

DER WEG HIN ZU EINER

STANDARDISIERTEN MESSUNG

VON ALZHEIMER-BIOMARKERN

Dr. Hugo Marcel Vanderstichele

In vielen Teilen der Welt gehört die Alzheimer-Krankheit zu den häufigsten Todesursachen. Auch wenn die Ursache der Erkrankung noch nicht bekannt ist, so wissen wir dank einiger bahnbrechender wissenschaftlicher Erkenntnisse in den letzten zwanzig Jahren inzwischen deutlich mehr über die Risikofaktoren, die ein Auftreten der Erkrankung begünstigen, sowie über ein möglichst ideales Krankheitsmanagement. Angesichts der Zulassung des ersten Alzheimer-Therapeutikums in einigen Ländern und der laufenden Entwicklung weiterer Arzneimittel ist eine korrekte Differenzialdiagnose von zentraler Bedeutung für eine gute Patientenversorgung. Der Weg hin zu einer weltweiten Nutzung von Labordiagnostika zur Unterstützung der Alzheimer-Diagnose war holprig, da die liquorbasierte Biomarkermessung mit einigen analytischen Herausforderungen verbunden ist. Durch interdisziplinäre Zusammenarbeit konnten inzwischen aber die meisten dieser analytischen Wissenslücken gefüllt werden. Im vorliegenden White Paper werden die wesentlichen Erkenntnisse und Erfolge erläutert, die uns den Weg hin zu einer standardisierten Messung von Alzheimer-Biomarkern geebnet haben.

Hegt man selbst den Verdacht, dass sich die eigene Gedächtnisleistung, Sprache oder Persönlichkeit verändert, oder meinen Familienmitglieder solche Veränderungen zu beobachten, sollte dies stets Anlass geben, gründlich nach der Ursache des Problems zu suchen, bevor es zu irreversiblen Veränderungen im Alltag kommt.

EINE KOMPLEXE UND HETEROGENE PATHOLOGIE

Demenz ist ein Syndrom, das mit unterschiedlichen Pathophysiologien auftritt und durch eine heterogene Gruppe klinischer Eigenschaften und pathologischer Merkmale gekennzeichnet

ist, wozu u. a. Amyloid-Plaques und Neurofibrillenbündel (Abb. 1) gehören. Der Begriff Neurodegeneration bezeichnet einen pathologischen Zustand, der zu einem fort-



Personen, die kognitive Veränderungen bei sich wahrnehmen, haben heutzutage die Möglichkeit, professionelle medizinische Unterstützung einzuholen, um herauszufinden, ob es sich um altersentsprechende oder reversible Veränderungen oder aber um ein Symptom der Alzheimer-Krankheit oder einer anderen Form der Demenz handelt.

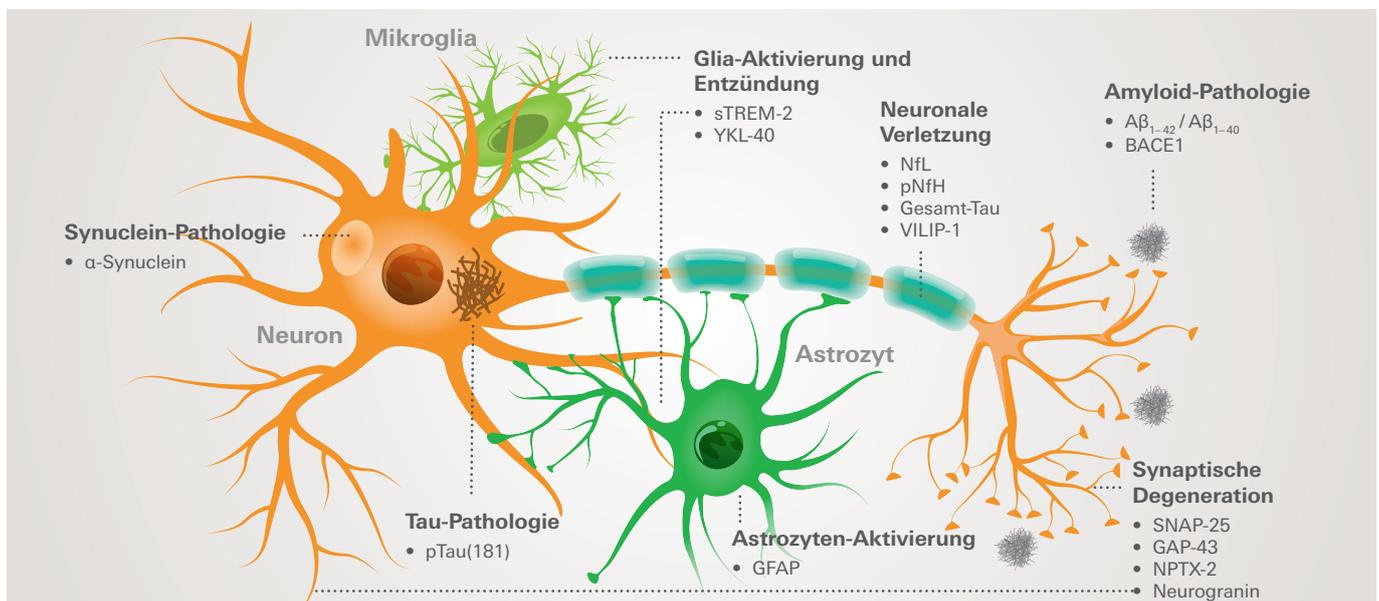


Abb. 1. Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen

schreitenden Struktur- oder Funktionsverlust von Neuronen führt, woraus wiederum bei bestimmten Erkrankungen eine Demenz resultieren kann. Bei der Alzheimer-Krankheit nach der Definition von McKhann et al. (1984) handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung und die häufigste Form der Demenz bei älteren Menschen (> 70 %). Aufgrund der Bevölkerungsalterung werden die Anzahl und der Anteil von Menschen mit Alzheimer und anderen Formen von Demenz weltweit über die nächsten Jahrzehnte erheblich zunehmen (Alzheimer’s Association 2021). Die Lebenserwartung für Patienten im Alter von 60 bis 70 Jahren beträgt nach Einsetzen der Symptome sieben bis zehn Jahre (Zanetti et al. 2009).

Die Alzheimer-Krankheit verläuft progredient mit einer langen präklinischen Phase. Es wird angenommen, dass die Erkrankung mehr als 20 Jahre vor Auftreten der Symptome beginnt, woran sich Phasen mit subjektivem kognitivem Abbau (*subjective cognitive decline* (SCD)), mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (*mild cognitive impairment* (MCI)) und später leichter, mittelschwerer und schwerer Alzheimer-Krankheit anschließen. 15 % der Patienten mit MCI entwickeln innerhalb von zwei Jahren eine Demenz, 32 % von ihnen innerhalb von fünf Jahren. Bei manchen Patienten mit MCI normalisiert sich die kognitive Leistungsfähigkeit oder verschlechtert sich nicht weiter, insbesondere dann, wenn die kognitiven Veränderungen auf unerwünschte Wirkungen eines Medikaments zurückzuführen sind oder es sich um eine Fehldiagnose handelt. Dabei sind interindividuelle Unterschiede im Hinblick auf das Voranschreiten der Krankheit und den Grad des kognitiven Verfalls teilweise bedingt durch Alter, Geschlecht, genetisches Profil, ethnische Zugehörigkeit, Umweltfaktoren und komorbide Pathologien im Gehirn (Dubois et al. 2016). In der klinischen Routine kommen behandelbare Krankheiten mit „demenzartigen“ Symptomen (z. B. Depression, unbehandelte Schlafapnoe, Delirium, Nebenwirkungen von Medikamenten, Borreliose, Schilddrüsenprobleme, Vitaminmangel, Alkoholkonsum) zudem häufig vor und müssen in einer frühen Diagnosephase von einer echten Demenz unterschieden werden.

“ Es stellt ein gesundheitspolitisches Erfordernis dar, dass eine genaue Diagnose gestellt wird, dass geeignete Ein- und Ausschlusskriterien für klinische Studien definiert und dass Wirkeffekte bei der Behandlung der Krankheit pharmakodynamisch betrachtet werden. Die erhebliche klinische Heterogenität der Alzheimer-Krankheit/Demenz verstärkt diese Erfordernis umso mehr. Biomarkerpanels werden wahrscheinlich für die Rekrutierung von Patienten nützlich sein, beispielsweise in Untergruppen mit verschiedenen klinischen Verlaufsprofilen oder in Untergruppen, bei denen die Wahrscheinlichkeit besonders groß ist, dass eine gegen bestimmte Proteine gerichtete Behandlung anschlägt.

Zu einem bestimmten Zeitpunkt und in gewissem Umfang werden viele Personen mit Demenzrisiko Veränderungen im Gehirn entwickeln, die mit mehr als einer Pathologie verbunden sind. Diese Formen von Mischdemenz können sich hinsichtlich der Geschwindigkeit des kognitiven Funktionsverlustes (Abb. 2), der Ergebnisse klinischer Studien und der optimalen Behandlung von einer normalen Alzheimer-Erkrankung unterscheiden (Boyle et al. 2018; Young et al. 2018).

DIE DEMENZDIAGNOSE – DAMALS UND HEUTE

Früher wurde die Diagnose einer Demenz im Ausschlussverfahren und zumeist in einem späten Stadium der Erkrankung gestellt, in dem therapeutische Maßnahmen weniger Nutzen für den Patienten bringen. Zu Lebzeiten des Patienten konnte der behandelnde Arzt die geistige und körperliche Gesundheit einer Person in Kombination mit neuropsychologischen Tests oder physischen und neurologischen Untersuchungen beurteilen. Kognitive Beeinträchtigungen sind jedoch auch mit dem normalen Alterungsprozess verbunden und kognitive Tests liefern oft kein eindeutiges Ergebnis. Eine endgültige Alzheimer-Diagnose konnte nur post mortem durch einen Pathologen gestellt werden, wenn dieser Plaques und Neurofibrillenbündel in Gewebeproben des Gehirns verstorbener Patienten mikroskopisch nachweisen konnte (Scheltens und Rockwood 2011).

“ Es bedarf einer früheren und genaueren Diagnosestellung.

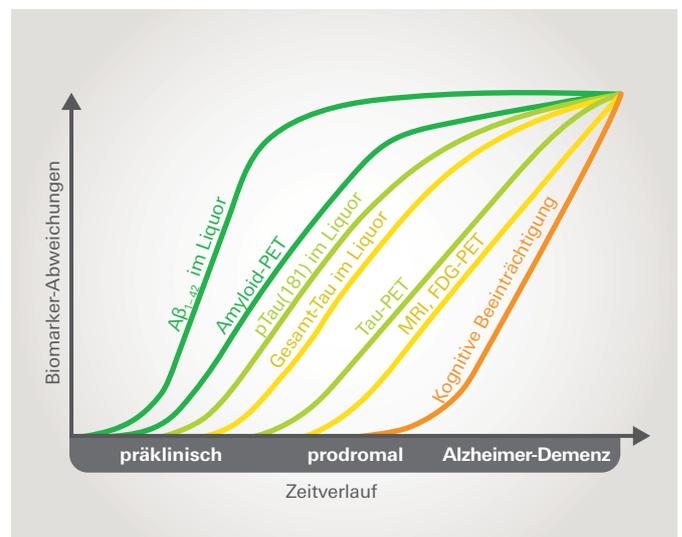


Abb. 2. Biomarkerdynamik bei Alzheimer-Krankheit (geändert nach Mattsson-Carlgen et al. 2020)

Die Diagnostik der Alzheimer-Krankheit hat sich in den letzten zehn Jahren wesentlich verändert, was auf wissenschaftliche Erkenntnisse, das bessere Design klinischer Studien, umfassenderen Zugang zu wissenschaftlichem Handwerkszeug und neuen Technologien weltweit sowie auf das Engagement und Investitionen von pharmazeutischen und Diagnostika-Firmen wie EUROIMMUN zurückzuführen ist. Zudem werden sich auch die kürzlich zugelassenen neuen Therapeutika für die Alzheimer-Krankheit enorm auf den Bereich Diagnostik auswirken.

Die Kooperationsbereitschaft aller Stakeholder resultierte in einem erheblich verbesserten Verständnis von Gehirnpathologie, biologischen Prozessen und Indikation therapeutischer Maßnahmen. Zu den Beispielen für diese Zusammenarbeit gehören größere Konsortien (z. B. Alzheimer's Association, Critical Path Institute, Michael J Fox Foundation), Arbeitsgruppen (z. B. Global Biomarker Standardization Group, International Federation of Clinical Chemistry), europäische Projekte und Fördermittel durch Wohltätigkeitsorganisationen (z. B. Alzheimer's Drug Discovery Foundation, Weston Brain Institute, Bright Focus). Sie alle verfolgen das übergeordnete Ziel, betroffene Menschen schneller zu behandeln.



Es besteht ein akuter Druck, die Behandlung und Betreuung von Alzheimerpatienten und ihren Familien zu verbessern. Betroffene Personen und ihre Familienmitglieder müssen Zugang zu einer objektiven Diagnose bezüglich des Ursprungs ihrer Gedächtnisprobleme und zu Behandlungsmöglichkeiten haben.

ALZHEIMER-DIAGNOSE MIT BIOMARKERN IM LIQUOR

Bis Anfang der 1980er Jahre wurde die Diagnose der Alzheimer-Krankheit ausschließlich aufgrund von klinischen Evaluierungen und vielen verschiedenen klinischen kognitiven Tests gestellt. Im Laufe der letzten zehn Jahre wurde die *In-vivo*-Diagnose von Gehirnpathologien und die Erkennung von Frühzeichen des Krankheitsprozesses (z. B. Amyloid-Pathologie, Tauopathie, Synucleinopathie, Entzündungen, oxidativer Stress) durch die FDA-Zulassung der Bildgebung mittels Amyloid- β -Positronen-Emissions-Tomographie ($A\beta$ -PET) sowie die weltweite Akzeptanz von Methoden zur Quantifizierung relevanter Biomarker im Liquor ermöglicht. Als diagnostisches Instrument bietet die Analyse von Biomarkern im Liquor Vorteile gegenüber der PET-Bildgebung, da der Liquor gleich mehrere Proteine enthält, die in direkter Verbindung zu den Hauptmerkmalen der Krankheit stehen: verminderte $A\beta_{1-42}$ -Konzentration und erniedrigter $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotient als Marker für Amyloid-Plaques; erhöhte Konzentration von phosphoryliertem (pathologischem) Tau (pTau) als Maß für Neurofibrillenbündel und erhöhte Gesamt-Tau-Spiegel als Indikator für Neurodegeneration (Jack et al. 2018). Heutzutage wird die Liquoranalyse der $A\beta$ -PET aus verschiedenen Gründen vorgezogen. Hierzu gehören unter anderem auch die Möglichkeit zum parallelen Screening auf Veränderungen in mehreren Schlüsselpathologien (neben der Amyloid-Pathologie) sowie deren Quantifizierung, die geringeren Risiken und Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Lumbalpunktion, die niedrigeren Analysekosten, die größere weltweite Verfügbarkeit und die Tatsache, dass keine hochspezialisierten Geräte für die Analyse erforderlich sind.

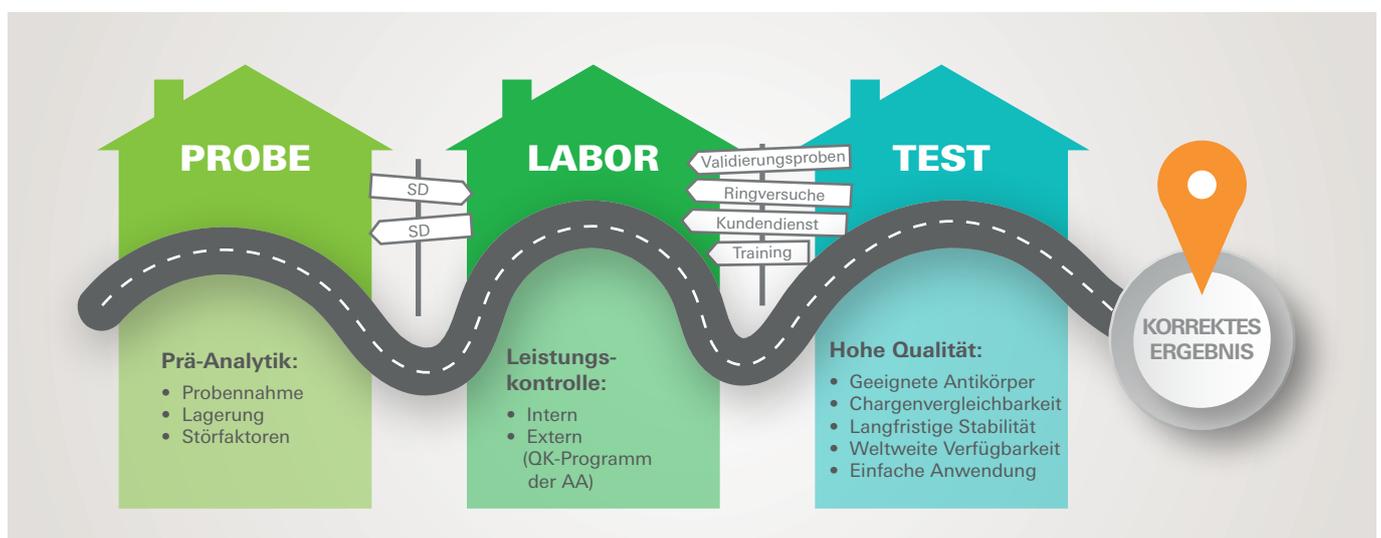


Abb. 3. Roadmap für Tests mit hoher Präzision. AA: Alzheimer's Association; QK-Programm: Qualitätskontrollprogramm; SD: Standarddurchführung

Die klinische Relevanz der Nutzung einer Kombination von Liquor-Biomarkern in der diagnostischen Routine steht außer Frage. Derzeit gilt sie als Goldstandard für die neurochemische Alzheimer-Diagnose, mit der das Vorhandensein einer Amyloid-Pathologie im Gehirn erkannt, Frühzeichen der Krankheit festgestellt und andere Demenzformen ausgeschlossen werden können. Die Messung der A β - und Tau-Proteine ist Bestandteil der diagnostischen Leitlinie des National Institute on Aging (NIA) und der Alzheimer's Association (AA) aus dem Jahr 2011 (Albert et al. 2011, Jack et al. 2011). Im Research Framework der beiden Einrichtungen aus dem Jahr 2018 werden sie als Amyloidablagerungen (A), Tau-Aggregation (T) und Neurodegeneration (N) in das Klassifizierungssystem (A/T/N) eingeordnet, bei dem die verschiedenen Biomarker entsprechend ihrem zugrunde liegenden neuropathologischen Merkmal kategorisiert werden (Jack et al. 2018). Eine Verringerung des A β_{1-42} /A β_{1-40} -Quotienten zeigt eine Plaquebelastung des Gehirns an. Ein erhöhter pTau(181)-Spiegel korreliert mit Neurofibrillenbündeln in kortikalen Gehirnregionen. Zwar steht eine erhöhte Gesamt-Tau-Konzentration im Liquor nicht in direkter Korrelation mit der Alzheimer-Krankheit, sie spiegelt jedoch eine neuronale Schädigung/Degeneration im Allgemeinen wider und steigt beispielsweise auch bei einem Schädel-Hirn-Trauma, einem Schlaganfall und der Creutzfeld-Jakob-Krankheit, bei denen keine erhöhten pTau-Konzentrationen zu beobachten sind.

INTEGRATION VON LIQUOR-BIOMARKER-ASSAYS IN DIE KLINISCHE ROUTINE

Die Akzeptanz und vollständige Integration der Erstellung von Liquor-Biomarker-Profilen in die klinische Alzheimer-Diagnostikroutine wurden in der Vergangenheit dadurch ausgebremst, dass die Quantifizierung dieser Biomarker in den meisten labordiagnostischen und klinisch-chemischen Kontexten mit Herausforderungen verbunden war. So entstanden Probleme, weil keine Konsens-Leitlinie zur Probenbehandlung vorlag, wodurch es zu Unterschieden in der Präanalytik von Liquor-Proben kam. Auch Ergebnisschwän-

kungen in Abhängigkeit von der verwendeten Technologie und das Fehlen von Referenzmaterialien, die zur Harmonisierung der Ergebnisse verschiedener Technologieplattformen hätten verwendet werden könnten, erschwerten die Integration. Kurz: Die Probleme gingen auf Probe, Test und Labor zurück (siehe Abb. 3).

Heutzutage ist die Analyse von Alzheimer-Biomarkern im Liquor in der klinischen Routine etabliert, da die meisten dieser Schwierigkeiten in den vergangenen Jahren durch die engagierte Zusammenarbeit zwischen IVD-Herstellern und wichtigen Meinungsbildern sowie anderen Stakeholdern behoben werden konnten. EUROIMMUN beteiligte sich aktiv an Arbeitsgruppen der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) und Programmen der Alzheimer's Association. Unter Berücksichtigung der regulatorischen Anforderungen, der biologischen Relevanz einer Veränderung des Produktionsprozesses und der Genauigkeit der Testergebnisse konnten viele Verbesserungen bei der Entwicklung der Testsysteme umgesetzt werden. Im Folgenden werden die wichtigsten Entwicklungen zusammengefasst.

PROBE

Zu den deutlichsten Unterschieden zwischen der Analyse von Alzheimer-Biomarkern im Liquor und den meisten gängigen labordiagnostischen Analysen zählen die enormen negativen Auswirkungen bestimmter präanalytischer Faktoren. Probleme mit Liquorproben können jedoch nicht nur vom Umgang mit der Probe herrühren, sondern auch bereits auf die Probennahme zurückzuführen sein. In vielen Teilen der Welt ist das Gesundheitspersonal nicht darin geschult, Lumbalpunktionen durchzuführen, und seitens der Patienten besteht gegenüber diesem Probennahmeverfahren möglicherweise nur eine geringe Akzeptanz. Um derartige Bedenken auszuräumen, wurden Schulungsvideos entwickelt und eingeführt, die dazu beitragen, Patienten und medizinisches Fachpersonal über das Verfahren zu informieren (Babapour Mofrad et al. 2017 und 2019).

ÜBER DEN AUTOR



Hugo Marcel Vanderstichele promovierte als Endokrinologe am Universitätsklinikum in Gent, Belgien. Als Studienleiter leistete er über 20 Jahre lang bei INNOGENETICS Pionierarbeit für die industrielle Forschung im Bereich Alzheimer-Biomarker. 2011 gründete er BIOMARKABLE bv und war an der Gründung von ADx NeuroSciences beteiligt. Er engagiert sich auf globaler Ebene für die Qualifizierung und Standardisierung von Biomarker-Protein-Tests (z. B. ADNI, AIBL, CPAD, JPND, MJ Fox Foundation), ist Studienleiter mehrerer multizentrischer Projekte und (Co-)Autor von mehr als 150 Peer-Review-Studien. Er ist bekannt für seine wertvolle Arbeit zur Präanalytik von Alzheimer-Biomarkern.

Es wird inzwischen empfohlen, Liquor mittels Tropfmethode oder durch Aspiration (Doecke et al. 2021) in Probenröhrchen mit geringer Proteinbindung abzunehmen, wodurch die Proteinadsorption an den Wänden des Röhrchens begrenzt wird. Der Grund für dieses Verfahren ist, dass einige Proteine und Peptide (wie z. B. A β) chemische Eigenschaften besitzen, die Interaktionen mit anderen Proteinen sowie mit Kunststoffoberflächen begünstigen, was wiederum ihre genaue Quantifizierung beeinträchtigen kann. Der Kontakt der Probe mit Kunststoffoberflächen, beispielsweise während des Pipettierens, beim Wechsel von Probenröhrchen oder beim Entfernen von Zellen im Liquor durch Zentrifugation, kann die klinische Interpretation der A β -Konzentration stark beeinträchtigen. Eine teilweise Normierung kann erreicht werden, wenn man den A β_{1-42} /A β_{1-40} -Quotienten betrachtet, anstatt nur A β_{1-42} allein (Vanderstichele et al. 2017, Vanderstichele et al. 2016). EUROIMMUN war der erste Anbieter, der einen IVD-Test für A β_{1-40} entwickelt und damit den Weg hin zu einer verlässlicheren Messung von A β geebnet hat.

Außer des Amyloid-Quotienten werden heterologe Tau/A β_{1-42} -Quotienten angewendet. Allerdings wird der A β_{1-42} /A β_{1-40} -Quotient inzwischen in allen nennenswerten Leitlinien empfohlen und ist heterologen Quotienten vorzuziehen, da der präanalytische Einfluss bei A β größer ist als bei den Tau-Proteinen. Im Gegensatz zum A β_{1-42} /A β_{1-40} -Quotienten, der die Normierung von Amyloid-Spiegeln ermöglicht, können die anderen Tau/A β_{1-42} -Quotienten eher als Interpretationswerkzeuge betrachtet werden, die einen Vergleich verschiedener Biomarker-Werte ermöglichen. A β_{1-42} und Tau-Spezies sind unterschiedlichen Ursprungs, haben verschiedene chemisch-physikalische Eigenschaften und spiegeln unterschiedliche Pathophysiologien wider. Hieraus ergeben sich mehrere Probleme im Zusammenhang mit der Präanalytik und der Interpretation der Quotienten. Bei Tau/A β_{1-42} -Quotienten werden keine abweichenden präanalytischen Effekte normiert, wodurch das Risiko einer Fehldiagnose besteht. Der Einsatz des Quotienten Tau/A β_{1-42} ist nur im eindeutig definierten und zentralisierten Rahmen praktikabel, nicht aber im Routine-Kontext, in dem Proben vom Ort der Probennahme an das Analyselabor versendet werden. Es wird empfohlen, die Proben für eine spätere Verwendung zu aliquotieren und die Anzahl der Einfrier-/ Auftauzyklen zu begrenzen, da die vom IVD-Hersteller empfohlenen Cut-offs andernfalls nicht mehr gültig sind. Hämolytische Proben sind zu verwerfen.

Dank der intensiven Arbeit der Alzheimer's Association in Kooperation mit wichtigen Meinungsbildern und Diagnostikunternehmen wie EUROIMMUN konnte vor Kurzem die erste offizielle Leitlinie für die Gewinnung und Lagerung von Liquorproben veröffentlicht werden (Hansson et al. 2021).

TEST

Vor der erfolgreichen Durchführung der Analyse von Alzheimer-Biomarkern im klinischen Routine-Kontext wurde die Verlässlichkeit der Messungen stark davon beeinträchtigt, dass keine robusten Tests verfügbar waren. Die Firma EUROIMMUN arbeitete bei der Entwicklung ihrer Tests eng mit Fachleuten von ADx NeuroSciences (Gent, Belgien) – Vorreitern bei der Forschung und Entwicklung im Bereich Alzheimer-Biomarker – zusammen. Bei der Entwicklung der Testprototypen wurde durch die sorgfältige Auswahl von besonders geeigneten und umfassend charakterisierten monoklonalen Antikörpern besonders auf die Robustheit der Tests geachtet. Jeder der kolorimetrischen ELISA quantifiziert den Zielanalyten mit sehr hoher Selektivität (keine Interferenzen durch andere Proteine, die im Liquor vorhanden sein können), Spezifität (es wird nur eine Protein-Isoform gemessen), Präzision (nach Schulung des Laborpersonals tritt nur wenig Variabilität auf) und Genauigkeit (harmonisiert mit dem zertifizierten Referenzmaterial, sofern vorhanden). Schließlich wurden die Prototyp-Immunassays in der Produktion zu finalen Tests für die In-vitro-Diagnostik weiterentwickelt, was unter anderem das Upscaling der Reagenzienproduktion, die Feststellung ihrer chargenübergreifenden Konsistenz, die Optimierung für eine Langzeitstabilität und die Qualitätssicherung umfasste. Durch die anschließende analytische Validierung auf entsprechenden Automatisierungsplattformen wurde für eine Reduzierung der Abweichungen zwischen Laboren gesorgt.

Eine Limitierung der Alzheimer-Biomarker-Analyse ergibt sich durch das Fehlen allgemein verfügbarer und verbindlicher Referenzmaterialien für Hersteller. Ein technologie- und herstellerübergreifender Vergleich von Biomarkerkonzentrationen und die Etablierung universeller Cut-offs sind dadurch nicht möglich. Dennoch wurde in den letzten Jahren weiterhin engagiert daran gearbeitet, zertifizierte Referenzmaterialien (*certified reference materials*, CRM) für einzelne Biomarker zu etablieren. EUROIMMUN setzte sich durch Teilnahme an einer Arbeitsgruppe der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) und an der Laboratory Medicine Working Group for CSF proteins (WG-CSF) sowie durch eine enge Zusammenarbeit mit dem Alzheimer's Association Global Biomarker Standardization Consortium (GBSC) aktiv für eine internationale Harmonisierung der Testergebnisse von A β_{1-42} im Liquor ein (Kuhlman et al. 2017). Durch die Entwicklung von CRM mit standardisierten Konzentrationen, die durch Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS) definiert wurden (Leinenbach et al. 2014, Korecka et al. 2014), wurde inzwischen eine Harmonisierung von A β_{1-42} -Tests erreicht. An der Entwicklung von CRM für die übrigen Alzheimer-Biomarker wird derzeit gearbeitet.

LABOR

Eine gute Schulung des Laborpersonals gehört zu den wichtigsten Faktoren, um eine erfolgreiche Testdurchführung zu gewährleisten, da Fehler in der Testabarbeitung häufig auf menschliches Versagen zurückgeführt werden können. Durch die Automatisierung der ELISA-Abarbeitung (Gille et al. 2018, Chiasserin et al. 2018) oder die Verwendung voll-automatischer Random-Access-Systeme kann die Testpräzision verbessert werden, da das Risiko von menschlichem Versagen während der Analyse verringert wird.

Um die Qualität ihrer Analysen darüber hinaus zu verbessern, müssen Labore interne und externe Qualitätskontrollen durchführen. Kommerziell verfügbare Tests enthalten üblicherweise Testlaufvalidierungsproben und Proficiency Panels für die interne Qualitätskontrolle. Darüber hinaus können Labore ihre Leistung durch eine aktive Teilnahme an externen Ringversuchen zur Qualitätssicherung (*external quality assurance schemes*, EQAS) wie dem Alzheimer's Association Quality Control Program überwachen, das bereits 2009 eingerichtet wurde und an dem sich inzwischen 115 Labore aus 26 Ländern beteiligen (Mattsson et al. 2013, Lewczuk et al. 2018).

SCHLUSSFOLGERUNG

Sobald eine Person selbst oder ihre Familienmitglieder die ersten Anzeichen von Gedächtnisdefiziten feststellen, ist es von zentraler Bedeutung, frühzeitig einen Neurologen aufzusuchen. Ein Spezialist kann dabei helfen, die Ursache der Symptome zu ermitteln, und eine genaue Diagnose stellen. Die richtige Diagnose ist grundlegend für den Umgang mit der Krankheit und der Ausgangspunkt für eine bessere Lebensplanung und die Überwachung des Symptomverlaufs. Dies kann Aufschluss darüber geben, ob die auftretenden Symptome tatsächlich durch die Alzheimer-Krankheit verursacht werden oder ob es sich um eine andere Erkrankung handelt, die vielleicht sogar behandelbar ist. Die richtige Diagnose ermöglicht zudem die Wahl der richtigen Medikation, um das Voranschreiten der kognitiven Beeinträchtigung zumindest für einige Jahre zu verlangsamen.

LITERATUR

Alzheimer's Association. **2021 Alzheimer's Disease Facts and Figures**. *Alzheimers Dement* 17(3):327-406 (2021). <https://doi.org/10.1002/alz.12328>

Babapour Mofrad R, et al. **Lumbar puncture in patients with neurologic conditions**. *Alzheimers Dement (Amst)* 8(1):108-110 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.04.008>

Babapour Mofrad R, et al. **Cerebrospinal fluid collection: An informative animation video for patients and caregivers**. *Alzheimers Dement (Amst)* 11(1):435-438 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.04.005>

Chiasserini D, et al. **Performance Evaluation of an Automated ELISA System for Alzheimer's Disease Detection in Clinical Routine**. *J Alzheimers Dis* 54(1):55-67 (2016). <https://doi.org/10.3233/JAD-160298>

Doecke JD, et al. **Concordance Between Cerebrospinal Fluid Biomarkers with Alzheimer's Disease Pathology Between Three Independent Assay Platforms**. *J Alzheimers Dis* 61(1):169-183 (2018). <https://doi.org/10.3233/JAD-170128>

Dubois B, et al. **Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria**. *Alzheimers Dement* 12(3):292-323 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>

Duits FH, et al. **Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study**. *Alzheimers Dement* 12(2):154-163 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.08.003>

Gille B, et al. **Automation on an Open-Access Platform of Alzheimer's Disease Biomarker Immunoassays**. *SLAS Technol* 23(2):188-197 (2018). <https://doi.org/10.1177/2472630317750378>

Hansson O, et al. **The Alzheimer's Association international guidelines for handling of cerebrospinal fluid for routine clinical measurements of amyloid β and tau**. *Alzheimers Dement* 17(9):1575-1582 (2021). <https://doi.org/10.1002/alz.12316>

Jack Jr CR, et al. **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease**. *Alzheimers Dement* 14(4):535-562 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

Jack Jr CR, et al. **Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease**. *Alzheimers Dement* 7(3):257-62 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>

Janelidze S, et al. **CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease**. *Ann Clin Transl Neurol* 3(3):154-65 (2016). <https://doi.org/10.1002/acn3.274>

Korecka M, et al. **Qualification of a surrogate matrix-based absolute quantification method for amyloid- β in human cerebrospinal fluid using 2D UPLC-tandem mass spectrometry.** J Alzheimers Dis 41(2):441-51 (2014). <https://doi.org/10.3233/JAD-132489>

Kuhlmann J, et al. **CSF A β (1-42) – an excellent but complicated Alzheimer’s biomarker – a route to standardisation.** Clin Chim Acta 467:27-33 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.014>

Leinenbach A, et al. **Mass spectrometry-based candidate reference measurement procedure for quantification of amyloid- β in cerebrospinal fluid.** Clin Chem 60(7):987-94 (2014). <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.220392>

Lewczuk P, et al. **Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.** World J Biol Psychiatry 19(4):244-328 (2018). <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1375556>

Mattsson N, et al. **CSF biomarker variability in the Alzheimer’s Association quality control program.** Alzheimers Dement 9(3):251-61 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.010>

McKhann G, et al. **Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease.** Neurology 34(7):939-44 (1984). <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>

Palmqvist S, et al. **Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer’s disease.** EMBO Mol Med 11(12):e11170 (2019). <https://doi.org/10.15252/emmm.201911170>

Scheltens P, et al. **How golden is the gold standard of neuropathology in dementia?** Alzheimers Dement 7(4):486-9 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.04.011>

Vanderstichele HM, et al. **Recommendations for cerebrospinal fluid collection for the analysis by ELISA of neurogranin trunc P75, α -synuclein, and total tau in combination with A β (1-42)/A β (1-40).** Alzheimers Res Ther 9(1):40 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0265-7>

Vanderstichele HM, et al. **Optimized Standard Operating Procedures for the Analysis of Cerebrospinal Fluid A β 42 and the Ratios of A β Isoforms Using Low Protein Binding Tubes.** J Alzheimers Dis 53(3):1121-32 (2016). <https://doi.org/10.3233/JAD-160286>

Zanetti O, et al. **Life expectancy in Alzheimer’s disease (AD).** Arch Gerontol Geriatr 49(1):237-43 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.09.035>

In Zusammenarbeit mit

EUROIMMUN

