

Warum ist die Früherkennung von Alzheimer wichtig?

Léon Beyer und Klaus Gerwert*

Die Alzheimer-Krankheit ist ein Beispiel für eine Erkrankung, bei der die Idee der Disease Interception – nämlich die frühzeitige Diagnose und eine frühzeitige (medikamentöse) Intervention – mit großen Hoffnungen verbunden ist. Wenngleich aktuell noch keine Therapie existiert, mit der die Erkrankung geheilt werden kann, sind auf dem Gebiet der Früherkennung große Fortschritte zu verzeichnen. Der folgende Beitrag beleuchtet nicht nur die Herausforderungen, Eigenschaften und Ursachen der Alzheimer-Krankheit, sondern gibt einen Einblick in die Entwicklung von Verfahren zur Prädiktion bzw. frühzeitigen Diagnose der Alzheimer-Erkrankung. Im Fokus steht ein Immuno-Infrarot-Sensor, der an der Forschungseinrichtung der Autoren entwickelt wurde und perspektivisch dazu beitragen kann, ein Zeitfenster für eine frühe Intervention bzw. eine Disease Interception zu eröffnen.

Welche Herausforderung stellt diese Erkrankung dar?

Demenz ist ein Oberbegriff für eine Gruppe von Krankheiten, die durch schwerwiegende Schädigungen im Gehirn infolge von neurodegenerativen Prozessen charakterisiert sind. Diese Veränderungen führen zu einem Verlust kognitiver Fähigkeiten, der erhebliche Auswirkungen auf die alltäglichen Aktivitäten und die Selbstständigkeit hat. Des Weiteren beeinflussen sie das Verhalten, die Emotionen und zwischenmenschliche Beziehungen.¹ Im Jahr 2018 litten weltweit etwa 50 Millionen Menschen an Demenz. Laut einer Prognose könnte diese Zahl bis zum Jahr 2050 auf 152 Millionen steigen.

* Dr. Léon Beyer ist Mitarbeiter der betaSENSE GmbH und assoziierter Partner am Zentrum für molekulare Proteindiagnostik (Prodi) an der Ruhr-Universität Bochum. Prof. Dr. Klaus Gerwert ist Direktor des Zentrums für molekulare Proteindiagnostik (Prodi) an der Ruhr-Universität Bochum, CEO der betaSENSE GmbH und Inhaber des Lehrstuhls für Biophysik, Fakultät für Biologie und Biotechnologie an der Ruhr-Universität Bochum.

1 Lyketos et al., Am J Psychiatry 2000;157(5):708 ff.; Peters et al., Neurology 2006;66(4):523 ff.

gen.² Im Jahr 2015 beliefen sich die geschätzten weltweiten Behandlungskosten von Demenzerkrankungen auf 818 Milliarden Dollar, was 1,09 % des globalen Bruttoinlandsprodukts entspricht.³ Die jährlichen globalen Kosten für Demenz belaufen sich derzeit auf über 1,3 Billionen US-Dollar und werden voraussichtlich bis 2030 auf 2,8 Billionen US-Dollar ansteigen.⁴ Dies verdeutlicht die wirtschaftliche und soziale Herausforderung, die diese Gruppe von Erkrankungen darstellt.

Morbus Alzheimer (auch Alzheimer-Krankheit, *Alzheimer's disease*, AD) ist die häufigste Form von Demenz und macht 60-70 % aller Fälle aus. Auch wenn die Ursache der sporadischen AD noch immer nicht bekannt ist, wurden mehrere Risikofaktoren identifiziert. Nach dem 65. Lebensjahr steigt das Risiko, an AD zu erkranken, alle fünf Jahre an und betrifft schätzungsweise 1 von 14 Personen über 65 Jahren sowie 1 von 6 Personen über 80 Jahren.⁵ Jedoch sind nicht nur ältere Menschen gefährdet. Etwa 1 von 20 Personen mit dieser Krankheit ist jünger als 65 Jahre. Dieser Zustand wird als früh einsetzende (*early-onset*) Alzheimer-Krankheit bezeichnet und kann bereits ab dem 40. Lebensjahr auftreten.⁶ In Studien konnte festgestellt werden, dass Bildungs- und Geschlechtsunterschiede einen erheblichen Einfluss auf das Alzheimer-Risiko haben, wobei Frauen mit niedriger bis mittlerer Bildung ein höheres Risiko haben.⁷ Neben dem Alter können auch die Familienanamnese und die Genetik das Risiko für AD erhöhen. Darüber hinaus können verschiedene Lebensstilfaktoren, die auch mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung gebracht werden, das Risiko für die Entwicklung von AD beeinflussen, wie beispielsweise eine Ernährung mit hohem Zuckergehalt, gesättigten Fettsäuren und Transfetten sowie ballaststoffarmen Lebensmitteln,⁸ Rauchen⁹ und übermäßiger Alkoholkonsum¹⁰.

2 Nandi et al., *EClinicalMedicine* 2022;51:101580; Prince et al., *Alzheimers Res Ther.* 2016;8(1):23.

3 Wimo et al., *Alzheimers Dement* 2017;13(1):1 ff.

4 Greenblatt, World Health Organization. Dementia, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

5 Lobo et al., *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S4 ff.

6 Mercy et al., *Neurology* 2008;71(19):1496 ff.

7 Letenneur et al., *Am J Epidemiol* 2000;151(11):1064 ff.

8 Scarmeas et al., *Ann Neurol* 2006;59(6):912–21; Wang et al., *BMC Public Health* 2010;10:595.

9 Chang et al., *Acta Neuropathol* 2014;127(1):53 ff.

10 Grant, *J Alzheimers Dis* 2014;38(3):611 ff.

Wie entsteht Alzheimer?

Obwohl der präzise Mechanismus für die Entwicklung von AD noch immer umstritten ist, spielen veränderte Proteinformen, die zu Ablagerungen im Gehirn führen, eine Schlüsselrolle. Diese Ablagerungen bestehen hauptsächlich aus dem Amyloid-beta-Peptid (A β), das Plaques bildet, und Gesamt-Tau (t-Tau), sowie phosphoryliertem Tau (P-tau), das sich in neurofibrillären Bündeln ansammelt. Vor etwa 30 Jahren wurde die Hypothese der Amyloidkaskade postuliert und hat sich zum vorherrschenden Modell für die Pathogenese der Alzheimer-Krankheit entwickelt. Sie stellt das Leitbild für die Entwicklung potenzieller Therapeutika dar.¹¹ Diese Theorie basiert auf dem Übergang des normal gefalteten, überwiegend helikalen oder ungeordneten A β Monomers über eine Kaskade von Oligomerisierung und zunehmender Aggregation zu kompakten unlöslichen Fibrillen, die aus β -Faltblatt reichen Strukturen bestehen und sich als Plaques ablagern. Oligomere sind im Vergleich zu Fibrillen löslich und es wird angenommen, dass sie sich im gesamten Gehirn ausbreiten, weshalb sie als neurotoxische Spezies angesehen werden.¹²

Neben der Aggregation von Proteinen als treibendem Mechanismus für die Entwicklung von AD wurden bisher mehrere genetische Risikofaktoren entdeckt, wobei das Apolipoprotein E (APOE) der gefährlichste ist.¹³ APOE ist ein Lipoprotein, das an der Regulierung von Transport, Entfernung und Aggregation von A β beteiligt ist. APOE kommt normalerweise in drei verschiedenen Isoformen vor: APOE2, APOE3, APOE4. Die häufigste ist APOE3, während APOE4 für eine genetische Veranlagung für AD verantwortlich ist, während APOE2 das Alzheimer-Risiko senkt.¹⁴ Eine Meta-Analyse ergab dass Träger des heterozygoten APOE ϵ 4-Allels ein 3-4-fach höheres Risiko für die Entwicklung von AD haben, während homozygote APOE4-Träger sogar ein bis zu 10-15fach erhöhtes Risiko aufwiesen.¹⁵ APOE/A β -Wechselwirkungen spielen möglicherweise eine wichtige Rolle

11 *Beyreuther/Masters*, Brain Pathol 1991;1(4):241 ff; *Hardy/Allsop*, Trends Pharmacol Sci 1991;12(10):383 ff.; *Selkoe*, Neuron 1991;6(4):487 ff.; *Hardy/Higgins*, Science 1992;256(5054):184 f.

12 *Lacor et al.*, J Neurosci 2007;27(4):796 ff.

13 *Van Cauwenberghe/van Broeckhoven/Slegers*, Genet Med 2016;18(5):421 ff.

14 *Löwe/Gaser/Franke*, PLoS One 2016;11(7):e0157514; *Martinoli et al.*, Acta Neuropathol 1995;90(3):239 ff.; *Strittmatter et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90(5):1977 ff.; *Stocker et al.*, Mol Psychiatry 2020.

15 *Farrer et al.*, JAMA 1997;278(16):1349 ff.

bei der AD-Pathogenese, indem sie die Aggregationswahrscheinlichkeit bestimmen und entscheidend für den Transport von A β aus dem Gehirn sind.

Wie wird Alzheimer diagnostiziert?

Im Jahr 1984 identifizierten die klinischen Kriterien für AD ein einziges Stadium – die Demenz – und stellten die Diagnose ausschließlich auf klinischen Symptomen. Demenzfreie Personen galten als gesund, während Autopsien die Diagnose bestätigten, wenn Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Bündel im Gehirn nachgewiesen wurden. Seitdem hat die Forschung gezeigt, dass Veränderungen des Gehirns und der Biomarker 20 Jahre oder länger bevor Symptome auftreten bereits zu sehen sind.¹⁶ Daher wurden 2011 die ursprünglichen Leitlinien entsprechend überarbeitet. Ein Expertengremium, bestehend aus einer Vereinigung von Mitgliedern des *National Institute of Aging* (NIA), einem Teil des *National Institute of Health* (NIH), und der *Alzheimer's Association* entwickelte die neuen Leitlinien, die auch als Orientierung für die Demenz-Leitlinien in Deutschland dienen. Im Allgemeinen wurde dabei AD in drei Stadien definiert: präklinische AD, leichte kognitive Beeinträchtigung (*mild cognitive impairment*, MCI) aufgrund von AD und Alzheimer als Endstadium der Krankheit.¹⁷ Im präklinischen Stadium können Gehirnveränderungen wie Amyloidablagerungen und frühe Nervenzellveränderungen oder Anomalien bereits im Gange sein. Es liegen noch keine klinischen Anzeichen vor, sodass die Anwendung daher nur für die Forschung empfohlen wird.¹⁸ Die MCI-Empfehlungen sind ebenfalls für die Forschung gedacht. MCI-Symptome sind spürbar und messbar, beeinträchtigen aber nicht die Unabhängigkeit.¹⁹ Da die Krankheit in verschiedene Stadien eingeteilt wurde, hat auch der Bedarf an Verfahren zugenommen, die den fortschreitenden Pathomechanismus widerspiegeln können. Weitere verbesserte Diagnoseverfahren führten zu Erkenntnissen über zusätzliche Stadien der Krankheit wie präklinisch, subjektiver kognitiver Verfall (*subjective cognitive decline*, SCD) und prodromal.

16 Buchhave et al., *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(1):98 ff.; Villemagne et al., *Lancet Neurol* 2013;12(4):357 ff.; Bateman et al., *N Engl J Med* 2012;367(9):795 ff.

17 Albert et al., *Alzheimers Dement* 2011;7(3):270 ff.; McKhann et al., *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263 ff.; Sperling et al., *Alzheimers Dement* 2011;7(3):280 ff.; Jack et al., *Alzheimers Dement* 2011;7(3):257 ff.

18 Sperling et al., *Alzheimers Dement* 2011;7(3):280 ff.

19 Albert et al., *Alzheimers Dement* 2011;7(3):270 ff.

Heute werden Diagnosen immer noch auf der Grundlage neuropsychologischer Fragebögen gestellt, wie dem Mini-Mental Status Test (*mini-mental state-examination*, MMSE)²⁰ oder *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)²¹. Diese kognitiven Tests werden durchgeführt, um das Gedächtnis, das Denkvermögen und die Problemlösungsfähigkeiten zu bewerten. Außerdem werden konzentrationsbasierte Analysen von Biomarkern aus der Rückenmarksflüssigkeit (auch Liquor, *cerebrospinal fluid*, CSF) als weiteres Instrument für eine multifaktorielle Diagnose durchgeführt. Dabei werden die Konzentrationen von P-tau, t-tau, sowie das Verhältnis zwischen A β Formen verschiedener Länge (A β_{1-42} /A β_{1-40}) als Indikator für AD angesehen. Die Quantifizierung dieser Biomarker basiert meist auf enzymgekoppelten Immunsorptionsassays (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, ELISA). Die Abnahme von A β_{1-42} , die zu einem niedrigeren A β_{1-42} /A β_{1-40} Verhältnis führt, wird mit der Bildung von Amyloid-Plaques in Verbindung gebracht, da A β_{1-42} die prominenteste Spezies in Plaques ist²² (Abb. 1). Eine exakte AD-Diagnose anhand von Amyloid-Plaques war nur post-mortem möglich, bis bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) aufkamen.²³ CT-Scans können verwendet werden, um das Gehirn zu visualisieren und mögliche Anomalien zu erkennen. Beim MRT werden detaillierte Bilder des Gehirns aufgenommen, um andere Erkrankungen auszuschließen, die AD imitieren könnten. Für ein PET-Scan wird die Aufnahme einer radioaktiven Substanz, sogenannte Tracer, gemessen, die für verschiedene Mechanismen repräsentativ sein kann. Das PET-Scanning kann unter anderem zur direkten Messung der A β Ablagerung im Gehirn durch einen Tracer namens Pittsburgh compound-B (PiB)²⁴ oder fluoridierte Tracer wie Florbetapir, Flutemetamol und Flortaucipir²⁵ genutzt werden (Abb. 1). Außerdem wurden PET Tracer für die Tau-Akkumulation in neurofibrillären Bündeln wie Flortaucipir entwickelt und die Aufnahme korrelierte mit den erwarteten Regionen, die von der Tau-Pathologie im Gehirn von AD-Patienten betroffen sind.²⁶ Aufgrund dieser Technologien,

20 Folstein/Folstein/McHugh, J Psychiatr Res 1975;12(3):189 ff.

21 Nasreddine et al., J Am Geriatr Soc 2005;53(4):695 ff.

22 Jarrett/Berger/Lansbury, Ann N Y Acad Sci 1993;695:144 ff.

23 Braak/Braak, Acta Neuropathol 1991;82(4):239 ff.

24 Klunk et al., Ann Neurol 2004;55(3):306 ff.

25 Meyer et al., Prog Mol Biol Transl Sci 2019;165:63 ff.

26 Das et al., Neurobiol Aging 2018;66:49–58; Chien et al., J Alzheimers Dis 2014;38(1):171 ff.

die die Analyse von Biomarkern für die Diagnose vereinfacht haben, wurden neue Leitlinien benötigt. Daher hat eine internationale Arbeitsgruppe-2 (*international working group*, IWG-2) ein System zur Klassifizierung von AD auf der Grundlage des Biomarker-Status entwickelt. Das ATN-Klassifizierungssystem weist Individuen Punkte zu, die auf dem Vorhandensein von Amyloid (A) Veränderungen im CSF oder PET als "A", P-tau (CSF oder PET) als "T", und Neurodegeneration im Allgemeinen (Atrophie im strukturellen MRT, PET oder CSF t-tau) als "N"²⁷ basieren. Diese Parameter sollen die Diagnose in Zukunft objektiver und spezifischer für molekulare Veränderungen gestalten.

Für eine präzise AD-Diagnose ist es besonders wichtig, andere Krankheiten auszuschließen, die eine symptomatische Überschneidung aufweisen, indem krankheitsspezifische Biomarker untersucht werden. Darüber hinaus besteht die größte Herausforderung nicht in der Unterscheidung zwischen älteren, gesunden Menschen und solchen mit AD, sondern Menschen mit veränderten Biomarkern zu identifizieren, die ein hohes Risiko für die Entwicklung der Krankheit haben. Da molekulare Veränderungen wie die A β Aggregation mehr als ein Jahrzehnt vor der klinischen Manifestation auftreten, könnten Biomarker-Analysen helfen, krankheitsbedingte Veränderungen im Voraus zu erkennen.²⁸ Darüber hinaus fungieren krankheitsspezifische Biomarker als Ziele für die Entwicklung individualisierter Therapien. Wir haben einen Test entwickelt, der dabei helfen kann, diese Fragestellungen zu beantworten und den Bedarf der Früherkennung abdeckt. Mit der Messung der Fehlfaltung von A β lässt sich die initiale strukturelle Veränderung bereits mehr als 15 Jahre im Voraus vorhersagen (Abb. 1).

Die Fehlfaltung kann als erster Schritt bereits im symptom-freien Zustand in der Rückenmarksflüssigkeit oder dem Blutplasma bestimmt werden. Wohingegen Konzentrationsmessungen erst das Ergebnis der Fehlfaltung in der Abnahme des A β Spiegels nachweisen können, meist zu einem Zeitpunkt, wenn irreversible Schäden bereits aufgetreten sind und Symptome eingesetzt haben. Mit der Früherkennung anhand der Fehlfaltung kann ein potientielles therapeutisches Fenster vorher aufgezeigt werden, das für die Entwicklung und Anwendung der Disease Interception essentiell ist.

27 Jack et al., *Alzheimers Dement* 2018;14(4):535–62; Dubois et al., *Lancet Neurol* 2014;13(6):614 ff.

28 Buchhave et al., *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(1):98 ff.

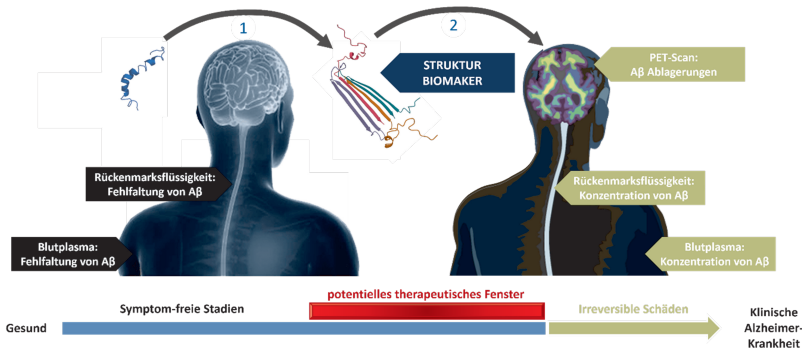


Abbildung 1: Die Umfaltung des Aβ-Peptids von einer α-helikalen bis ungeordneten Struktur (blau, 1) hin zu β-Faltblatt-Sekundärstrukturen (bunt) ist der initiale Schritt in der Entstehung von Alzheimer und führt im weiteren Verlauf zu neurotoxischen Ablagerungen, den sogenannten Plaques, im Gehirn (2). Diese können dann mittels PET-Scan sichtbar gemacht werden.

Ein Test zur Früherkennung

Infrarotspektroskopie an Proteinen ist am Lehrstuhl für Biophysik der Ruhr-Universität Bochum seit Jahren ein Hauptforschungsthema. Zunächst wurden Schlüsselproteine für diverse onkologische Erkrankungen untersucht. Vor 10 Jahren haben wir unser Spektrum auf neurodegenerative Erkrankungen erweitert. Für diese Analysen machen wir uns die charakteristische Absorption von Proteinen im infraroten Spektralbereich zunutze. Die sogenannte Amid I Bande ist sekundärstruktursensitiv und spiegelt damit im Gegensatz zu Konzentrations-basierten Methoden nicht die Menge, sondern die Form, bzw. die Faltung eines Proteins wider (Abb. 2A). Im infraroten Spektralbereich absorbieren α-helikale und ungefaltete Proteine in einem Bereich zwischen 1655 cm^{-1} und 1640 cm^{-1} , während β-Faltblatt-haltige Proteine um 1622 cm^{-1} absorbieren. Je höher also der Grad der strukturellen Veränderung hin zu fehlgefalteten, β-Faltblatt-haltigen Strukturen ist, desto niedriger ist die Frequenz der Amid I Bande und desto höher das Risiko einer Erkrankung. Der Grad der Fehlfaltung ist charakteristisch für bestimmte Proteine, die bei neurodegenerativen Erkrankungen im Entstehungsprozess eine Veränderung erfahren. In komplexen Proben wie CSF oder Blutplasma liegen die Biomarker nur in geringen Mengen vor, sodass wir einen spezifischen Antikörper auf einem Biochip nutzen,

der den Analyten extrahiert. Durch die Subtraktion des Hintergrundsignals vor der Biomarkeranbindung wird dann das Signal des Proteins, bspw. A β , sichtbar. Durch einen Grenzwert für diagnostische Zwecke lassen sich dann anhand der Faltung von A β Individuen mit einem erhöhten Risiko von den gesunden oder weniger Risiko behafteten trennen (Abb. 2B).

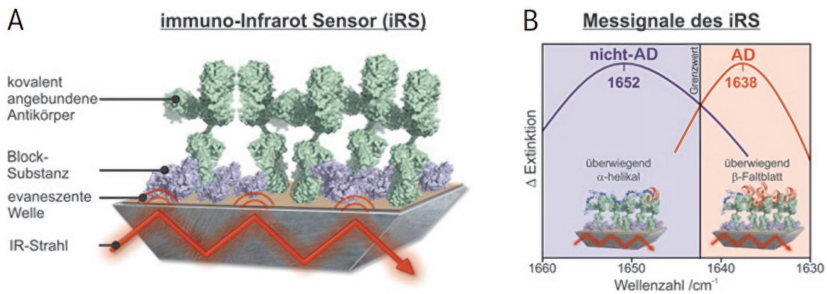


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Immuno-Infrarot-Sensors (iRS). A) Auf der Sensoroberfläche wird eine Blocksubstanz aufgebracht, die unspezifische Anbindung von anderen Bestandteilen im Blut oder CSF verhindert (violett). Ein kovalent gebundener Antikörper extrahiert spezifisch A β aus der komplexen Körperflüssigkeit. B) Die Analyse liefert die Sekundärstrukturverteilung und damit den Grad der Fehlfaltung. Durch einen experimentell festgelegten Grenzwert lassen sich so AD-Patienten und solche mit Risiko (rot) von gesunden Individuen (blau) unterscheiden. Abkürzung: AD = Alzheimer´s disease (Morbus Alzheimer, Alzheimer-Krankheit).

Der Immuno-Infrarot-Sensor (iRS), der am Lehrstuhl für Biophysik der Ruhr-Universität Bochum unter der Leitung von Prof. Dr. Klaus Gerwert erfunden wurde und nun von der betaSENSE GmbH weiterentwickelt wird, wurde bereits zur Bestimmung von A β Fehlfaltung in Liquor und Blutplasma für diagnostische Zwecke bei AD eingesetzt.²⁹ Anhand der Parameter von Sensitivität (Wert für die richtig als krank erkannten Teilnehmer) und der Spezifität (Wert für die richtig als gesund erkannten Teilnehmer) können diagnostische Tests bewertet werden. In der ersten Studie wurde die A β Sekundärstrukturverteilung in Liquor und Blutplasma von 141 wahrscheinlichen AD-Fällen und Kontrollen aus einer prospektiven

29 Nabers et al., Anal Chem 2016;88(5):2755 ff.

Kohorte bestimmt.³⁰ Die meisten Teilnehmer an dieser Studie absolvierten neben der Bewertung neurochemischer Biomarker auch neuropsychologische Tests. Unser Assay zeigte eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 88 % für CSF und 75 % bzw. 88 % für Blutplasmaanalysen. Bereits 2016 haben wir mit dieser Arbeit als einer der ersten zuverlässigen Bluttests überhaupt das Potenzial des iRS als geeigneten Bluttest für die Erkennung von AD nachgewiesen.

Die nächste Studie konzentrierte sich auf Baseline-Messungen des Plasmas von Teilnehmern mit prodromaler AD.³¹ 37 PET-negative und 36 PET-positive Teilnehmer aus der schwedischen BioFINDER-Kohorte ließen ihr Blutplasma im Rahmen dieser groß angelegten Studie untersuchen. Der neuropsychologische Test war nicht in der Lage, bei diesen 73 Patienten zwischen gesunden Kontrollen und Prodromal-AD zu unterscheiden. Wie in der ersten Untersuchung erreichte die iRS-Technologie im Vergleich zur klinischen Diagnose hohe Werte mit einer Sensitivität von 70 % und einer Spezifität von 86 % für den Nachweis von AD-Patienten mit Prodromalstörungen im Blut. Außerdem wurden in der BioFINDER-Studie Korrelationen zwischen unserem strukturbasierten Biomarker im Blut und PET-Scan sowie anerkannten neurochemischen Biomarkern im CSF festgestellt (Abb. 3).

Die Ergebnisse untermauern die Annahme, dass die A β Sekundärstrukturverteilung und damit der Grad der Fehlfaltung ein diagnostischer Marker für AD im Anfangsstadium ist. Die dritte Studie konzentrierte sich auf die Analyse des Blutplasmas von 874 Teilnehmern ohne kognitive Symptome aus der zu diesem Zeitpunkt 14-jährigen epidemiologischen Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung (ESTHER).³² Zwischen den Jahren 2000 und 2002 wurden rund 10000 Teilnehmer in diese Studie eingeschlossen, und die Diagnosen wurden von Allgemeinärzten gestellt. Wir sagten Teilnehmer, die im Laufe der Zeit eine Alzheimer-Erkrankung entwickelten, mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 91 % voraus. Bei zusätzlicher Verwendung des APOE-Status konnte die Gesamtgenauigkeit von 81 % auf 85 % erhöht werden.³³

30 Nabers et al., *Anal Chem* 2016;88(5):2755 ff.

31 Nabers et al., *EMBO Mol Med* 2018;10(5):e8763.

32 Nabers et al., *EMBO Mol Med* 2018;10(5):e8763.

33 Stocker et al., *Alzheimers Dement* 2020;16(2):283 ff.

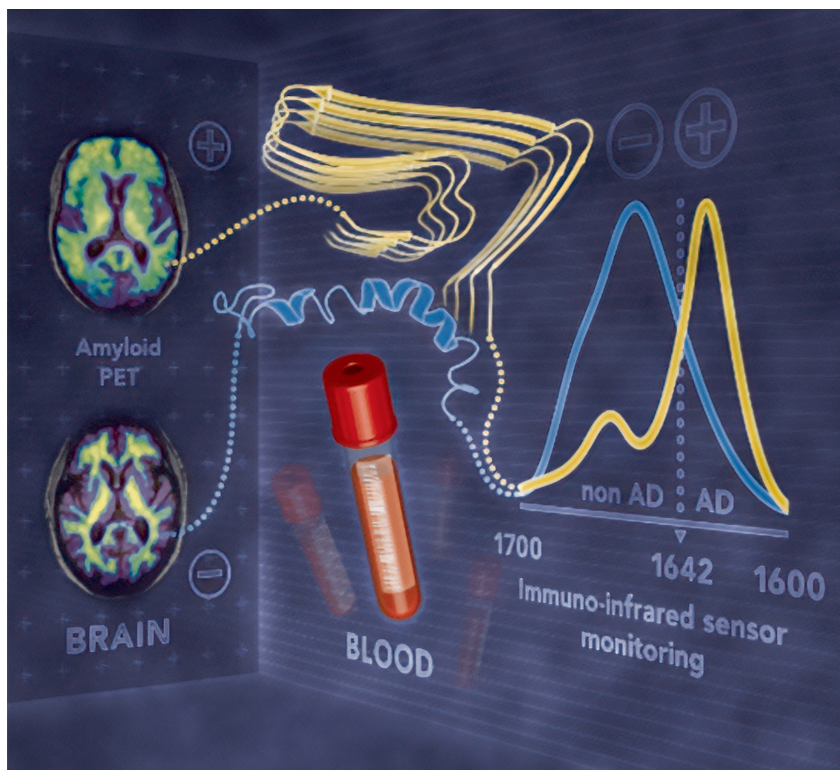


Abbildung 3: Die A β Struktur als neuer Blutbiomarker bei Alzheimer. Die Fehlfaltung im Blutplasma korrelierte mit A β PET-Scan. Coverstory in EMBO Molecular Medicine.³⁴

In einer anderen Arbeit wurde das Potenzial von A β als prädiktiver Biomarker für das Auftreten klinischer AD innerhalb von 17 Jahren neu analysiert und damit verifiziert. Eine weitere biochemische Charakterisierung der Teilnehmer der Kohorte wurde durch Messungen von P-tau181 neben Analysen von Proteinen, die für neuronale Prozesse verantwortlich sind wie dem glial fibrillärem saurem Protein (GFAP) und Neurofilament leichte Kette (*neurofilament light chain*, NfL) bei Studienbeginn erreicht. Der Mehrwert für die Vorhersagegenauigkeit der klinischen Alzheimer-Krank-

34 Nabers et al., EMBO Mol Med 2018;10(5):e8763.

heit wurde durch die Kombination von Biomarkern untersucht.³⁵ Die A β -Fehlfaltung zeigte eine hohe Vorhersagegenauigkeit für die Diagnose von AD innerhalb von 17 Jahren mit 78 %. Die Kombination von A β -Fehlfaltung und GFAP-Konzentration erhöhte die Genauigkeit der Risikovorhersage noch weiter auf 83 %. Diese Studie zeigte das Potenzial von Plasma-A β -Fehlfaltung und GFAP-Spiegeln als Biomarker-Panel zur AD-Vorhersage bis zu 17 Jahre im Voraus.

Eine andere Studie umfasste 203 SCD Individuen.³⁶ Die Fehlfaltung von A β wurde zu Beginn der Studie in Blutproben untersucht. Alle 22 Probanden, die innerhalb von sechs Jahren zu MCI oder AD übergingen, wiesen bei Studienbeginn eine Fehlfaltung von A β auf. Im Gegensatz dazu ging niemand aus der Gruppe mit normaler Faltung innerhalb von sechs Jahren zu MCI/AD über. Bei der Kombination von dem A β_{1-42} /A β_{1-40} Verhältnis und der A β Fehlfaltung stieg die zeitabhängige Vorhersagekraft der Erkrankung auf 94 % für die Fehlfaltung allein und auf 99 % bei Verwendung beider Plasmabiomarker in einem Panel mit dem bereits zuvor erwähnten genetischen Risikofaktor APOE4.

Wir haben den Anwendungsbereich der Messungen der Proteinefehlfaltung auf das TAR-DNA-bindende Protein 43 (TDP-43), welches charakteristisch für die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist, im CSF übertragen. In einer Pilotstudie analysierten wir den Liquor von ALS-Patienten (n=36) im Vergleich zu Parkinson-Patienten (n=30) und Kontrollen (n=24) hinsichtlich der Sekundärstrukturverteilung von TDP-43. Dabei konnten ALS-Patienten mit einer Sensitivität/Spezifität von 89 % / 77 % bzw. 89 % / 83 % von PD und Kontrollen unterschieden werden.³⁷ Diese Studie ergab eine signifikante Zunahme der TDP-43-Fehlfaltung im Liquor von ALS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen und PD. Außerdem zeigte sich bei Patienten, bei denen die Krankheit schneller fortschritt, eine Korrelation zwischen der Verschlechterung der körperlichen Untersuchungen, die zur Überwachung des Krankheitsverlaufs eingesetzt werden, und der TDP-43-Fehlfaltung. Hier wurde ein erster Hinweis darauf gefunden, dass die TDP-43-Fehlfaltung als prognostischer Biomarker dienen könnte. Erst kürzlich haben wir neue Erkenntnisse gewonnen über die Möglichkeit Parkinson und verwandte Syndrome anhand der Fehlfaltung des Proteins alpha-Synuklein zu detektieren. Diese Ergebnisse werden demnächst veröffentlicht und un-

35 Beyer et al., *Alzheimers Dement* 2022.

36 Stockmann et al., *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):169.

37 Beyer et al., *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(1):271 ff.

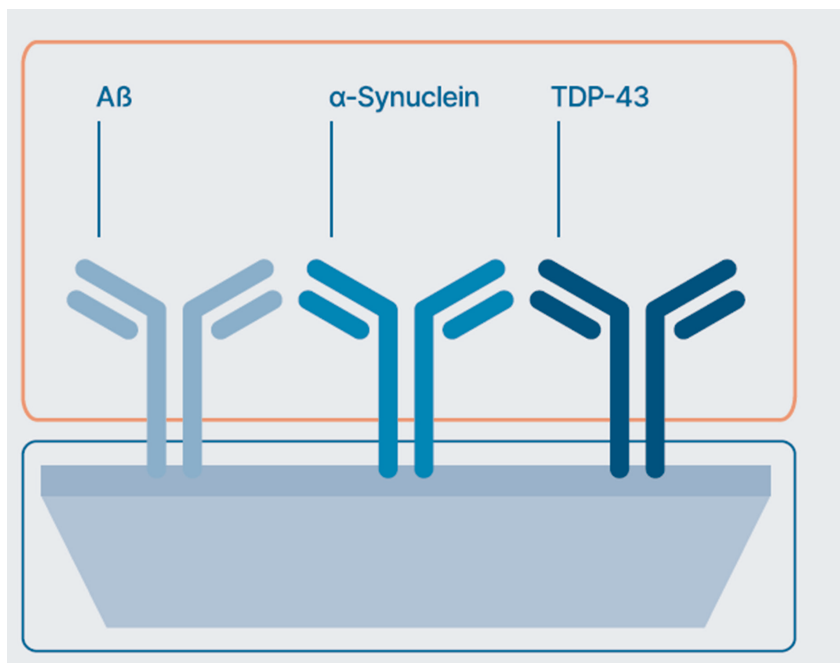


Abbildung 4: Biochip für die Analyse von Biomarkern für neurodegenerative Erkrankungen. Patentiertes und proprietäres Verfahren der betaSENSE GmbH. Je nach Fängerantikörper lassen sich so diverse Biomarker hinsichtlich der Fehlfaltung analysieren. Aβ für AD, α-Synuclein für Parkinson und TDP-43 für amyotrophe Lateralsklerose.

terstreichen das Potential unserer Technologie als Diagnostikplattform für neurodegenerative Erkrankungen zu dienen (Abb. 4).

Mit dieser Plattform sind wir dann in der Lage das Risiko für eine solche Erkrankung zu erkennen und eine Empfehlung für die Einleitung von Maßnahmen zu geben. Das zukünftige Ziel liegt in einer vorsorglichen Untersuchung, die über den Hausarzt beauftragt werden kann, ähnlich den Krebsvorsorgeuntersuchungen.

Therapiemöglichkeiten erhöhen Chancen auf würdevolles Altern

Bisher gibt es verschiedene Möglichkeiten AD zu therapieren. Dabei sind die Medikamente nicht in der Lage die Krankheit zu heilen, aber einige

werden eingesetzt, um den Gedächtnisverlust sowie Denk- und Schlussfolgerungsschwierigkeiten zu behandeln. Cholinesterasehemmer wie Donepezil, Rivastigmin und Galantamin, sind die am häufigsten verschriebenen Medikamente zur Behandlung von AD. Sie erhöhen den Acetylcholin-Spiegel im Gehirn, einem Neurotransmitter, der für die Signalübertragung zwischen Nervenzellen wichtig ist.³⁸ Cholinesterasehemmer können vor allem in den frühen Stadien der Krankheit die kognitiven Funktionen stabilisieren. Memantin ist ein Medikament, das die Wirkung des Neurotransmitters Glutamat reguliert. Es wird oft in Kombination mit Cholinesterasehemmern verschrieben und zielt darauf ab, die Kommunikation zwischen Nervenzellen zu verbessern.³⁹

In den letzten Jahren wurden intensive Forschungen betrieben, um neue Therapien zu entwickeln. Dabei werden Ansätze erforscht, die sich auf die Reduzierung von Amyloid- und Tau-Ablagerungen im Gehirn konzentrieren, zwei der charakteristischen Merkmale von Alzheimer. Diese Medikamente basieren auf Antikörpern, die gegen bestimmte Formen von A β gerichtet sind. Dabei sollen toxische, fehlgefaltete Strukturen für das Immunsystem zum Abbau markiert werden und so der Prozess der Neurodegeneration verlangsamt oder aufgehalten werden. Mitte 2021 wurde durch die amerikanische Arzneimittelbehörde, *Food and Drug Administration* (FDA), der erste therapeutisch wirkende Antikörper mit Aducanumab zur Behandlung von MCI in einem beschleunigten Verfahren zugelassen. Studien zeigten zuvor eine hohe Affinität dieses Antikörpers zur Bindung und Markierung von neurotoxischen A β Oligomeren.⁴⁰ Mit den Ergebnissen der EMERGE und ENGAGE Studien (klinische Phase 1B) wurde aufgrund fehlender Therapieeffizienz die Zulassung gestoppt und erst nach erneuter Datenauswertung doch noch gewährt.⁴¹ Trotz der Zulassung und der Wirksamkeit in klinischen Studien zeigte Aducanumab, welches als ADUHELM[®] vertrieben wird, einen eher geringen Nutzen für das tägliche Leben, das Denken oder das Gedächtnis. Darüber hinaus traten Nebenwirkungen wie Hirnschwellungen und Blutungen auf, die mittels MRT gemessen wurden. Daher hat die europäische Arzneimittelbehörde das Präparat bis heute in der europäischen Union nicht zugelassen.

38 *Tabet, Age Ageing* 2006;35(4):336 ff.

39 *Lipton, Curr Drug Targets* 2007;8(5):621 ff.

40 *Arndt et al., Sci Rep* 2018;8(1):6412.

41 *Budd Haerberlein et al., J Prev Alzheimers Dis* 2022;9(2):197 ff.; *Sevigny et al., Nature* 2016;537(7618):50 ff.

Ein weiterer Kandidat ist Lecanemab. Dieser Antikörper verhindert die Plaquebildung durch spezifische Bindung von A β Protofibrillen, eine fehlgefaltete Spezies, die größer als Oligomere ist, wodurch die Aggregationskaskade in frühen Stadien der Krankheit gestoppt wird.⁴² Weitere Untersuchungen wurden in einer klinischen Studie der Phase III (CLARITY-AD) durchgeführt, in der mit Lecanemab behandelten Probanden eine statistisch signifikante Verringerung der Amyloid-Plaque-Belastung, gemessen mittels PET, aufzeigten. Außerdem verlangsamte die Behandlung den Rückgang der kognitiven Funktionen um 27 %. Lecanemab wurde im Januar 2023 durch die FDA unter dem Präparats Namen LEQEMBI® für die Behandlung zugelassen. Die europäische Zulassung wird spätestens Anfang 2024 erwartet. Im Juli wurden auf der größten Alzheimer Konferenz, der *Alzheimer's Association International Conference* (AAIC) aktuelle Ergebnisse zu einem weiteren Antikörper vorgestellt. Donanemab von Eli Lilly hat in einer klinischen Studie der Phase II (TRAILBLAZER-ALZ 2) zeigen können, dass bei einer Therapie in frühen Stadien, eine bis zu 60 % Verlangsamung der klinischen Symptome erreicht wird.⁴³ Auch hier wird eine zeitnahe Zulassung zur AD-Therapie erwartet. Die bisherigen Studienergebnisse deuten klar darauf hin, dass Personen in frühen Stadien der Erkrankung die größte Verbesserung durch die Intervention erwarten. Somit wird der Bedarf an Früherkennungstests weiter gesteigert.

Bis diese Antikörpertherapien auch in Europa zugelassen werden, kann bereits mit Maßnahmen begonnen werden, das Risiko für AD zu verringern. Eine gesunde Lebensweise kann einen positiven Einfluss auf das Risiko und den Verlauf der Alzheimer-Erkrankung haben. Dazu gehören regelmäßige körperliche Aktivität, eine ausgewogene Ernährung, geistige Aktivität und soziale Interaktion. Der Nutzen dieser Lebensstilveränderungen wurde in der FINGER-Studie (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*) bereits gezeigt.⁴⁴ Das Forschungsteam rekrutierte 1260 in Frage kommende Teilnehmer im Alter zwischen 60 und 77 Jahren und wies 631 Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip der Interventionsgruppe und 629 der Kontrollgruppe zu. Im Laufe von zwei Jahren erhielt die Interventionsgruppe eine individuelle Ernährungsberatung, um einen gesünderen Ernährungsplan zu erstellen, ein individuelles Bewegungsprogramm unter der Leitung eines Physiotherapeuten,

42 Swanson et al., *Alzheimer's research & therapy* 2021;13(1):80.

43 Sims et al., *JAMA* 2023;330(6):512 ff.

44 Kivipelto et al., *Alzheimers Dement* 2013;9(6):657 ff.

kognitives Training unter der Leitung eines Psychologen und regelmäßige Gesundheitsuntersuchungen, um die vaskulären Risikofaktoren zu kontrollieren. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhielten Gesundheitsinformationen und Ratschläge für den Umgang mit vaskulären Risikofaktoren und deren Verringerung durch Änderungen des Lebensstils. Nach Ablauf der zwei Jahre deuteten die Studienergebnisse darauf hin, dass die mehrstufige Intervention zur Aufrechterhaltung oder Verbesserung der kognitiven Funktionen beitrug.

Mit diesen Erkenntnissen und neu aufkommenden Therapiemöglichkeiten wird die Bedeutung von minimalinvasiven und kostengünstigen Biomarkertests für die Stratifizierung der Teilnehmer und zur Bestimmung des bestmöglichen Zeitfensters für therapeutische Interventionen immer größer. Nur durch Früherkennung eines Risikos, einer frühzeitigen Intervention – unter Umständen bereits im symptomfreien Stadium – und der Abgrenzung zu symptomatisch ähnlichen Erkrankungen kann Neurodegeneration bekämpft werden.

Literaturverzeichnis

- Albert, M. S. / DeKosky, S. T. / Dickson, D. / Dubois, B. / Feldman, H. H. / Fox, N. C. / Gamst, A. / Holtzman, D. M. / Jagust, W. J. / Petersen, R. C. / Snyder, P. J. / Carrillo, M. C. / Thies, B. / Phelps, C. H.: The diagnosis of mild cognitive impairment 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(3):270–279 (<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>).
- Arndt, J. W. / Qian, F. / Smith, B. A. / Quan, C. / Kilambi, K. P. / Bush, M. W. / Walz, T. / Pepinsky, R. B. / Bussière, T. / Hamann, S. / Cameron, T. O. / Weinreb, P. H.: Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β , *Sci Rep* 2018;8(1):6412 (<https://doi.org/10.1038/s41598-018-24501-0>).
- Bateman, R. J. / Xiong, C. / Benzinger, T. L. S. / Fagan, A. M. / Goate, A. / Fox, N. C. / Marcus, D. S. / Cairns, N. J. / Xie, X. / Blazey, T. M. / Holtzman, D. M. / Santacruz, A. / Buckles, V. / Oliver, A. / Moulder, K. / Aisen, P. S. / Ghetti, B. / Klunk, W. E. / McDade, E. / Martins, R. N. / Masters, C. L. / Mayeux, R. / Ringman, J. M. / Rossor, M. N. / Schofield, P. R. / Sperling, R. A. / Salloway, S. / Morris, J. C.: Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease, *N Engl J Med* 2012;367(9):795–804 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoal202753>).
- Beyer, L. / Günther, R. / Koch, J. C. / Klebe, S. / Hagenacker, T. / Lingor, P. / Biesalski, A.-S. / Hermann, A. / Nabers, A. / Gold, R. / Tönges, L. / Gerwert, K.: TDP-43 as structure-based biomarker in amyotrophic lateral sclerosis, *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(1):271–277 (<https://doi.org/10.1002/acn3.51256>).

- Beyer, L. / Stocker, H. / Rujescu, D. / Holleczeck, B. / Stockmann, J. / Nabers, A. / Brenner, H. / Gerwert, K.: Amyloid-beta misfolding and GFAP predict risk of clinical Alzheimer's disease diagnosis within 17 years, *Alzheimers Dement* 2022 (<https://doi.org/10.1002/alz.12745>).
- Beyreuther, K. / Masters, C. L.: Amyloid precursor protein (APP) and beta A4 amyloid in the etiology of Alzheimer's disease: precursor-product relationships in the derangement of neuronal function, *Brain Pathol* 1991;1(4):241–251 (<https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1991.tb00667.x>).
- Braak, H. / Braak, E.: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes, *Acta Neuropathol* 1991;82(4):239–259 (<https://doi.org/10.1007/BF00308809>).
- Budd Haeberlein, S. / Aisen, P. S. / Barkhof, F. / Chalkias, S. / Chen, T. / Cohen, S. / Dent, G. / Hansson, O. / Harrison, K. / Hehn, C. von / Iwatsubo, T. / Mallinckrodt, C. / Mummery, C. J. / Muralidharan, K. K. / Nestorov, I. / Nisenbaum, L. / Rajagovindan, R. / Skordos, L. / Tian, Y. / van Dyck, C. H. / Vellas, B. / Wu, S. / Zhu, Y. / Sandrock, A.: Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease, *J Prev Alzheimers Dis* 2022;9(2):197–210 (<https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>).
- Buchhave, P. / Minthon, L. / Zetterberg, H. / Wallin, A. K / Blennow, K. / Hansson, O.: 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, *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(1):98–106 (<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.155>).
- Chang, R. C.-C. / Ho, Y.-S. / Wong, S. / Gentleman, S. M. / Ng, H.-K.: Neuropathology of cigarette smoking, *Acta Neuropathol* 2014;127(1):53–69 (<https://doi.org/10.1007/s00401-013-1210-x>).
- Chien, D.T. / Szardenings, A. K. / Bahri, S. / Walsh, J. C. / Mu, F. / Xia, C. / Shankle, W. R. / Lerner, A. J. / Su, M.-Y. / Elizarov, A. / Kolb, H.C.: Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand F18-T808, *J Alzheimers Dis* 2014;38(1):171–184 (<https://doi.org/10.3233/JAD-130098>).
- Das, S. R. / Xie, L. / Wisse, L. E. M. / Ittyerah, R. / Tustison, N. J. / Dickerson, B. C. / Yushkevich, P. A. / Wolk, D. A.: Longitudinal and cross-sectional structural magnetic resonance imaging correlates of AV-1451 uptake, *Neurobiol Aging* 2018;66:49–58 (<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.024>).
- Dubois, B. / Feldman, H. H. / Jacova, C. / Hampel, H. / Molinuevo, J. L. / Blennow, K. / DeKosky, S. T. / Gauthier, S. / Selkoe, D. / Bateman, R. / Cappa, S. / Crutch, S. / Engelborghs, S. / Frisoni, G. B. / Fox, N. C. / Galasko, D. / Habert, M.-O. / Jicha, G. A. / Nordberg, A. / Pasquier, F. / Rabinovici, G. / Robert, P. / Rowe, C. / Salloway, S. / Sarazin, M. / Epelbaum, S. / Souza L.C. de / Vellas, B. / Visser, P.J. / Schneider, L. / Stern, Y. / Scheltens, P. / Cummings, J.L.: Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria, *Lancet Neurol* 2014;13(6):614–629 ([https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)).
- Farrer, L.A./Cupples, L. A. / Haines, J. L. / Hyman, B. / Kukull, W. A. / Mayeux, R. / Myers, R. H. / Pericak-Vance, M. A. / Risch, N. / van Duijn, C. M.: 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(16):1349–1356 (<https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550160069041>).

- Folstein, M. F. / Folstein, S.E. / McHugh, P. R.: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189–198 ([https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)).
- Grant, W. B.: Trends in diet and Alzheimer's disease during the nutrition transition in Japan and developing countries, *J Alzheimers Dis* 2014;38(3):611–620 (<https://doi.org/10.3233/JAD-130719>).
- Greenblatt, C.: World Health Organization. Dementia; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (28 September 2021).
- Hardy, J. / Allsop, D.: Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease, *Trends Pharmacol Sci* 1991;12(10):383–388 ([https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-v](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-v)).
- Hardy J. A. / Higgins, G. A.: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis, *Science* 1992;256(5054):184–185 (<https://doi.org/10.1126/science.1566067>).
- Jack, C. R. / Albert, M. S. / Knopman, D. S. / McKhann, G. M. / Sperling, R. A. / Carrillo, M. C. / Thies, B. / Phelps, C.H.: Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement* 2011;7(3):257–262 (<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>).
- Jack, C.R. / Bennett, D. A. / Blennow, K. / Carrillo, M. C. / Dunn, B. / Haeberlein S. B. / Holtzman, D. M. / Jagust, W. / Jessen, F. / Karlawish, J. / Liu, E. / Molinuevo, J. L. / Montine, T. / Phelps, C. / Rankin, K. P. / Rowe, C. C. / Scheltens, P. / Siemers, E. / Snyder, H. M. / Sperling, R.: NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement* 2018;14(4):535–562 (<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>).
- Jarrett, J. T. / Berger, E. P. / Lansbury, P. T.: The C-terminus of the beta protein is critical in amyloidogenesis, *Ann N Y Acad Sci* 1993;695:144–148 (<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb23043.x>).
- Kivipelto M. / Solomon, A. / Ahtiluoto, S. / Ngandu, T. / Lehtisalo, J. / Antikainen, R. / Bäckman, L. / Hänninen, T. / Jula, A. / Laatikainen, T. / Lindström, J. / Mangialasche, F. / Nissinen, A. / Pajananen, T. / Pajala, S. / Peltonen, M. / Rauramaa, R. / Stigsdotter-Neely, A. / Strandberg, T. / Tuomilehto, J. / Soininen, H.: The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress, *Alzheimers Dement* 2013;9(6):657–665 (<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.012>).
- Klunk, W.E. / Engler, H. / Nordberg, A. / Wang, Y. / Blomqvist, G. / Holt, D. P. / Bergström, M. / Savitcheva, I. / Huang, G. / Estrada, S. / Ausén, B. / Debnath, M. L. / Barletta, J. / Price, J. C. / Sandell, J. / Lopresti, B. J. / Wall, A. / Koivisto, P. / Antoni, G. / Mathis, C. A. / Långström, B.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B, *Ann Neurol* 2004;55(3):306–319 (<https://doi.org/10.1002/ana.20009>).
- Lacor, P. N. / Buniel, M. C. / Furlow, P. W. / Clemente, A. S. / Velasco, P. T. / Wood, M. / Viola, K. L. / Klein, W. L.: Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease, *J Neurosci* 2007;27(4):796–807 (<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3501-06.2007>).

- Letenneur, L. / Launer, L. J. / Andersen, K. / Dewey, M. E. / Ott, A. / Copeland, J. R. / Dartigues, J. F. / Kragh-Sorensen, P. / Baldereschi, M. / Brayne, C. / Lobo, A. / Martinez-Lage, J. M. / Stijnen, T. / Hofman, A.: Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group, *Am J Epidemiol* 2000;151(11):1064–1071 (<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010149>).
- Lipton, S. A.: Pathologically-activated therapeutics for neuroprotection: mechanism of NMDA receptor block by memantine and S-nitrosylation, *Curr Drug Targets* 2007;8(5):621–632 (<https://doi.org/10.2174/138945007780618472>).
- Lobo, A. / Launer, L. J. / Fratiglioni, L. / Andersen, K. / Di Carlo, A. / Breteler, M. M. / Copeland, J. R. / Dartigues, J. F. / Jagger, C. / Martinez-Lage, J. / Soininen, H. / Hofman, A.: Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts, Neurologic Diseases in the Elderly Research Group, *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S4–9.
- Löwe, L. C. / Gaser, C. / Franke, K.: The Effect of the APOE Genotype on Individual BrainAGE in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease, *PLoS One* 2016;11(7):e0157514 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157514>).
- Lyketsos, C. G. / Steinberg, M. / Tschanz, J. T. / Norton, M. C. / Steffens, D. C. / Breitner, J. C.: Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging, *Am J Psychiatry* 2000;157(5):708–714 (<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.708>).
- Martinoli, M. G. / Trojanowski, J. Q. / Schmidt, M. L. / Arnold, S. E. / Fujiwara, T. M. / Lee, V. M. / Hurtig, H. / Julien, J. P. / Clark, C.: Association of apolipoprotein epsilon 4 allele and neuropathologic findings in patients with dementia, *Acta Neuropathol* 1995;90(3):239–243 (<https://doi.org/10.1007/BF00296506>).
- McKhann, G. M. / Knopman, D. S. / Chertkow, H. / Hyman, B. T. / Jack, C. R. / Kawas, C. H. / Klunk, W. E. / Koroshetz, W. J. / Manly, J. J. / Mayeux, R. / Mohs, R. C. / Morris, J. C. / Rossor, M. N. / Scheltens, P. / Carrillo, M. C. / Thies, B. / Weintraub, S. / Phelps, C. H.: 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(3):263–269 (<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>).
- Mercy, L. / Hodges, J. R. / Dawson, K. / Barker, R. A. / Brayne, C.: Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom, *Neurology* 2008;71(19):1496–1499 (<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000334277.16896.fa>).
- Meyer, P.-F. / McSweeney, M. / Gonneaud, J. / Villeneuve, S.: AD molecular: PET amyloid imaging across the Alzheimer's disease spectrum: From disease mechanisms to prevention, *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019;165:63–106 (<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.05.001>).
- Nabers, A. / Ollesch, J. / Schartner, J. / Kötting, C. / Genius, J. / Haußmann, U. / Klafki, H. / Wiltfang, J. / Gerwert, K.: An infrared sensor analysing label-free the secondary structure of the Abeta peptide in presence of complex fluids, *J Biophotonics* 2016;9(3):224–234 (<https://doi.org/10.1002/jbio.201400145>).

- Nabers, A. / Ollesch, J. / Schartner, J. / Kötting, C. / Genius, J. / Hafermann, H. / Klafki, H. / Gerwert, K. / Wiltfang, J.: Amyloid- β -Secondary Structure Distribution in Cerebrospinal Fluid and Blood Measured by an Immuno-Infrared-Sensor: A Biomarker Candidate for Alzheimer's Disease, *Anal Chem* 2016;88(5):2755–2762 (<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b04286>).
- Nabers, A. / Perna, L. / Lange, J. / Mons, U. / Schartner, J. / Güldenhaupt, J. / Saum, K.-U. / Janelidze, S. / Holczek, B. / Rujescu, D. / Hansson, O. / Gerwert, K. / Brenner, H.: Amyloid blood biomarker detects Alzheimer's disease, *EMBO Mol Med* 2018;10(5):e8763 (<https://doi.org/10.15252/emmm.201708763>).
- Nandi, A. / Counts, N. / Chen, S. / Seligman, B. / Tortorice, D. / Vigo, D. / Bloom, D. E.: Global and regional projections of the economic burden of Alzheimer's disease and related dementias from 2019 to 2050: A value of statistical life approach, *EClinicalMedicine* 2022;51:101580 (<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101580>).
- Nasreddine, Z. S. / Phillips, N. A. / Bédirian, V. / Charbonneau, S. / Whitehead, V. / Collin, I. / Cummings, J. L. / Chertkow, H.: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment, *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695–699 (<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>).
- Peters, K. R. / Rockwood, K. / Black, S. E. / Bouchard, R. / Gauthier, S. / Hogan, D. / Kertesz, A. / Loy-English, I. / Beattie, B. L. / Sadovnick, A. D. / Feldman, H. H.: Characterizing neuropsychiatric symptoms in subjects referred to dementia clinics. *Neurology* 2006;66(4):523–528 (<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000198255.84842.06>).
- Prince, M. / Ali, G.-C. / Guerchet, M. / Prina, A. M. / Albanese, E. / Wu, Y.-T.: Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia, *Alzheimers Res Ther*. 2016;8(1):23 (<https://doi.org/10.1186/s13195-016-0188-8>).
- Scarmeas, N. / Stern, Y. / Tang, M.-X. / Mayeux, R. / Luchsinger, J. A.: Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease, *Ann Neurol* 2006;59(6):912–921 (<https://doi.org/10.1002/ana.20854>).
- Selkoe, D. J.: The molecular pathology of Alzheimer's disease, *Neuron* 1991;6(4):487–498 ([https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90052-2](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90052-2)).
- Sevigny, J. / Chiao, P. / Bussière, T. / Weinreb, P. H. / Williams, L. / Maier, M. / Dunstan, R. / Salloway, S. / Chen, T. / Ling, Y. / O'Gorman, J. / Qian, F. / Arastu, M. / Li, M. / Chollate, S. / Brennan, M. S. / Quintero-Monzon, O. / Scannevin, R. H. / Arnold, H. M. / Engber, T. / Rhodes, K. / Ferrero, J. / Hang, Y. / Mikulskis, A. / Grimm, J. / Hock, C. / Nitsch, R. M. / Sandrock, A.: The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease, *Nature* 2016;537(7618):50–56 (<https://doi.org/10.1038/nature19323>).
- Sims, J. R. / Zimmer, J. A. / Evans, C. D. / Lu, M. / Ardayfio, P. / Sparks, J. / Wessels, A. M. / Shcherbinin, S. / Wang, H. / Monkul, Nery E. S. / Collins, E. C. / Solomon, P. / Salloway, S. / Apostolova, L. G. / Hansson, O. / Ritchie, C. / Brooks, D. A. / Mintun, M. / Skovronsky, D. M.: Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial, *JAMA* 2023;330(6):512–527 (<https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>).

- Sperling, R. A. / Aisen, P. S. / Beckett, L. A. / Bennett, D. A. / Craft, S. / Fagan, A. M. / Iwatsubo, T. / Jack, C. R. / Kaye, J. / Montine, T. J. / Park, D. C. / Reiman, E. M. / Rowe, C. C. / Siemers, E. / Stern, Y. / Yaffe, K. / Carrillo, M. C. / Thies, B. / Morrison-Bogorad, M. / Wagster, M. V. / Phelps, C. H.: 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(3):280–292 (<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>).
- Stocker, H. / Nabers, A. / Perna, L. / Möllers, T. / Rujescu, D. / Hartmann, A. / Hollecsek, B. / Schöttker, B. / Gerwert, K. / Brenner, H.: Prediction of Alzheimer's disease diagnosis within 14 years through A β misfolding in blood plasma compared to APOE4 status, and other risk factors, *Alzheimers Dement* 2020;16(2):283–291 (<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.08.189>).
- Stocker, H. / Perna, L. / Weigl, K. / Möllers, T. / Schöttker, B. / Thomsen, H. / Hollecsek, B. / Rujescu, D. / Brenner, H.: Prediction of clinical diagnosis of Alzheimer's disease, vascular, mixed, and all-cause dementia by a polygenic risk score and APOE status in a community-based cohort prospectively followed over 17 years, *Mol Psychiatry* 2021;26(10):5812–5822 (<https://doi.org/10.1038/s41380-020-0764-y>).
- Stockmann, J. / Verberk, I. M. W. / Timmesfeld, N. / Denz, R. / Budde, B. / Lange-Leifhelm, J. / Scheltens, P. / van der Flier, W. M. / Nabers, A. / Teunissen, C. E. / Gerwert, K.: Amyloid- β misfolding as a plasma biomarker indicates risk for future clinical Alzheimer's disease in individuals with subjective cognitive decline, *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):169 (<https://doi.org/10.1186/s13195-020-00738-8>).
- Strittmatter, W. J. / Saunders, A. M. / Schmechel, D. / Pericak-Vance, M. / Enghild, J. / Salvesen, G. S. / Roses, A. D.: Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease, *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(5):1977–1981 (<https://doi.org/10.1073/pnas.90.5.1977>).
- Swanson, C. J. / Zhang, Y. / Dhadda S. / Wang, J. / Kaplow, J. / Lai, R. Y. K. / Lannfelt, L. / Bradley, H. / Rabe, M. / Koyama, A. / Reyderman, L. / Berry, D. A. / Berry, S. / Gordon, R. / Kramer, L. D. / Cummings, J. L.: A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody, *Alzheimer's research & therapy* 2021;13(1):80 (<https://doi.org/10.1186/s13195-021-00813-8>).
- Tabet, N.: Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: anti-inflammatories in acetylcholine clothing!, *Age Ageing* 2006;35(4):336–338 (<https://doi.org/10.1093/ageing/af1027>).
- van Cauwenbergh, C. / van Broeckhoven, C. / Sleegers, K.: The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives, *Genet Med* 2016;18(5):421–430 (<https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>).
- Villemagne, V. L. / Burnham, S. / Bourgeat, P. / Brown, B. / Ellis, K. A. / Salvado, O. / Szoek, C. / Macaulay, S. L. / Martins, R. / Maruff, P. / Ames, D. / Rowe, C. C. / Masters, C. L.: Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study, *Lancet Neurol* 2013;12(4):357–367 ([https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9)).

Wang, Z. / Dong, B. / Zeng, G. / Li, J. / Wang, W. / Wang, B. / Yuan, Q.: Is there an association between mild cognitive impairment and dietary pattern in Chinese elderly? Results from a cross-sectional population study, *BMC Public Health* 2010;10:595 (<https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-595>).

Wimo, A. / Guerchet, M. / Ali, G.-C. / Wu, Y.-T. / Prina, A. M. / Winblad, B. / Jönsson, L. / Liu, Z. / Prince, M.: The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010, *Alzheimers Dement* 2017;13(1):1-7 (<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.150>).

