



Prof. Dr. Christoph Laske, PD Dr. Thomas Leyhe,
Dr. Niklas Köhler, Dr. Brigitte Schreitmüller, Elke Stransky

Hintergründe und Ziele

Biomarker sind charakteristische Stoffe wie z.B. Neurotrophine, Cytokine, Enzyme oder Hormone, die objektiv gemessen werden können und Hinweise auf einen normalen oder krankhaften veränderten biologischen Prozess im Körper geben. In der Diagnostik gewinnen Biomarker mehr und mehr an Bedeutung, weil sie eine schwierige Diagnose absichern können oder diese sogar erst ermöglichen. Die Forschungsgruppe Neurochemische Biomarker befasst sich mit der Entwicklung genauer und zuverlässiger Bioassays, welche die Bestimmung relevanter Proteine aus dem peripheren Blut gestatten. Erste Ergebnisse weisen auf die Möglichkeit hin, in den nächsten Jahren effektive Biomarker aus Serum oder Plasma für die Früh- und Differential-Diagnostik der Alzheimer-Demenz zu etablieren.

Prof. Dr. Christoph Laske

Identifizierung von blut-basierten Biomarkern zur Klassifizierung, Differenzierung und Prognostik von neurodegenerativen Erkrankungen.

Beispiel 1: Bluttest zur Alzheimer-Diagnose

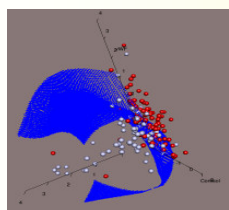


Abbildung 1

Laske, C., Leyhe, T., Stransky, E., Hoffmann, N., Fallgatter, A. J., Ditzsch, J. (2011). Identification of a blood-based biomarker panel for classification of Alzheimer's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Apr 2011, 1-9.

Die Abbildung 1 zeigt die Entscheidungsoberfläche (blau) einer computer-gestützten Daten-Analyse (Verwendung einer sog. „Support Vector Machine“ (SVM)) zur Klassifizierung von Alzheimer-Patienten (rote Punkte) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (weiße Punkte) mittels dreier im Blut gemessener Biomarker (Kortisol, von Willebrand factor [vWF] und oxidierte LDL-Antikörper [OLAB]).
-> Diese wenig invasive und kostengünstige Methodik erlaubt die korrekte Klassifizierung von individuellen Alzheimer-Patienten mit einer Testgenauigkeit von über 80% und könnte sich daher zum Screening von Alzheimer-Patienten eignen.

Beispiel 2: Blutuntersuchung zur Prognostik von Alzheimer-Demenz

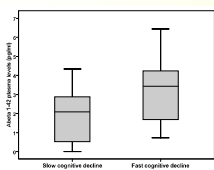


Abbildung 2

Laske, C., Sopova, K., Gkotsis, C., Eschweiler, G. W., Straten, G., Gawaz, M., Leyhe, T., Stellos, K. (2010). Amyloid- β Peptides in Plasma and Cognitive Decline After 1 Year Follow-Up in Alzheimer's Disease Patients. *Journal of Alzheimers Disease*, 21(4), 1263-1269.

Die Abbildung 2 zeigt, dass Alzheimer-Patienten mit rascher Gedächtnis-Verschlechterung signifikant höhere Plasma-Spiegel von Beta-Amyloid 1-42 ($A\beta$ 1-42) aufweisen im Vergleich zu Alzheimer-Patienten mit langsamer Gedächtnis-Verschlechterung. Dabei erweisen sich die $A\beta$ 1-42-Plasma-Spiegel als signifikanter unabhängiger Prädiktor für das Ausmaß der Gedächtnis-Verschlechterung.
-> Demzufolge könnten sich die Plasma-Spiegel von $A\beta$ 1-42 als prognostischer Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsprogression der Alzheimer-Demenz eignen.

PD Dr. Thomas Leyhe

Untersuchungen zum Einfluß von Arzneimitteln auf Neurotrophine und hämatopoetische Wachstumsfaktoren bei Patienten mit Alzheimerscher Erkrankung

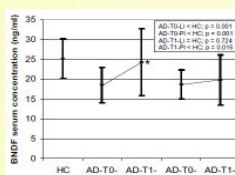


Abbildung 1

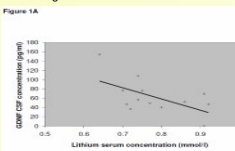


Figure 1A

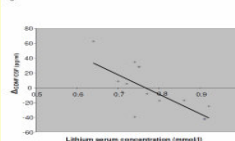


Abbildung 2

Leyhe, T., Eschweiler, G. W., Stransky, E., Gasser, T., Annas, P., Basun, H., Laske, C. (2009). Increase of BDNF serum concentration in lithium treated patients with early Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 16(3), 649-656.
Straten, G., Saur, R., Laske, C., Gasser, T., Annas, P., Basun, H., Leyhe, T. Influence of lithium treatment on GDNF serum and sCF concentrations in patients with early Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, *angemeldet*.
Leyhe, T., Stransky, E., Eschweiler, G. W., Buchkremer, G., Laske, C. (2008). Increase of BDNF serum concentration during donepezil treatment of patients with early Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258(2), 124-128.
Leyhe, T., Hoffmann, N., Stransky, E., Laske, C. (2009). Increase of SCF plasma concentration during donepezil treatment of patients with early Alzheimer's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(10), 1319-1326.

Ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe sind Untersuchungen zum Einfluß von Arzneimitteln auf Neurotrophine und hämatopoetische Wachstumsfaktoren bei Patienten mit Alzheimerscher Erkrankung.
Es konnte gezeigt werden, dass eine Lithiumbehandlung verminderte Spiegel von brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Abbildung. 1) bei Patienten mit Alzheimerscher Erkrankung normalisiert und auch die Spiegel von glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) beeinflusst (Abbildung. 2).
Auch konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit dem Antidementivum Donepezil die Serumspiegel von stem cell factor (SCF) (Abbildung. 3) und BDNF (Abbildung. 4) bei Patienten mit beginnender Alzheimerscher Erkrankung erhöht.

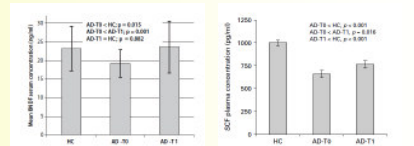


Abbildung 3

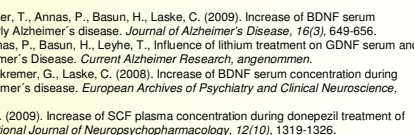


Abbildung 4

Dr. Niklas Köhler, Dr. Elke Richartz-Salzburger,
Inna Begar, Ingrid Seiwert, Katharina Ruf

α -Synuclein als Biomarker bei neurodegenerativen Erkrankungen

α -Synuclein spielt bei neurodegenerativen Erkrankungen eine entscheidende Rolle (vgl. Tabelle). Insbesondere bei den Synucleinopathien wird α -Synuclein im Nervensystem als Amyloid in Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten abgelagert. Auch beim Morbus Alzheimer, der zwar den Tauopathien zugeordnet wird, finden sich in über 60% der Fälle α -Synuclein Aggregate in Nervenzellkörpern und an Synapsen. Interessanterweise ist α -Synuclein auch extrazellulär in Blutplasma und Liquor nachweisbar, weshalb dieses Protein ein guter Kandidat für die Entwicklung eines Biomarkers ist.

Synucleinopathien	Tauopathien
Morbus Parkinson	Morbus Alzheimer
Parkinson Demenz	Frontotemporale Lobärdegenerationen
Lewy-Körperchen Demenz	Progressive supranukleäre Paralyse
Multiple Systematrophien	Corticobasale Degeneration

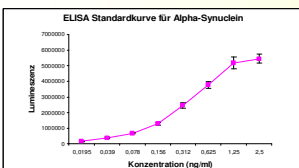


Abbildung 1

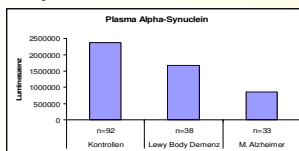


Abbildung 2

Es gibt klare Hinweise, dass erhöhte α -Synuclein Konzentrationen die Entstehung von Synucleinopathien begünstigen können. Bisher veröffentlichte Untersuchungen von α -Synuclein in Blut und Liquor sind jedoch aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse problematisch.
Ergebnisse und Fazit: In unserem Labor gelang die Entwicklung sensibler und spezifischer ELISAs zur zuverlässigen Bestimmung von α -Synuclein in Blut und Liquor (vgl. Abb. 1).
Wir beobachteten unterschiedliche α -Synuclein Konzentrationen im Blut von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen (vgl. Abb. 2).
 α -Synuclein ist somit ein potentieller Biomarker, der den zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozess widerspiegeln könnte. Umfassende Untersuchungen mit weiteren Patientengruppen sind geplant.

Dr. Brigitte Schreitmüller

Untersuchung blutbasierter Biomarker zur Differenzierung zwischen Alzheimer-Demenz und Depression.

Zu den Krankheitsbildern, die im psychiatrischen Bereich bei älteren Menschen am häufigsten auftreten gehören u.a. dementielle Erkrankungen sowie Erkrankungen aus dem Formenkreis der depressiven Störungen.
Symptome wie Passivität, emotionaler Rückzug und Stimmungsschwankungen können sowohl im Rahmen einer beginnenden Demenz als auch infolge einer depressiven Störung auftreten. Zur Differentialdiagnose können bisher unter anderem die in der folgenden Tabelle aufgeführten Punkte herangezogen werden.

Alzheimer / Demenz	Depression
Der Patient sucht erst spät Hilfe, zumeist sind bereits massive kognitive Einschränkungen vorhanden	Der Patient sucht früh ärztliche Hilfe
Der Patient hat keine Einsicht in seine Krankheit. Er klagt nicht und versucht, seine Einschränkungen zu verstecken	Der Betroffene nimmt die Störung sehr stark wahr, und kann seine Defizite detailliert benennen
Zunehmende Störung des Kurz- später auch des Langzeitgedächtnisses, Orientierungsstörungen, zunehmende Probleme bei der Bewältigung des Alltags	Allgemeine Leistungsschwäche, verminderter Antrieb, verlangsamtes Denken, depressive Stimmung
Langsamer Beginn, erste Zeichen meist länger als ein Jahr zurückliegend, schleichende Verschlechterung	Die Störungen nehmen rasch, meist innerhalb weniger Wochen zu, Es lässt sich häufig ein fester Zeitpunkt als Beginn der Problematik ausmachen.
Die Störungen bilden sich nicht zurück sondern verschlechtern sich	Die Störungen verschwinden nach der Besserung der Depression

Der therapeutische Ansatz dieser beiden Krankheitsbilder ist grundlegend verschieden, deshalb ist eine möglichst frühzeitige Differenzierung von großem Interesse. Eine depressive Störung kann durch ein Antidepressivum gut und wirkungsvoll behandelt werden. Wird eine beginnende dementielle Entwicklung vom Alzheimer Typ jedoch als depressive Störung erkannt, so kann die anticholinerge Wirkung des Antidepressivums das Krankheitsbild deutlich verschlechtern. Im Rahmen eines Forschungsprojektes beschäftigt sich die Arbeitsgruppe neurochemische Biomarker derzeit mit der Analyse von Markerproteinen wie z.B. BDNF; EGF; Angiopoetin 1; VEGF und CRP im Blut, die eine Differenzierung der Erkrankungen zu einem möglichst frühen Zeitpunkt ermöglichen sollen.