anhäufung von pathologischen Veränderungen im Gehirn scheint eine fast schon unvermeidliche Folge des Alterns zu sei; häufig gibt es Überschneidungen begleitender Pathologien.

Wie gut ist die diagnostische Leistung von CSF-Biomarkern?

Obwohl bereits eine Vielzahl von **CSF-Biomarker** für spezifische pathologische Veränderungen und daneben unspezifische Marker für oxidative Schädigungen oder entzündlichen Prozessen bei neurodegenerativen Erkrankungen untersucht wurden, gibt es nur drei Kern-Biomarker, die für eine Differentialdiagnose der Alzheimer-Erkrankung validiert sind: $A\beta_{1-42}$ -Peptid ($A\beta_{42}$), Gesamt-tau (T-tau) und seine phosphorylierte Form (P-tau), welche in vitro mittels CSF-Proben gemessen werden können.

CSF α -Syn wird derzeit auf seinen möglichen Wert als Parkinson-Biomarker und in der Differentialdiagnose von NDDs untersucht, ist jedoch bisher nicht validiert. Die aktuellen kommerziellen Assays zur Ermittlung der Gesamt- α -Syn-Konzentration scheinen nicht in der Lage zu sein, Lewy-Body-Erkrankung von anderen neurodegenerativen Erkrankungen zu unterscheiden.

Die Detektion von CSF PrPSc erfolgt nur in Referenzlabors für Prionen-Erkrankungen mit dem unspezifischen 14-3-3-Protein.

Bisher können nur die Ergebnisse von CSF $A\beta_{42}$ (bzw. CSF $A\beta_{42/40}$ -Ratio), T-tau und P-tau in der klinischen Routine verwendet werden.

Ein Überblick über den klinischen Nutzen etablierter Biomarker für Alzheimer

Biomarkers	Pathological specificity	Early diagnostic sensitivity	Correlation with disease progression
Neuropsychological testing	+	++	++
$A\beta_{1-42}$	++	+++	+
T-tau	+	++	++
P-tau	+++	++	++
Magnetic resonance imaging	+	++	+++
Positron emission tomography FDG uptake	+	++	+++
Minimum (+), moderate (++), maximum (+++)			

Die Begleitpathologien bei älteren Personen führen zu einer künstlichen klinischen Untergruppierung, die sich auf den dominanten klinischen Phänotyp stützt. Die üblichen, mit dem Alter assoziierten Pathologien im Gehirn sind Amyloid-Plaques, Fibrillen, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen, aber auch Mikroinfarkte, hippokampale Sklerose, α -Syn-Ablagerungen (Lewy-Körper), TDP43-Einschlusskörper und argyrophile Granulae.

Ein klinischer (typischer, atypischer oder unklarer) Phänotyp und die CSF-Kernbiomarker, welche die dynamischen Veränderungen des Proteinstoffwechsels im Gehirn zeigen, helfen dabei, zwischen einer pathologischen neurodegenerativen Verschlechterung und normalen Alterserscheinungen zu unterscheiden.

Spezifische Alzheimer-Biomarker in anderen Demenztypen

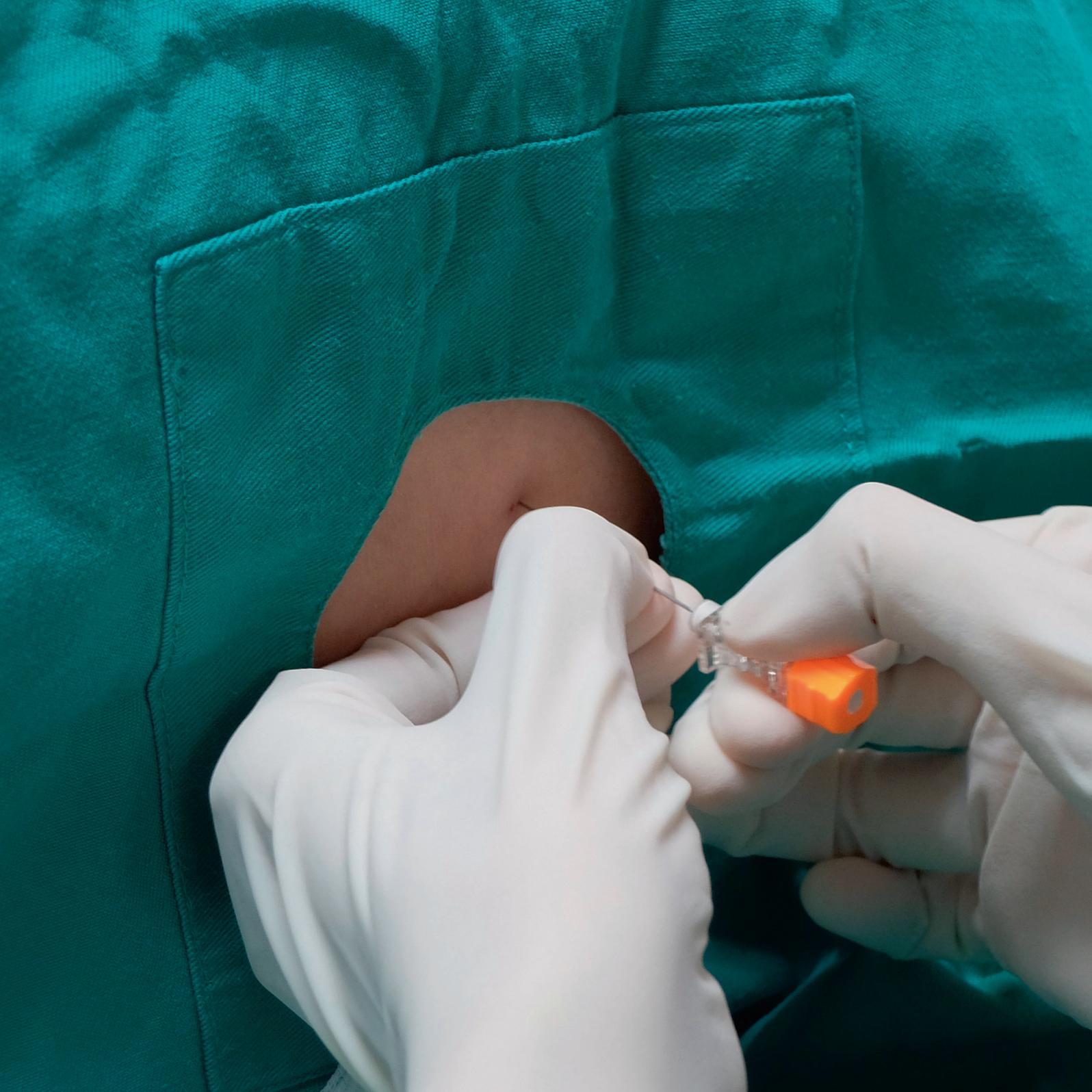
Disorder	Total tau	Phosphorylated tau	β -amyloid ($A\beta_{42}$)
Alzheimer's disease with dementia	Mild to moderate increase	Mild to moderate increase	Mild to moderate decrease
Mild cognitive impairment with incipient AD	Mild to moderate increase	Mild to moderate increase	Mild to moderate decrease
Stable MCI without progression	Normal	Normal	Normal
Normal aging	Normal	Normal	Normal
Depression	Normal	Normal	Normal
Parkinson's disease	Normal	Normal	Normal
Alcohol dementia	Normal	Normal	Normal
Other neurological disorder such as PD, PSP and ALS	Normal	Normal	Normal
Non-acute cerebrovascular disease	Normal	Normal	Normal
Creutzfeldt-Jakob disease	Very marked increase	Normal or mild increase	Normal or mild decrease
Frontotemporal dementia	Normal or mild increase	Normal	Normal or mild decrease
Dementia with Lewy bodies	Normal or mild increase	Normal	Mild to moderate decrease
Vascular dementia	Normal or mild increase	Normal	Normal or mild decrease

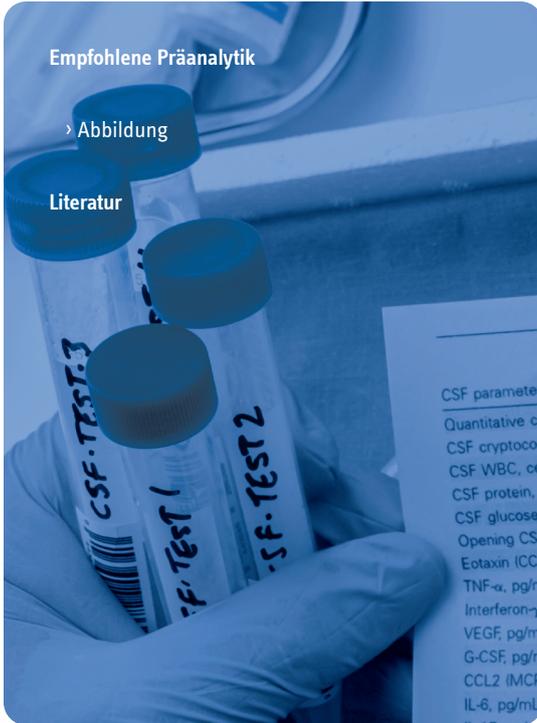
AD = Alzheimer's disease; MCI = mild cognitive impairment; PD = Parkinson's disease; PSP = progressive supranuclear palsy; ALS = amyotrophic lateral sclerosis

Quelle: K.Blennow, Clinical Neurochemistry Laboratory, Sahlgrenska University Hospital, Sweden

LITERATUR

- Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group.
Dubois B, *et al.* Lancet Neurol. 2021; 20(6): 484-496. Review.
- Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia.
Simonsen AH, *et al.* Alzheimers Dement. 2017; 13(3): 274-284. Review.
- Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease.
Blennow K, *et al.* Alzheimers Dement. 2015; 11(1): 58-69. Review.
- Biomarker modeling of Alzheimer's disease.
Jack CR Jr, *et al.* Neuron. 2013; 80(6): 1347-1358. Review.
- Fluid biomarkers in Alzheimer's disease - current concepts.
Ros en C, *et al.* Mol Neurodegener. 2013; 8: 20. Review.





Kapitel Drei

Handhabung und Transport von CSF-Proben

Liquor (CSF) kann im Lumbalbereich von einem erfahrenen Arzt abgenommen werden. Unter Berücksichtigung der erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen (z. B. sterile Umgebung) sowie weiterer medizinischer Untersuchungen (z. B. Tomographie des Gehirns) ist die Lumbalpunktion ein sicheres Verfahren.

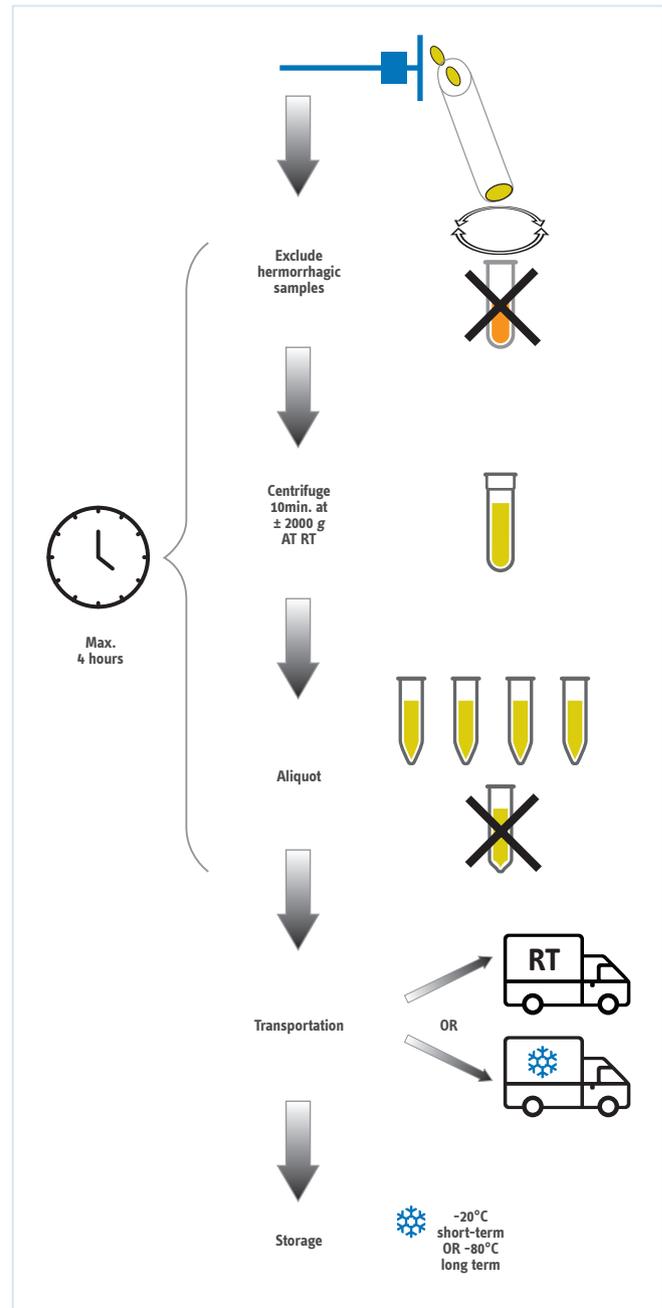
Die Adsorption an Kunststoffpolymere der Abnehmeröhrchen kann dabei die Konzentration der Biomarker verändern, wobei sich das Ausmaß dieser Adsorption zwischen verschiedenen Röhrchentypen unterscheidet. Aus diesem Grund sollte innerhalb eines Labors immer dasselbe Polypropylen-Röhrchen als Standard verwendet werden.

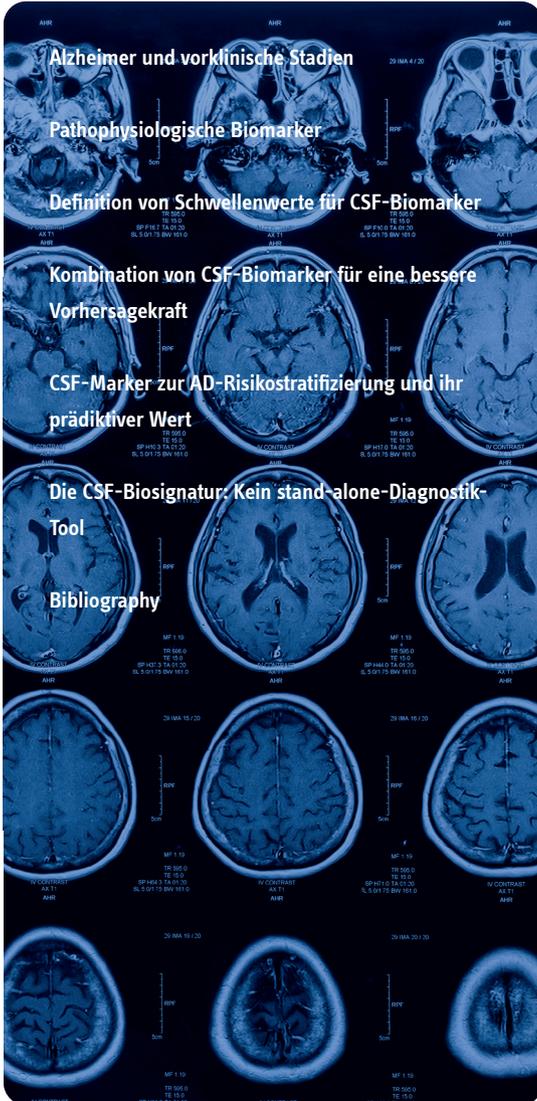
Empfohlene Präanalytik

1. Die CSF-Probe muss unverzüglich an das Labor vor Ort geschickt werden.
 - » Üblicherweise wird eine CSF-Zellzählung durchgeführt
 - » Die CSF-Probe wird im Originalröhrchen zentrifugiert
2. Die CSF-Probe wird für die Messung der Basis- und der spezifischen Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen aliquotiert.
 - » CSF sollte in Röhrchen aus Polypropylen aliquotiert werden
 - » Das für CSF-Analysen benötigte Volumen kann von Labor zu Labor unterschiedlich sein
 - » Das für Alzheimer-spezifische Biomarker benötigte Volumen liegt zwischen 0.5 mL und 1.0 mL
3. Transport: CSF-Proben können per Post bei Raumtemperatur verschickt werden, soweit die Laufzeit weniger als zwei Tage beträgt. Wenn die CSF-Probe z.B. an einem Freitag genommen wird, kann sie über das Wochenende eingefroren und in der darauffolgenden Woche auf Trockeneis an das Zentrallabor geschickt werden.
4. Die Handhabung von CSF-Proben vor der Analyse AD-spezifischer Biomarker
 - » Alle CSF-Proben sollten vor der Analyse einmal eingefroren werden. Bei Raumtemperatur verschickte CSF-Proben sollten eingefroren werden, und CSF-Proben, welche eingefroren verschickt wurden, sollten gefroren bleiben.
 - » Die sofortige Probenanalyse frischer Proben im Labor kann im Vergleich zu gefrorenen Proben zu leicht unterschiedlichen CSF-Biomarkerwerten führen, wobei es aber unwahrscheinlich ist, dass dies letztendlich zu einem unterschiedlichen Profil der CSF-Biomarker führt.

LITERATUR

- The Alzheimer's Association international guidelines for handling of cerebrospinal fluid for routine clinical measurements of amyloid β and tau. Hansson O, *et al.* *Alzheimers Dement.* 2021; 1-8.
- Measurement of CSF core Alzheimer disease biomarkers for routine clinical diagnosis: do fresh vs frozen samples differ? Bellomo G, *et al.* *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12(1): 121.
- Towards a unified protocol for handling of CSF before β -amyloid measurements. Janelidze S, *et al.* *Alzheimers Res Ther.* 2019; 11(1): 63.





Kapitel Vier

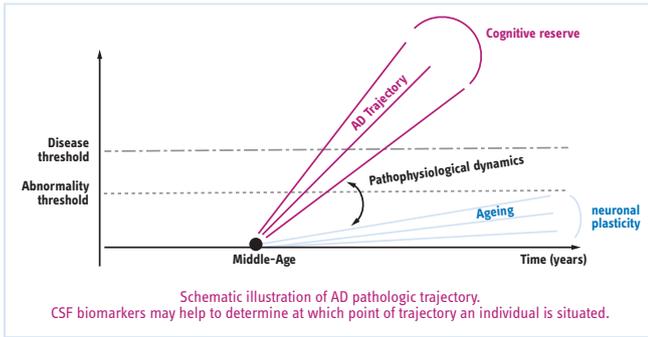
Die Interpretation biochemischer Markerprofile im Liquor

Alzheimer und vorklinische Stadien

Alzheimer (AD) ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung, bei der mit fortschreitendem Alter über 60 Jahre die Prävalenz exponentiell zunimmt. Üblicherweise beschreibt man drei verschiedene Stadien: Latenzstadium, wenn die Erkrankung bereits einsetzt, aber noch asymptomatisch ist, Prodromalstadium, wenn die Krankheit fortschreitet und sehr milde klinische Anzeichen und Symptome vorliegen, und Klinisches Stadium, wenn die Erkrankung das volle klinische Spektrum aufweist.

Entscheidend ist, dass eine latente Erkrankung nicht durch klinische Untersuchungen oder neuropsychologische Tests von einem Nichtvorliegen der Erkrankung differenziert werden kann, sondern dass eine Reihe von Labormethoden erforderlich ist, um den Beginn der Erkrankung bei fehlender Symptomatik zu erkennen.

Wie schnell die Erkrankung beim Patienten progrediert, hängt von Risiko-verstärkenden Faktoren wie Alter, modifizierenden Genen, kognitiver Reserve, Komorbiditäten usw. ab.

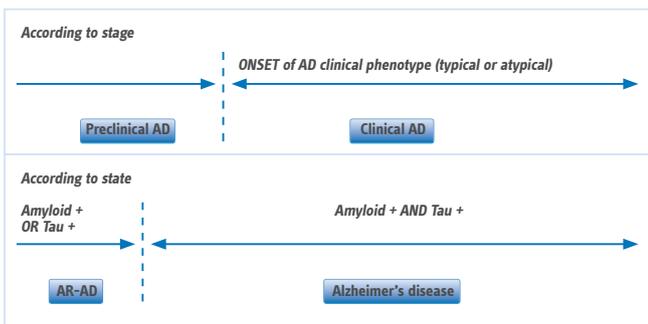


Pathophysiologische Biomarker

Mittlerweile ist es möglich aufgrund der in vivo-Evidenz der Alzheimer-Pathologie (AP) mittels einer biologischen bzw. molekularen „AD-Signatur“ festzustellen, ob sich das Individuum in einem vorklinischen Stadium befinden.

CSF $A\beta_{42}$ und Amyloid-PET stimmen im hohen Maße überein, wenn es darum geht, Individuen als Amyloid-positiv oder Amyloid-negativ zu klassifizieren. Studien zeigen dabei eine Konkordanz von 80–90 %, wobei die CSF $A\beta_{42/40}$ -Ratio typischerweise eine Übereinstimmung zu PET von mehr als 90 % zeigt.

Ein Ligand für Tau-PET ist routinemäßig nicht verfügbar, während CSF T-tau und P-tau das einfachste Tool für eine Bestimmung einer Tauopathie darstellt. Alternativ werden topographische Marker genutzt wie die Messung von Volumenänderungen des Gehirns durch MRT (Hippocampus-Atrophie, kortikale Dicke) und der Hypometabolismus neokortikaler Regionen, welcher mit der Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET untersucht werden kann.



From Dubois B, et al. Alzheimers Dement (2016)
Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; AR-AD, at risk for AD

Optimale und zuverlässige Biomarker auf der Basis von Blut stehen derzeit noch nicht für eine klinische Anwendung zur Verfügung.

Nur die Zusammenführung beider pathologischer Kennzeichen definiert Alzheimer auch bei fehlenden kognitiven Symptomen.

Definition von Schwellenwerten für CSF-Biomarker

Der Schwellenwert für „Abnormalität“ bei CSF-Biomarker lässt sich insbesondere bei klinisch gesunden, älteren Testpersonen nur schwer ermitteln. Es gibt mehrere Ansätze, wie diese Ermittlung durchgeführt werden kann.

- i. „Abnormalität“ kann auf Grundlage des Vergleichs zwischen einer kognitiv normalen Kontrollgruppe (mit einer CSF-Entnahme aus anderen Gründen als NDDs) und einer AD-Gruppe definiert werden.
- ii. „Abnormalität“ kann auf Grundlage der Verteilung von Werten in einer kognitiv normalen Population definiert werden, in der Testpersonen mit Werten, die beispielsweise niedriger oder höher als zwei Standardabweichungen (SD) im Vergleich zum Durchschnitt liegen, als „auffällig“ betrachtet werden.
- iii. „Abnormalität“ kann auf Grundlage der longitudinalen Beobachtung der klinischen Progression in einer Gruppe definiert werden, die als gesund beginnt und sich bei Nachuntersuchen in Richtung einer AD entwickelt.

Bei gesunden Kontrollpersonen ist die kortikale Aufnahme von $A\beta$ -Agenzien im Vergleich zu Patienten mit prodromaler AD des Hippocampus-Typs/MCI-due-to-AD(*) oder einer vollständig entwickelten AD-Demenz gering. Ein erheblicher Anteil kognitiv gesunder, älterer Personen zeigt jedoch eine verstärkte kortikale $A\beta$ -Bindung und eine verringerte Menge $A\beta_{42}$ im Liquor. Diese Feststellung wird durch histopathologische Post-mortem-Daten gestützt, die eine Zunahme von $A\beta$ -Plaques um 30 % in der nicht dementen, älteren Population über 75 Jahre zeigen, was vermutlich ein vorklinisches Stadium von Alzheimer darstellt. (*) MCI-due-to-AD, leichte kognitive Beeinträchtigung aufgrund der Alzheimer-Ätiologie.

Die T-tau-Konzentration im Liquor steigt mit zunehmendem Alter und ist bei Apolipoprotein E (ApoE) ϵ_4 -Trägern erhöht. Der ApoE-Polymorphismus ist der weitestgehend akzeptierte genetische Faktor, der das Risiko für sporadischen AD erhöht. Es ist möglich, dass ApoE ϵ_4 -Träger eine Prädisposition für vaskuläre Erkrankungen haben, die wiederum zu einer altersbedingten Hirnschädigung und daher zu erhöhten T-tau-Konzentrationen führen können.

Abschließend lässt sich sagen, dass eine erhebliche Anzahl gesunder Testpersonen mit einem Alter von >60 Jahre (25-40 %) über mindestens eine CSF-Biomarkerkonzentration in einem Bereich verfügt, der als auffällig betrachtet werden kann. Um den altersbedingten Risikofaktor zu minimieren, kann „Normalität“ anhand der Ergebnisse von klinisch und kognitiv normalen Personen unter 50 Jahren definiert werden.

Anmerkung: Kommerziell verfügbare Assays zur Messung von CSF-Biomarkern mit CE-Kennzeichnung für die in-vitro-Diagnostik machen Angaben zu einem ermittelten Referenzbereich von Normalwerten in einer europäischen Population.

Kombination von CSF-Biomarker für eine bessere Vorhersagekraft

CSF T-tau, P-tau und $A\beta_{42}$ sind nützliche AD-Biomarker. Gegenwärtig liegt ihr Nutzen vor allem in der Unterstützung der neurodegenerativen Ätiologiekriterien für MCI und Alzheimer und in ihrer Möglichkeit, den Übergang von MCI zu Alzheimer vorherzusagen. Für die Prognosen scheint dabei eine Kombination der Biomarkern nützlicher zu sein als die Betrachtung eines einzelnen Analyten.

Die nachfolgende, von Mattsson N, *et al.* (2012) veröffentlichte Tabelle, fasst die Spezifität und Likelihood-Ratio für Cut-Offs (Schwellenwerte) bei einer 85 %-Sensitivität für AD-Demenz entsprechend gegebener Alterskategorien zusammen. Die Spezifität von CSF-Biomarkern nimmt mit dem Alter ab. Grund ist die hohe AD-Prävalenz bei älteren Personen, wobei die Likelihood-Ratio sich mit kombinierten CSF-Biomarkern verbessert.

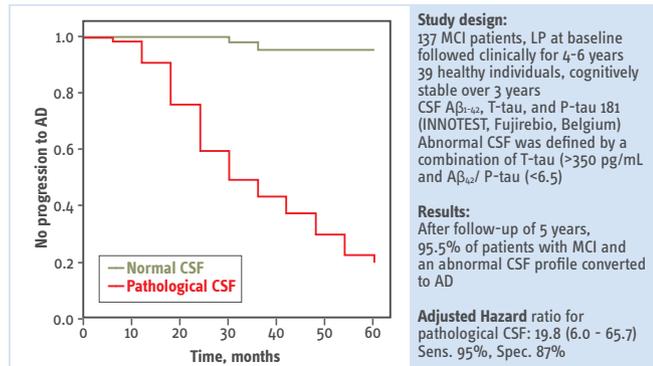
Biomarker and age group (years)	Cross-sectional cohort (AD dementia and controls)			Longitudinal cohort (MCI)		
	Specificity (controls)	LR+	LR-	Specificity (sMCI/MCI-other)	LR+	LR-
$A\beta_{42}$						
≤64	82	4.9	0.13	77	3.2	0.33
65-74	82	4.6	0.18	56	1.9	0.28
≥75	73	3.2	0.19	60	2.1	0.29
T-tau						
≤64	74	3.3	0.20	65	2.3	0.29
65-74	53	1.8	0.28	49	1.8	0.19
≥75	61	2.2	0.24	46	1.5	0.38
P-tau						
≤64	67	2.6	0.22	55	1.6	0.48
65-74	46	1.6	0.31	44	1.6	0.23
≥75	37	1.4	0.40	30	1.2	0.54
Combination						
≤64	95	18	0.14	86	5.5	0.27
65-74	83	5.1	0.16	65	2.4	0.21
≥75	80	4.3	0.16	61	2.1	0.29

Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; LR = Likelihood ratio; MCI = Mild cognitive impairment; sMCI = Stable mild cognitive impairment. All measurements are calculated at the 85% sensitivity cutoff value for AD dementia.

Die CSF-Biomarker in Kombination, z. B. niedriges CSF- $A\beta_{42}$ mit hohem T-tau und P-tau, sind sensitive und spezifische Biomarker, die das Fortschreiten einer AD-Demenz bei Patienten mit MCI und das Vorhandensein einer AD-Ätiologie auch in älteren Bevölkerungsgruppen gut vorhersagen.

CSF-Marker zur AD-Risikostratifizierung und ihr prädiktiver Wert

Modell 1: AD-Risiko, adaptiert nach Hansson O, *et al*, Lancet Neurol 2006



Das Modell 1 zeigt eine Assoziation zwischen CSF-Biomarkern und einem beginnenden AD – Monozentrische longitudinale Studie (Hansson O, *et al*, 2006). Die Nachbeobachtungszeit wurde verlängert (5-10 Jahre) und die Ergebnisse wurden von Buchhave P, *et al.* (2012) veröffentlicht

95,5 % der Patienten mit einer MCI und auffälligem CSF sind in eine AD übergegangen.

Modell 2: AD-Risiko, adaptiert nach Lewczuk P, *et al.* J Neural Transm. 2009; J Alzheimers Dis. 2015 ; Somers C, *et al.*, J Alzheimer Dis. 2019

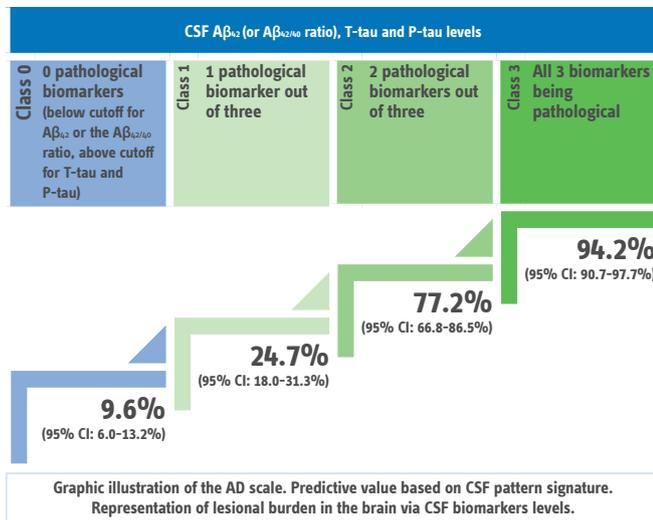
Erlangen Score			
	A β_{1-42} normal (+0)	A β_{1-42} in border zone (+1)	A β_{1-42} pathologic (+2)
T-tau/P-tau _{181}} normal (+0)	0	1	2
T-tau/P-tau _{181}} in border zone (+1)	1	2	3
T-tau/P-tau _{181}} pathologic (+2)	2	3	4

Comprehensive interpretation and semi-quantitative presentation of all possible patterns of CSF AD biomarkers

Der Erlangen-Score validierte zwei Kohorten von Testpersonen im Prodromalstadium des deutschen Kompetenznetz Demenz (n = 190 Testpersonen mit MCI) und der US Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative 1 (n = 292 MCI bzw. kognitiv normale Testpersonen). Der Erlangen-Score verwendet einen Ansatz mittels eines Risikographen.

Die Ergebnisse der CSF-Biomarker eines Patienten werden mit 0 bis 4 Punkten bewertet. Ein CSF-Ergebnis, bei dem alle Biomarker vollständig im Normalbereich liegen, erhält 0 Punkte; ein Muster mit nur marginalen Änderungen in einer Biomarkergruppe (entweder A β oder Tau, nicht jedoch bei beiden) ergibt 1 Punkt; ein CSF-Ergebnis mit Veränderungen in entweder dem A β -Metabolismus (verringerte A β_{42} -Konzentration und/oder verringerter A $\beta_{42/40}$ -Quotient) oder Tau-Metabolismus (erhöhte Konzentrationen von T-tau und/oder P-tau), nicht jedoch bei beiden, erhält 2 Punkte; ein Ergebnis mit klaren Veränderungen in einer der Biomarkergruppen (entweder A β oder Tau), begleitet von marginalen Veränderungen in der anderen Gruppe, erhält 3 Punkte; eine eindeutige Veränderungen bei sowohl A β als auch T-tau/P-tau ergibt 4 Punkte.

Modell 3: AD-Risiko, adaptiert nach Lehmann S, *et al.* Alzheimers Res Ther. 2014; Front Aging Neurosci. 2018



Der Prognosegesamtwert der Skala für AD in den verschiedenen Kategorien (n = 1,273 Patienten, bei 646 AD und 627 nicht-AD) aus sechs unabhängigen Kohorten einer Gedächtnisambulanz.

Bei der Bewertung des AD-Risikos kann die A $\beta_{42/40}$ -Ratio (anstelle von A β_{42}) berücksichtigt werden, welche die interindividuellen Unterschiede bei der amyloidogenen APP-Verarbeitung berücksichtigt.

Diese einfachen Skalen, die das Vorhandensein von zwei oder drei pathologischen Biomarkern als Kriterium für Alzheimer verwenden, können die Interpretation von Liquormustern in der Routine erleichtern.

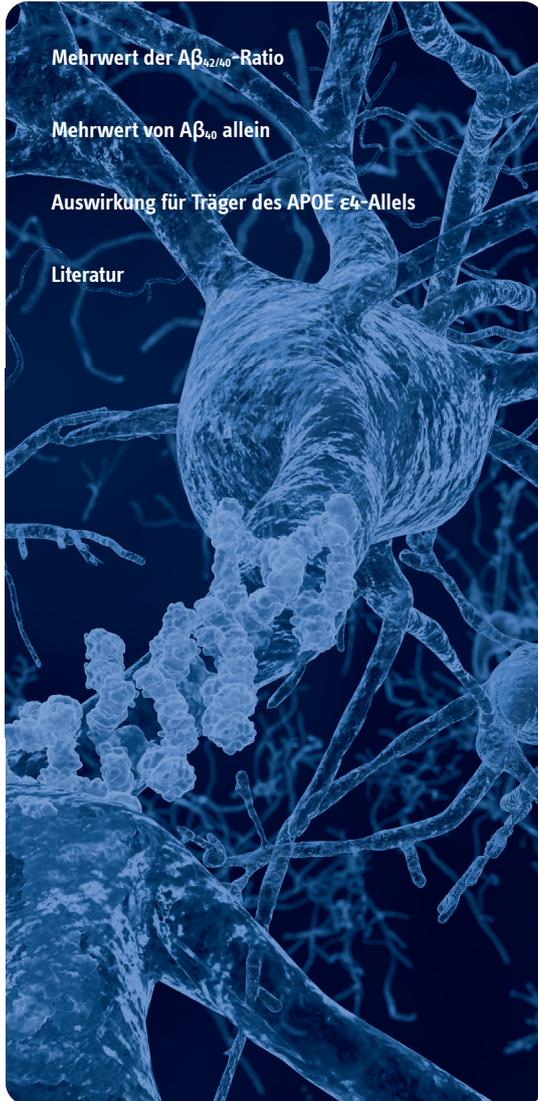
Anmerkung: Die zwei letzten Abbildungen der Risikobewertung sind unabhängig vom Cut-Off, d. h. jedes Labor kann sie mit den Cut-Off und den Normal-/Abnormal-Bereichen entsprechend der zur Biomarkermessung verwendeten Analyseverfahren ergänzen.

Die CSF-Biosignatur: Kein Stand-alone-Diagnostik-Tool

Die Kombination von CSF-Biomarkern erlaubt eine Diagnose von Alzheimer bereits in frühen Erkrankungsstadien. Dennoch sind die klinische Identifizierung der kognitiven Beeinträchtigung und die Verwendung sowohl struktureller (CT/MRI) als auch funktioneller (SPECT/PET) Bildgebung des Gehirns für eine genaue Differenzialdiagnose zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen notwendig. Mischpathologien, besonders bei älteren Testpersonen, kommen häufig vor.

LITERATUR

- Amyloid- β PET–Correlation with cerebrospinal fluid biomarkers and prediction of Alzheimer’s disease diagnosis in a memory clinic. Müller EG, *et al.* PLoS One. 2019; 14(8): e0221365. Observational Study.
- Preclinical Alzheimer’s disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. Dubois B, *et al.* Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer’s Association on “The Preclinical State of AD”; July 23, 2015; Washington DC, USA. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(3): 292-323. Review.
- Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer’s disease. Blennow K, *et al.* *Alzheimers Dement.* 2015; 11(1): 58-69. Review.
- Rethinking on the concept of biomarkers in preclinical Alzheimer’s disease. Berti V, *et al.* *Neurol Sci.* 2016; 37(5): 663-672. Review.
- Interpreting Biomarker Results in Individual Patients with Mild Cognitive Impairment in the Alzheimer’s Biomarkers in Daily Practice (ABIDE) Project. van Maurik IS, *et al.* Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. *JAMA Neurol.* 2017; 74(12): 1481-1491.
- The effects of normal aging and ApoE genotype on the levels of CSF biomarkers for Alzheimer’s disease. Glodzik-Sobanska L, *et al.* *Neurobiol Aging.* 2009; 30(5): 672-681.
- Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer’s disease in cognitively healthy elderly. Randall C, *et al.* *Front Biosci (Landmark Ed).* 2013; 18: 1150-1173. Review.
- Increased cerebrospinal fluid F2-isoprostanes are associated with aging and latent Alzheimer’s disease as identified by biomarkers. Montine TJ, *et al.* *Neuromolecular Med.* 2011; 13(1): 37-43.
- Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer’s disease in a cognitively healthy cohort of young and old adults. Paternicò D, *et al.* *Alzheimers Dement.* 2012; 8(6): 520-527. Comparative Study.
- Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. Mattsson N, *et al.* *Neurology.* 2012; 78(7): 468-476.
- Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. Jansen WJ, *et al.* *JAMA.* 2015; 313(19): 1924-1938. Meta-Analysis.
- Cerebrospinal fluid biomarkers and prediction of conversion in patients with mild cognitive impairment: 4-year follow-up in a routine clinical setting. Lanari A, *et al.* *Scientific World Journal.* 2009; 9: 961-966.
- Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer’s disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Hansson O, *et al.* *Lancet Neurol.* 2006; 5(3): 228-234. Comparative Study.
- Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. Buchhave P, *et al.* *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69(1): 98-106. Comparative Study.
- A diagnostic scale for Alzheimer’s disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles. Lehmann S, *et al.* *Alzheimers Res Ther.* 2014; 6(3): 38.
- Relevance of $A\beta_{42/40}$ Ratio for Detection of Alzheimer Disease Pathology in Clinical Routine: The PLMR Scale. Lehmann S, *et al.* *Front Aging Neurosci.* 2018; 28(10):138
- Neurochemical dementia diagnostics: a simple algorithm for interpretation of the CSF biomarkers. Lewczuk P, *et al.* *J Neural Transm (Vienna).* 2009; 116(9): 1163-1167.
- Validation of the Erlangen Score Algorithm for the Prediction of the Development of Dementia due to Alzheimer’s Disease in Pre-Dementia Subjects. Lewczuk P, *et al.* *J Alzheimers Dis.* 2015; 48(2): 433-441.
- Validation of the Erlangen Score Algorithm for Differential Dementia Diagnosis in Autopsy-Confirmed Subjects. Somers C, *et al.* *J Alzheimers Dis.* 2019; 68(3): 1151-1159.



Mehrwert der $A\beta_{42/40}$ -Ratio

Mehrwert von $A\beta_{40}$ allein

Auswirkung für Träger des APOE $\epsilon 4$ -Allels

Literatur

Kapitel Fünf

$A\beta$ -Ablagerung und -Clearance: ein Schlüsselmerkmal des alternden Gehirns

$A\beta_{40}$ ist das am häufigsten vorkommende Amyloid-Protein und weniger neurotoxisch als $A\beta_{42}$. Der Anteil an $A\beta_{42}$ ist geringer, wobei diese Form hochgradig unlöslich sowie stark neurotoxisch ist und dabei stärker zur Aggregation neigt.

Amyloide können von Metalloproteinasen, Astrozyten oder Makrophagen abgebaut werden. Sie werden zudem durch das Low-density-Lipoprotein (LDL)-receptor-related Protein-1 durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert und über das Lymphsystem ausgeleitet.

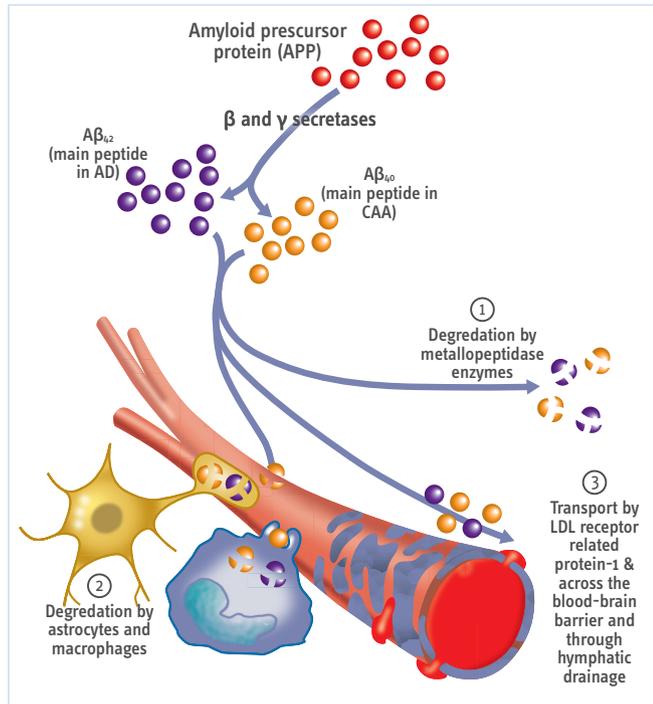
Die pathogenen Reaktionswege der zerebralen Amyloid-Angiopathie (CAA) und der Alzheimer-Krankheit überschneiden sich auf den Ebenen der $A\beta$ -Bildung, der Zirkulation von $A\beta$ in der interstitiellen Flüssigkeit und den perivaskulären Ableitungswegen sowie seinem Abtransport aus dem Gehirn.

- $A\beta_{40}$: Primär assoziiert mit vaskulärer $A\beta$ -Ablagerung
- $A\beta_{42}$: Primär assoziiert mit Plaque- $A\beta$ -Ablagerung

Vaskuläre Ablagerungen enthalten ebenfalls $A\beta_{42}$, aber der Anteil von $A\beta_{40}$ ist höher als in den Plaques. Die Beeinträchtigung der perivaskulären Ableitung führt zu einem sich selbst verstärkenden Zyklus aus $A\beta$ -Ablagerung, Verlust von glatten Gefäßmuskelzellen und Vasoaktivität und einer weiteren Verringerung der Clearance, was insgesamt zu der CAA führt.

Die Krankheitsverläufe von AD und CAA scheinen hinsichtlich der Art und Weise, wie sie Gewebeschäden verursachen, voneinander abzuweichen: Die AD-Pathologie fördert den Verlust von Neuronen und Synapsen, während die CAA über hämorrhagische und ischämische vaskuläre Hirnverletzungen fokale Gewebeläsionen verursacht.

CAA tritt bei 85 % bis 95 % der Patienten mit Alzheimer auf, hat erhebliche Auswirkungen auf die Gesundheit der Gefäße und ist ein wichtiger Faktor für die zerebrovaskuläre Pathologie bei Alzheimer.



▲ Source: DeSimone CV, et al., J Am Coll Cardiol. 2017; 70(9): 1173–1182. © 2017 by the American College of Cardiology Foundation. Cerebral Amyloid Angiopathy - Mechanism of Production, Degradation, and Deposition of Aβ in Cortical Arteries.

Mehrwert der Aβ_{42/40}-Ratio

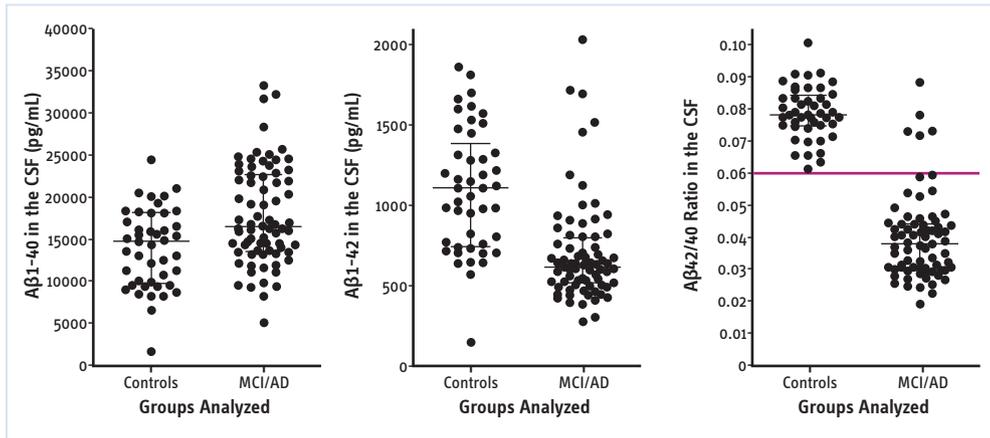
Das Aβ-Peptid wird aus einem transmembranen Aβ-Vorläuferprotein gebildet, das nacheinander von β- und γ-Sekretase gespalten wird. Die Spaltung von APP durch γ-Sekretase erzeugt eine Reihe von Aβ-Isoformen. Aβ₄₂, ein 42 Aminosäuren langes Peptid, neigt am stärksten zur Aggregation und scheint die vorherrschende Spezies in neuritischen Plaques zu sein. Obwohl berichtet wurde, dass die Konzentration von Aβ₄₀ bei Alzheimer unverändert ist, konnte gezeigt werden, dass die Aβ_{42/40}-Ratio bei der Unterscheidung von Alzheimer-Patienten besser geeignet ist als die Konzentration von Aβ₄₂ allein.

In einer Population mit normalen Testpersonen und AD-Patienten folgt das Gesamt-Aβ (40 und 42) einer Gaußschen Verteilung für beide Gruppen, wobei Aβ₄₀ etwa 70 % des Gesamt-Aβ ausmacht. Auch wenn viele Fälle in den mittleren Bereich der Verteilung fallen und die Mehrheit ein normales Gesamt-Aβ aufweist, gibt es dennoch Ausreißer. Einige AD-Patienten zeigen aufgrund einer gesteigerten amyloido-genen Verarbeitung der Amyloidvorstufe (APP) eine hohe Gesamt-Aβ-Konzentration (sogenannte „High Producer“). Daneben existieren kognitiv normale Testpersonen mit einer geringen Gesamt-Aβ-Konzentration, die wiederum durch eine verringerte amyloido-genen Verarbeitung der Amyloidvorstufe (APP) entsteht. Diese werden als „Low Producers“ bezeichnet.

Das bedeutet, dass Alzheimer-Patienten mit hohem Gesamt-Aβ ein unvollständiges Liquormuster aufweisen und umgekehrt normale Personen mit niedrigem Gesamt-Aβ als Personen mit Anzeichen einer zerebralen Amyloidose klassifiziert werden. In allen drei Fällen (normales, niedriges und hohes Gesamt-Aβ) kann das Verhältnis einige zweifelhafte Liquormuster korrekt klassifizieren. Das Verhältnis führte zu einer Halbierung der Anzahl der unbestimmten Profile, ohne die Schlussfolgerung zu ändern, wenn die üblichen Biomarker (Aβ₄₂ und P-tau) übereinstimmen.

Es besteht Einigkeit darüber, dass die $A\beta_{42/40}$ -Ratio hilfreich ist, um:

- interindividuelle Unterschiede bei der amyloidenen APP-Verarbeitung widerzuspiegeln
- unbestimmte Biomarkerprofile bei AD aufzulösen
- die Auswirkung präanalytischer und analytischer Variabilität innerhalb und zwischen verschiedenen Zentren zu verringern



◀ Lewczuk et al, J Alzheimers Dis, 2015

Mehrwert von $A\beta_{40}$ allein

Die Diagnose der CAA auf der Grundlage von MRT-Befunden allein ist nicht eindeutig. Die Amyloid-Bildgebung mit Amyloid-bindenden PET-Liganden kann die CAA nachweisen, obwohl sie nicht zwischen vaskulären und parenchymalen Amyloidablagerungen unterscheiden kann. Darüber hinaus können Marker im Liquor nützlich sein, einschließlich des $A\beta_{40}$ -Spiegels für die CAA und Anti- $A\beta$ -Antikörper für CAA-assoziierte Inflammation (CAA-RI).

Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass das Vorhandensein eines oder mehrerer Biomarker zusammen mit einem oder mehreren Risikofaktoren auf CAA hinweisen kann:

- Amyloid-Bildgebung mit höherer okzipitaler Aufnahme
- Eine Verringerung der (CSF) $A\beta_{40}$ -Konzentration in der zerebrospinalen Flüssigkeit

Risikofaktoren

- Allgemeine Faktoren:
 - » Hohes Alter
 - » AD
- Genetische Faktoren:
 - » CAA-bedingte Genmutationen in familiären Fällen
 - » ApoE in sporadischen Fällen: ϵ_4 als Risikofaktor für CAA

Auswirkung für Träger des ApoE ϵ_4 -Allels

Die $A\beta$ -Pathologie im Gehirn ist unbestreitbar mit dem ApoE ϵ_4 -Status verknüpft. Für einen Träger des ϵ_4 -Allels des Apolipoproteins E-Gens (ApoE ϵ_4) erhöht sich das Risiko für AD und CAA erheblich. Die ApoE ϵ_4 -vermittelte Amyloid- β -Pathologie hängt von ihrem neuronalen, LDL-Rezeptor-bedingten Protein 1 (LRP1) ab.

ApoE ϵ_4 verringert den Abtransport von $A\beta$, ohne die $A\beta$ -Produktion zu beeinträchtigen. Dem aktuellen Konzept zufolge ist die Ansammlung von $A\beta$ bei Alzheimer vermutlich auf seinem fehlerhaften Abtransport aus dem Gehirn zurückzuführen. LRP1 ist ein wichtiger Faktor für den Übergang von $A\beta$ an der Blut-Hirn-Schranke (BHS). Die Bindung von $A\beta$ an LRP1 auf der abluminalen Seite der BHS initiiert eine schnelle $A\beta$ -Clearance vom Gehirn ins Blut durch Transzytose über die BHS.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die kognitive Beeinträchtigung im alternden Gehirn typischerweise durch sich überlappende neurodegenerative und zerebrovaskuläre Pathologien hervorgerufen wird. Die beeinträchtigte perivaskuläre Clearance von $A\beta$ und der Mangel an neuronalem LRP1 verschlimmern die Anhäufung von Amyloid- β -Peptiden (A) im Gehirn und die anschließende Ablagerung - die wahrscheinlichste Ursache von CAA und Alzheimer.

LITERATUR

- *APOE4*-mediated amyloid-beta pathology depends on its neuronal receptor LRP1.
Tachibana M, *et al.* J Clin Invest. 2019; 129(3): 1272-1277.
- Core cerebrospinal fluid biomarker profile in cerebral amyloid angiopathy: A meta-analysis.
Charidimou A, *et al.* Neurology. 2018; 90(9): e754-e762. Review.
- Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways.
Greenberg SM, *et al.* Nat Rev Neurol. 2020; 16(1): 30-42. Review.
- Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts.
Yamada M. J Stroke. 2015; 17(1): 17-30. Review.
- Cerebrospinal Fluid $A\beta_{42/40}$ Corresponds Better than $A\beta_{42}$ to Amyloid PET in Alzheimer's Disease.
Lewczuk P, *et al.* J Alzheimers Dis. 2017; 55(2): 813-822.
- Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study.
Dumurgier J, *et al.* Alzheimers Res Ther. 2015; 7(1): 30.
- Additional use of $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio with cerebrospinal fluid biomarkers P-tau and $A\beta_{42}$ increases the level of evidence of Alzheimer's disease pathophysiological process in routine practice.
Sauvée M, *et al.* J Alzheimers Dis. 2014; 41(2): 377-386. Comparative Study.
- Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load.
Wiltfang J, *et al.* J Neurochem. 2007; 101(4): 1053-1059. Comparative Study.



Das AT(N)(C)-System für Alzheimer

- › AT(N)-Biomarkergruppierung
- › CSF- versus Bildgebungs-Biomarker
- › Definition des Alzheimer-Kontinuums
- › Schweregrad der Stadien
- › Flexibilität des AT(N)-Systems

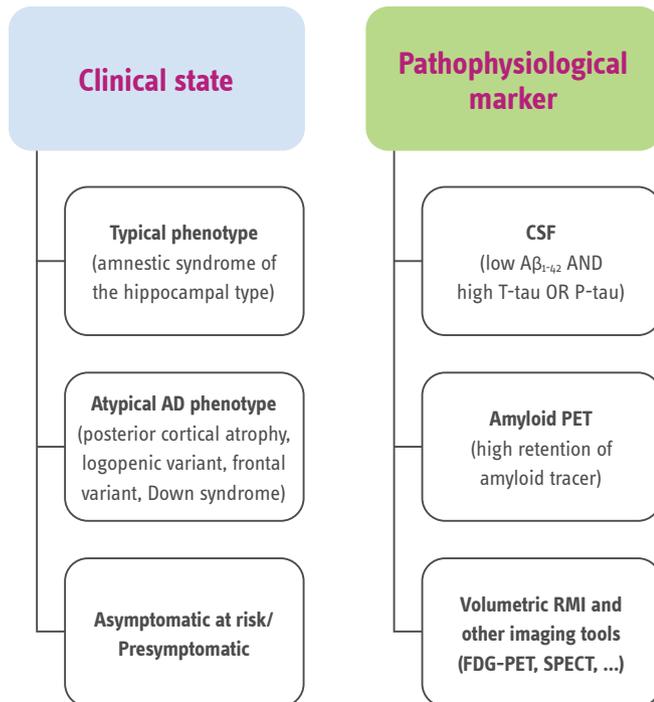
Literatur

Kapitel Sechs

Neue Kriterien für AD

Die International Working Group (IWG) und das National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) haben neue Kriterien für verschiedene Stadien von AD vorgeschlagen (Dubois B, *et al.* 2007; Albert MS, *et al.* 2011; McKhann GM, *et al.* 2011; Sperling M, *et al.* 2011; Dubois B, *et al.* 2014; Dubois B, *et al.* 2021).

Diese Kriterien wurden entwickelt, um eine Diagnose der Alzheimer-Krankheit in früheren Stadien zu ermöglichen. Sie basieren auf der klinischen Identifizierung von Subtypen kognitiver Beeinträchtigung zusammen mit einem oder mehreren abnormalen Biomarkern, einschließlich MRT-, PET- und CSF-Markern.



Diese Kriterien erweitern das Spektrum der Erkrankung um ihre präklinischen Stadien, in denen die Alzheimer-Pathologie ohne klinische Symptome existiert.

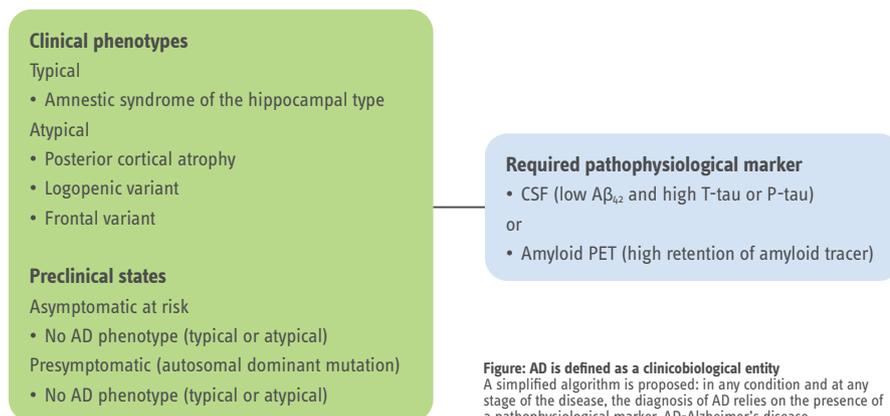


Figure: AD is defined as a clinicobiological entity
 A simplified algorithm is proposed: in any condition and at any stage of the disease, the diagnosis of AD relies on the presence of a pathophysiological marker. AD=Alzheimer's disease.

Zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit schließen die Kriterien für die AD Biomarker für die pathologische Evidenz ein: u.a. Neuroimaging (MRT-Atrophiemessungen, ^{18}F -FDG-PET-Messungen des zerebralen Hypometabolismus, Amyloid-PET-Messungen der β -Amyloid-Ablagerung) sowie CSF-Tests (verringerte β -Amyloid-Konzentrationen und erhöhte T-tau- bzw. P-Tau-Konzentrationen).

	Abnormality	Pathology
MRI		
Regional anatomy	Decreased volume of hippocampus and other temporal lobe structures	Tissue loss and neurodegeneration
PET		
^{18}F -FDG PET	Decreased uptake in posterior cingulate-precuneus and temporoparietal cortex	Glucose hypometabolism and neurodegeneration
^{11}C -PiB and fluorinated tracers for amyloid PET*	Increased cortical retention	Deposition of β -amyloid in the cortex
CSF measures		
$A\beta_{1-42}$ or $A\beta_{1-240}$	Decreased volume of hippocampus and other temporal lobe structures	Abnormal metabolism of β -amyloid
T-tau and P-tau	Increased concentration	Neuronal damage and accumulation of tau pathology; hyperphosphorylated tau is more specific for Alzheimer's disease neurodegeneration

Tau-PET is still under development and, therefore, is not included.
 PiB=Pittsburgh compound. $A\beta$ =fibrillar β -amyloid. FDG=fluorodeoxyglucose
 *Using tracers such as florbetapir, flutemetamol, and florbetaben.

Das AT(N)(C)-System für Alzheimer

Vor kurzem hat das National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA, Jack CR *et al.* 2018) vorgeschlagen, die AD ausschließlich auf Basis der ihr zugrunde liegenden neuropathologischen Veränderungen zu definieren, die sich anhand der Biomarker in lebenden Personen dokumentieren lassen. **Das Biomarkerprofil (der pathologische Prozess) und das kognitive Staging bilden eigenständige Informationsquellen.** Die Definition und die Einstufung des Schweregrads der Krankheit wird anhand des biologischen Konstrukts von AD über ihr gesamtes Spektrum als ein Kontinuum bewertet.

AT(N)-BIOMARKERGRUPPIERUNG

- A: Aggregierte A β -Amyloidpeptide oder assoziierter pathologischer Status (CSF A β_{42} , oder A $\beta_{42/40}$ ratio; Amyloid PET)
- T: Aggregiertes Tau (Neurofibrillenbündel) oder assoziierter pathologischer Status (phosphoryliertes Tau im CSF; Tau-PET)
- (N): Neurodegeneration oder neuronale Verletzung (anatomisches MRT; FDG PET; Gesamt-tau in CSF)

CSF- VERSUS BILDGEBUNGS-BIOMARKER

- das forgesetzte, aktive pathologische Stadium ergibt sich aus dem Liquor
- die Häufung einer neuropathologischen Belastung und die Lage im Gehirn ergibt sich aus der Bildgebungsverfahren

DEFINITION DES ALZHEIMER-KONTINUUMS

- A: Amyloid Biomarker (A β_{42} oder A $\beta_{42/40}$ ratio für CSF) determine whether or not an individual is potentially in the Alzheimer's continuum.
- T: pathologische Tau-Biomarker (P-tau für CSF) bestimmen, ob jemand, der sich im Alzheimer-Kontinuum befindet, an der Alzheimer-Krankheit leidet oder nicht.

SCHWEREGRAD DER STADIEN

- (N): Biomarker für neurodegenerative/neuronale Schäden (Gesamt-tau für CSF) bieten eine robuste Prognose einer zukünftigen kognitiven Abnahme.
- (C): Kognitive Symptome bestimmen die syndromale kategoriale kognitive Einstufung unabhängig von der Ursache.

Hinweis: A und T sind spezifische neuropathologische Veränderungen bei AD, während (N) und (C) AD-unspezifisch sind und daher in Klammern gesetzt wurden.

FLEXIBILITÄT DES AT(N)-SYSTEMS

- jede Biomarkergruppe ist mit (-) normal, (+) abnormal oder (*) unbestimmt gekennzeichnet

Z.B. **A+T+(N)+** zur Kategorisierung von AD-pathologischen Veränderungen

- alternativ zum binären Ansatz könnte jede Biomarkergruppe auch semi-quantitativ gekennzeichnet werden mit (0) eindeutig normal, (1) mittelgradig / geringfügig verändert oder (2) eindeutig abnormal.

Z.B. **A⁺T⁺(N)⁺** zur Kategorisierung eines AD-Profiles oder **A⁺T⁺(N)⁰**, wenn nur der Amyloid-Biomarker eindeutig auffällig ist

- neue Biomarkergruppen jenseits von AT(N) können bei Verfügbarkeit hinzugefügt werden.

Diese Richtlinie lässt einen wichtigen Schritt in Richtung Harmonisierung der Interpretation von Biomarkern in einer personalisierten Medizin zu.

- Eine Kombination aus abnormalem A β und einem pathologischen Tau-Biomarker stellt unabhängig von kognitiven Symptomen eine AD dar, und somit ist AD eine biologisch definierte Entität.
- Die Einstufung des Schweregrads der kognitiven Symptome ist unabhängig von der zugrunde liegenden Pathologie. Das syndromale kategoriale Schema behält die drei klinischen Kategorien bei: kognitiv nicht beeinträchtigt, leichte kognitive Beeinträchtigung und Demenz.

LITERATUR

- **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group.**
Dubois B, *et al.* Lancet Neurol. 2021; 20(6): 484-496. Review.
- **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.**
Jack CR Jr, *et al.* Alzheimers Dement. 2018; 14(4): 535-562. Review.
- **Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers.**
Frisoni GB, *et al.* Lancet Neurol. 2017; 16(8): 661-676. Review.
- **Are CSF Biomarkers Useful as Prognostic Indicators in Diagnostically Unresolved Cognitively Impaired Patients in a Normal Clinical Setting.**
Schjønning Nielsen M, *et al.* Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2016; 6(3): 465-476.
- **Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment.**
Herukka SK, *et al.* Alzheimers Dement. 2017; 13(3): 285-295. Review.



Kapitel Sieben

Zukunftsvision Blutmarker

Während der Liquor (die zerebrospinale Flüssigkeit, CSF) in ständigem Austausch mit der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns steht, gelangt nur ein Bruchteil in den Blutstrom. Die Blut-Hirn-Schranke (BHS), der perivaskuläre Raum und das glymphatische System sind für die Ableitung gelöster Stoffe in das Blut und für die Aufrechterhaltung der Hämostase des Gehirns über die gesamte Lebenszeit verantwortlich.

Analyten im Gehirn, die ins Blut gelangen, können durch Proteasen abgebaut, in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden werden. Konsequenterweise lässt sich häufig Folgendes beobachten:

- **Eine mangelnde Korrelation zwischen CSF und Plasmakonzentrationen,**
- **Eine große Überlappung zwischen Patienten und Kontrollen,**
- **Eine individuelle Variabilität, die durch kumulative altersbedingte Erkrankungen (Komorbiditäten) verstärkt wird und im Blut eine größere Varianz als im Liquor hervorruft.**

Dessen ungeachtet können Blutmarker in der Kombination mit patientenbedingten Risikofaktoren (z.B. kardiovaskuläre oder metabolische Faktoren) als Screening-Tool für Patienten mit Demenzrisiko nützlich sein - insbesondere, wenn krankheitsmodifizierende Medikamente verfügbar sein werden:

- Erheblich niedrigere Werte von **Plasma-A $\beta_{42/40}$** -Ratio sowohl in MCI- als auch AD-Fällen im Vergleich mit Kontrollen.
- Im Gegensatz zum Tau-Protein könnten **Plasma-NfL** (Neurofilament-Leichtketten) dazu dienen, zukünftig eine Neurodegeneration auszuschließen.
- Die longitudinale Analyse von **Plasma-P-tau** als noninvasiver Biomarker könnte dabei helfen, diese Krankheitsprogression bei AD zu verfolgen und die Effekte krankheitsmodifizierender Therapeutika in klinischen Versuchen zu überwachen.

GLOSSAR

AD	Alzheimer-Erkrankung, Alzheimer	DCN	Dementia Competence Network	PD	Parkinson-Erkrankung, Parkinson
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose	DLB	Demenz mit Lewy-Körpern	PDD	Parkinson mit Demenz, Parkinson-Demenz
APOE	Apolipoprotein E	FDG-PET	18Fluor-Desoxyglukose-PET	PET	Positronen-Emissions-Tomographie
APP	Amyloid-Vorläuferprotein, Amyloid-Precursor-Protein	FET	Field Effect Transistor	PRNP	Prion-Protein Gen
APP	A β -Vorläuferprotein, A β -Precursor-Protein	FI	Fatale familiäre Insomnie	PrPSc	Pathologisches Prion-Protein
AT(N)(C)	NIA-AA Staging und Klassifikations-System, NIA-AA staging and classification system	FTD	Frontotemporale Demenz	P-tau	Phosphoryliertes Tau, Phosphoryliertes Tau-Protein
A β	Amyloid beta, β -Amyloid	FTLD	Frontotemporale Lobäre Degeneration	RBP	RNA-bindendes Protein
A β_{40}	Amyloid beta 40, β -Amyloid 40	FUS	Fused in Sarcoma Protein	RT-QuIC	Real-time Quaking-induced Conversion
A β_{42}	Amyloid beta 42, β -Amyloid 42	gCJD	Genetische Creutzfeldt-Jakob Erkrankung	sCJD	Sporadische Creutzfeldt-Jakob Erkrankung
α -syn	α -Synuklein	LDL	Low-density-Lipoprotein	SD	Standardabweichung
BHS	Blut-Hirn-Schranke	LRP1	Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein 1	SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
CAA	Zerebrale Amyloidangiopathie, Cerebrale Amyloidangiopathie	MCI	Leichte kognitive Beeinträchtigung, Mild cognitive impairment	sTREM2	Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2
CAA-RI	Zerebrale Amyloidangiopathie assoziiert mit Inflammation	MRI	Magnetresonanztomographie, MRT	TAF15	TATA-binding protein-associated factor 15
CJD	Creutzfeldt-Jakob Erkrankung	MSA	Multisystematrophie	TDP-43	TAR DNA-bindendes Protein von 43kDa
CSF	Zerebrospinale Flüssigkeit, Liquor	NDD	Neurodegenerative Erkrankung	TREM2	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2
CT	Computer-Tomographie	NfL	Neurofilament-light chain	T-tau	Gesamt-Tau, Total-tau
		NfL	Neurofilament	WHO	Weltgesundheitsorganisation, World Health Organisation
		NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association		
		NSE	Neuronenspezifische Enolase		

LITERATUR

- **Biomarkers for neurodegenerative diseases.**
Hansson O. Nat Med. 2021; 27(6): 954-963. Review.
- **Longitudinal plasma phosphorylated tau 181 tracks disease progression in Alzheimer's disease.**
Chen SD, et al. Transl Psychiatry. 2021; 11(1): 356.
- **Plasma biomarkers of Alzheimer's disease improve prediction of cognitive decline in cognitively unimpaired elderly populations.**
Cullen NC, et al. Nat Commun. 2021; 12(1): 3555.
- **Performance of Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Alzheimer Disease-Related β -Amyloid Status.**
Palmqvist S, et al. JAMA Neurol. 2019; 76(9): 1060-1069.
- **Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future.**
Blennow K, et al. J Intern Med. 2018; 284(6): 643-663. Review.
- **CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.**
Olsson B, et al. Lancet Neurol. 2016; 15(7): 673-684. Review.

Wir arbeiten kontinuierlich an den Inhalten dieser Broschüre und werden den aktuellen Stand des Wissens und die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der Alzheimer-Tests berücksichtigen.

Diese Ausgabe wurde im September 2021 fertiggestellt.

Die neueste Version der Broschüre finden Sie immer unter www.fujirebio.com/alzheimer oder kontaktieren Sie Ihren Fujirebio-Mitarbeiter.

Globale Präsenz

Wir verfügen über eine globale Präsenz mit Niederlassungen in Europa, den Vereinigten Staaten, Lateinamerika und Asien sowie über ein weltweites Vertriebsnetz. Für weitere Informationen besuchen Sie bitte www.fujirebio.com

Fujirebio Europe N.V.
(European Headquarters)
Technologiepark 6
9052 Gent, Belgium

Fujirebio Germany GmbH
Hans-Böckler-Allee 20
30173 Hannover, Germany

Fujirebio France SARL
Les Conquérants -
1 Avenue de l'Atlantique
91976 ZA Courtaboeuf,
France

Fujirebio Italia S.r.l.
Via Pontina km29
00071 Pomezia - Roma, Italy

Fujirebio Iberia SL
Calle Tarragona 161 Planta 14,
08014 Barcelona, Spain