

# Demenzen: pathogenetische Grundlagen, biochemische Diagnostik sowie reversible Demenzsyndrome

Uta Heinemann und Inga Zerr

## Zusammenfassung

Demenz ist ein zunehmend häufiges Krankheitsbild, das mit kognitiven Defiziten einhergeht. Die Ursachen einer Demenz können vielfältig sein. Die häufigste zugrunde liegende Erkrankung ist die Alzheimer-Demenz mit einem Anteil von etwa 60%. Ursächlich werden die Ablagerung seniler Plaques (vorwiegend aus  $\beta$ -Amyloid1-42) und die Bildung neurofibrillärer Bündel aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein angenommen. Eine weitere häufige Ursache einer Demenz sind vaskuläre Läsionen in Form von strategischen Schlaganfällen oder einer Mikroangiopathie. Weitere neurodegenerative Erkrankungen, die mit einer Demenz einhergehen, sind die Demenz mit Lewy-Körperchen (eosinophile Einschlusskörperchen) und frontotemporale Demenz (Tauopathie). Daneben sind aber auch reversible Erkrankungen in bis zu 30% innerhalb der rasch progredienten Demenzen bekannt, die eine Demenz verursachen können. Dazu zählen neben anderen autoimmune Erkrankungen (cerebrale Vaskulitis, Hashimoto-Encephalopathie) und Liquorzirkulationsstörungen, die in einem Normaldruckhydrozephalus resultieren.

Ein wichtiger Aspekt zum pathogenetischen Verständnis, aber auch der Diagnostik dieser verschiedenen Krankheitsbilder bildet die Liquordiagnostik. Etablierte Demenzmarker sind  $\beta$ -Amyloid, Tau-Protein, 14-3-3, S100B und die neuronenspezifische Enolase. Einige dieser Marker spiegeln pathogenetische Prozesse wider. Trotzdem ist die Wertigkeit dieser Marker in der Diagnostik bislang begrenzt. Die Entwicklung neuer Marker basierend auf dem besseren Verständnis molekularer Vorgänge bei diesen Erkrankungen ist deswegen ein wichtiges Ziel. Potentielle neue Biomarker könnten aus der Gruppe der Transthyretine, Neurofilamente oder Laminine generiert werden. Dieser Artikel fasst das aktuelle Wissen wichtiger dementieller Krankheitsbilder zusammen und gibt einen Ausblick auf neue diagnostische und therapeutische Ansätze.

## Abstract

**Dementia: pathophysiological basis, biochemical diagnostic and reversible syndromes.** Dementia is a clinical syndrome of cognitive decline with an increasing number of patients. There are many varying underlying diseases. The most frequent disorders is dementia of Alzheimer's type with about 60%. Accumulation of senile plaques (mainly composed of  $\beta$ -Amyloid1-42) and formation of neurofibrillary tangles of hyperphosphorylated tau protein are assumed to be the causative features. Another frequent reason for dementia is vascular lesion as strategic ischemia or microangiopathy. Further neurodegenerative disorders associated with dementia are dementia with Lewy bodies (eosinophilic inclusion bodies) and frontotemporal dementia (taupathy). Additionally, reversible syndromes can cause dementia in up to 30% within the rapidly progressive dementia group. These include besides others autoimmune disorders (such as cerebral vasculitis, Hashimoto encephalopathy) and disturbances of CSF circulation (normal pressure hydrocephalus).

CSF parameters are important features to understand pathophysiology of these disorders, but also for their diagnosis. Already established diagnostic dementia markers are  $\beta$ -Amyloid, Tau-Protein, 14-3-3, S100B and neuron specific enolase. Some of these markers reflect pathological procedures. Nevertheless, their value for diagnosis is limited. Therefore, evaluation of new markers based on molecular pathophysiology is an important aim. Potentially new biomarkers may be developed from the groups of transthyretin, neurofilaments and laminins. The article summarizes current knowledge of molecular processes of dementia disorders and discusses perspectives for new diagnostic and therapeutic aspects.

**Key words:** dementia, Alzheimer's dementia, CSF, tau,  $\beta$ -Amyloid, reversible dementia

## Einleitung

Der Begriff der Demenz umfasst eine während des Lebens infolge von Hirnerkrankungen entstandene Minderung der Intelligenz, des Gedächtnisses, der Urteilskraft und der Auffassungsgabe. Dabei sind folgende Parameter betroffen: Urteilsschwäche (Reduktion von Auffassungs- und Kritikvermögen), Störung des logischen Denkens und der Fähigkeit zur Kombination, Unfähigkeit, Sinnzusammenhänge zu erfassen, Ausfälle von Merkfähigkeit und Gedächtnis- und Orientierungsstörungen bezüglich Zeit, Ort und eigener Person. Bei einigen Demenzformen wie der frontotemporalen Demenz kommt es daneben zu Persönlichkeitsveränderungen, bei nahezu allen treten weitere Störungen höherer kortikaler Funktionen wie z.B. der Objekterkennung (Agnosie), Sprachstörungen (Aphasie) und ein gestörtes Handlungskonzept (Apraxie) auf. Der weitreichende neurologisch-psychiatrische Symptomenkomplex führt zur erheblichen Beeinträchtigung der kognitiven und sozialen Fähigkeiten.

Die häufigste Ursache einer Demenz ist die Demenz vom Alzheimer-Typ (AD; etwa 60% aller Demenzen), gefolgt von vaskulären Demenzen (VD; etwa 15%) und der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB; ebenfalls etwa 15%) (Abbildung 1a). Unter Demenzen mit besonders schnellem Verlauf ist die Heterogenität deutlich größer, und der Anteil potentiell reversibler Erkrankungen nimmt zu (Abbildung 1b).

Das Wissen über Pathogenese neurodegenerativer dementieller Erkrankungen wurde in den letzten Jahren erheblich erweitert. Dennoch stehen für die meisten Demenzerkrankungen keine Tests zur Verfügung, die eine definitive Diagnose zu Lebzeiten ermöglichen. Präklinische Tests, auch solche, die eine prognostische Aussage über die Erkrankung ermöglichen, fehlen. Die Frage der frühen Diagnose der Erkrankung ist jedoch eng mit den potentiellen Therapien verknüpft. Zum einen sind die Erfolgsaussichten auf eine Behandlung umso besser, je früher eine Erkrankung erkannt wird, zum anderen ist eine frühe Abgrenzung zu anderen Demenzformen notwendig, um in Zukunft differenzierte therapeutische Strategien einsetzen zu können. Derzeit beruht die klinische Diagnose auf den klinischen Kriterien. Die Bildgebung schließt bestimmte strukturelle Läsionen des Gehirns oder eine cerebrale Raumforderung aus, wird jedoch mit der Verbesserung der kernspintomographischen Verfahren und der funktionellen Untersuchungen immer wichtiger, um eine klinische Diagnose sowohl bei neurodegenerativen als auch bei



**Tab. 1: Liquorwerte der etablierten Demenzmarker bei den häufigsten Demenzerkrankungen**

	AD	NPH	LBD	CJK
TTR	□	□	□	□
Tau	□	□	□	□□□
Aβ <sub>1-42</sub>	□	□	□	□
14-3-3	□	□	□	□□□

reversiblen Demenzen zu ermöglichen. In den letzten Jahren wird zunehmend auch an biochemischen Markern im Liquor und Blut gearbeitet. Bisher sind diese jedoch nur bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung fester Bestandteil der diagnostischen Kriterien. Da die modernen Konzepte zur biochemischen Diagnostik davon ausgehen, dass die Liquorproteinzusammensetzung pathologische Prozesse im zentralen Nervensystem widerspiegelt, kommt der Liquoruntersuchung bei neurodegenerativen Demenzen eine besondere Bedeutung zu.

In der Demenzdiagnostik spielt die Untersuchung hirnspezifischer Proteine im Liquor eine zunehmende Rolle. Als etablierte Surrogatmarker gelten β-Amyloid1-42, Tau-Protein

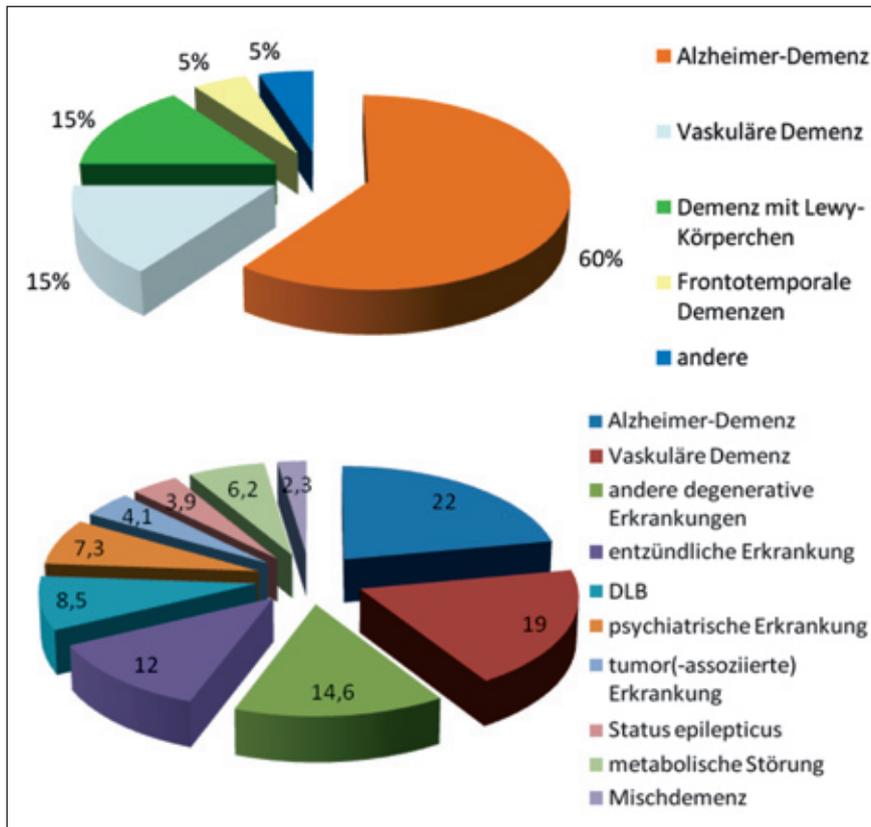
mit den phosphorylierten Unterformen, die γ-Enolase (neuron specific enolase, NSE), S100b und 14-3-3 (Tabelle 1).

**Demenz vom Alzheimer-Typ (AD)**

1906 wurde zum ersten Mal von Alois Alzheimer ausführlich die Symptomatik und Pathologie seiner Patientin Auguste D. berichtet (Abbildung 2). 1911 wurde der Begriff „Alzheimer-Demenz“ durch Emil Kraepelin erstmals in einem Lehrbuch angewandt und stand für viele Jahre für die präsenile Demenzform. Erst in den späteren Jahren wurde der Begriff „Alzheimer-Demenz“ auch auf senile Manifestationsformen der primär degenerativen Demenzen mit ähnlichen neu-

ropathologischen Veränderungen ausgedehnt. Die Alzheimer-Demenz ist durch einen mehrjährigen Krankheitsverlauf (im Mittel etwa 7 Jahre) und kontinuierlich fortschreitende kognitive Störungen gekennzeichnet. Der charakteristische Krankheitsverlauf kann in mehrere Stadien unterteilt werden. Es werden im Wesentlichen Störungen des Gedächtnisses, des Denk- und Urteilsvermögens und der Orientierung beobachtet. Durch gute Kompensationsmöglichkeiten der Betroffenen wird die Krankheit oft erst im mittleren Stadium erkannt. Im frühen Krankheitsstadium kann das Erinnerungsvermögen für kurz zurückliegende Ereignisse gestört sein, neue Informationen werden schlecht behalten. Die Meinungsbildung ist wenig differenziert, das Abstraktionsvermögen ist eingeschränkt, Fähigkeiten zum Abwägen von Vor- und Nachteilen sind eingeschränkt. Die Orientierung kann in fremder Umgebung gestört sein, geometrische und dreidimensionale Verhältnisse werden schlechter erfasst. Weiterhin kann der Wortschatz reduziert sein und eine depressive Verstimmung kann auftreten. Im mittleren Krankheitsstadium werden ausgeprägte Störungen des Kurzzeitgedächtnisses beobachtet, auch Erinnerungen an frühe Lebensereignisse sind vermindert. Das Denk- und Urteilsvermögen ist dahingehend gestört, dass auch einfache Zusammenhänge nicht mehr erkannt werden. Die Orientierung kann auch in der eigenen Umgebung aufgehoben sein, die eigene Wohnung und Angehörige werden verkannt. Das Sprachverständnis ist gestört, Unruhezustände treten auf, psychotische Zustände, aggressives Verhalten, Depressionen, z.T. Inkontinenz. Im späten Krankheitsstadium ist das Gedächtnis schwer gestört, Abstraktions- und Urteilsfähigkeit sind komplett aufgehoben, die Betroffenen können unter schweren Unruhezuständen leiden und aggressives Verhalten entwickeln. Im späteren Krankheitsverlauf können auch neurologische Ausfälle mit einer resultierenden Gang- oder Koordinationsstörung sowie eine erhöhter Muskeltonus hinzutreten. Bei rasch progredienten Verlaufsformen der AD dagegen treten diese assoziierten Symptome bereits früher im Krankheitsverlauf auf und erschweren somit die zuverlässige Abgrenzung gegen andere Erkrankungen (Tabelle 2).

Das Gehirn der Erkrankten ist durch eine erhebliche Atrophie der kortikalen Strukturen und der Hippokampusformation gekennzeichnet. Histologisch kommt insbesondere zwei Veränderungen eine Bedeutung zu: senilen (neuritischen) Plaques und neurofibrillären Bündeln. Die senilen oder neuritischen Plaques sind die häufigste Läsion, die man bei AD findet. Diese Strukturen liegen extrazellulär und sind ca. 50-200µm groß. Sie bestehen



**Abb. 1a: Ätiologie degenerativer Demenzen (nach Gearing et al, Neurology 1995). 1b: Ätiologie rasch progredienter Demenzen mit einem höheren Anteil potentiell reversibler Demenzen, und weiterhin am häufigsten Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz**

aus einem Amyloid-Kern, der von einem Kranz aus axonalen und dendritischen Fortsätzen, Amyloidfibrillen und aktivierten Mikrogliazellen umgeben ist (Abbildung 3). Der Kern enthält eine amyloid-ähnliche Substanz, die heute als A $\beta$ -Protein bezeichnet wird. Es handelt sich hierbei um aggregierte, 40-43 Aminosäure lange Peptide. Diese entstehen durch proteolytische Spaltung des membranständigen Vorläuferproteins (amyloid precursor protein, APP) durch  $\beta$ - und  $\gamma$ -Secretasen. Durch unterschiedliche Schnittstellen entstehen unterschiedlich lange Fragmente, z.B.  $\beta$ -Amyloid 1-40, 1-37 usw. Jedoch weist 1-42 die höchste Neigung zur Aggregation in Plaques auf und scheint damit am wichtigsten für die Pathogenese zu sein.

Daneben kommt es zur Bildung von intrazellulären neurofibrillären Bündeln (NFT), die aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein bestehen (Abbildung 4). Bei AD treten sie im gesamten Neokortex, im Nucleus basalis Meynert, Thalamus, Corpora mammillaria auf. Neurofibrilläre Bündel sind neuronale Einschlüsse, die aus abnormen zytoskeletalen Elementen bestehen. Elektronenmikroskopisch konnte demonstriert werden, dass sie gepaarte helikale Filamente enthalten, die ihrerseits aus zwei umeinander gewundenen Elementen bestehen. Das Tau-Protein bindet physiologischerweise an die Mikrotubuli des Cytoskelett und ist somit für die Zellstabilität und den axonalen Transport wichtig. Bei der AD kommt es zur Bildung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, was zu einer gestörten Bindung an Mikrotubuli führt. Tau-Protein ist an etwa 21 Stellen phosphoryliert, was seine physiologischen Funktionen modifiziert. Eingang in die Diagnostik hat die Messung des am Threonin 181 phospho-Tau gefunden.

Biochemisch korrespondieren die Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz mit einem schweren Untergang der cholinergen Neurone. Im zentralen Nervensystem sind im Wesentlichen zwei cholinerge Systeme bekannt, das eine entspringt im basalen Vorderhirn, das andere im Hirnstamm. Das aus dem Nucleus basalis Meynert entspringende System trägt Projektionen zu allen kortikalen Regionen, zum Hippocampus und zur Amygdala. Das zweite entspringt im Hirnstamm und innerviert den Thalamus und andere Hirnstammregionen. Acetylcholin ist ein wichtiger Neurotransmitter im Nervensystem und die Degeneration des cholinergen Systems hat schwere Folgen. In therapeutischen Ansätzen wird versucht, dem relativen Acetylcholinmangel durch Acetylcholinesterasehemmer entgegenzuwirken. Jedoch wurde damit bislang nur eine kurzzeitige Stabilisierung und nur geringfügige Verbesserung der Symptomatik erreicht.

Die Rolle der Genetik bei der Entstehung der AD ist nicht abschliessend geklärt. Derzeit sind drei Gene mit pathogenen Mutationen bekannt (APP auf Chromosom 21, Presenilin1 auf Chromosom 14 und Presenilin 2 auf Chromosom 1). APP ist das Vorläuferprotein des  $\beta$ -Amyloids. Presenilin 1 und 2 spielen bei der Funktion der  $\gamma$ -Secretase eine Rolle, die APP (auch zu  $\beta$ -Amyloid) spalten. Somit besagt die heutige Vorstellung zur Entstehungsursache der genetischen AD, dass die Mutationen in allen drei Genen auf verschiedenen Wegen zu einer vermehrten Produktion des pathologischen  $\beta$ -Amyloids und der vermehrten Bildung seniler Plaques führen. Passend dazu besteht bei Patienten mit Trisomie 21, bei denen das Chromosom 21 in dreifacher statt zweifacher Ausfertigung vorliegt, ein erhöhtes Risiko, an einer AD zu erkranken. Daneben wurde der ApoE-Polymorphismus auf Chromosom 19 als Risikofaktor beschrieben. ApoE vermittelt die Bindung und zelluläre Aufnahme von Lipoproteinen. Dieses Gen kann in den Ausprägungen 2, 3 oder 4 vorliegen, wobei etwa 2/3 der Normalbevölkerung den ApoE-Typ3 aufweisen. ApoE4 ist



Abb. 2: Alois Alzheimer und seine Patientin Auguste D.

dagegen ein dosisabhängiger Risikofaktor für AD (beim Vorliegen des ApoE4/4 Genotyps höheres Risiko als beim Vorliegen des ApoE3/4).

Neue bildgebende Verfahren sind in der Lage,  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen in vivo nachzuweisen. Dabei wird eine Positronenemissionstomographie mit Pittsburgh-Compound-B (PIB), einem Thioflavin-Derivat, durchge-

FIND YOUR LAB SUPPLIES & ACCESSORIES @  
WWW.WPI-EUROPE.COM

WPI

**KWIK-CAST**

**KWIK-SIL / KWIK-CAST**

- LOW TOXICITY 5-MINUTE ADHESIVES FOR LIVE TISSUES
- EXCELLENT MOISTURE RESISTANCE
- CURES AT ROOM TEMPERATURE

**SILICONE ADHESIVES**

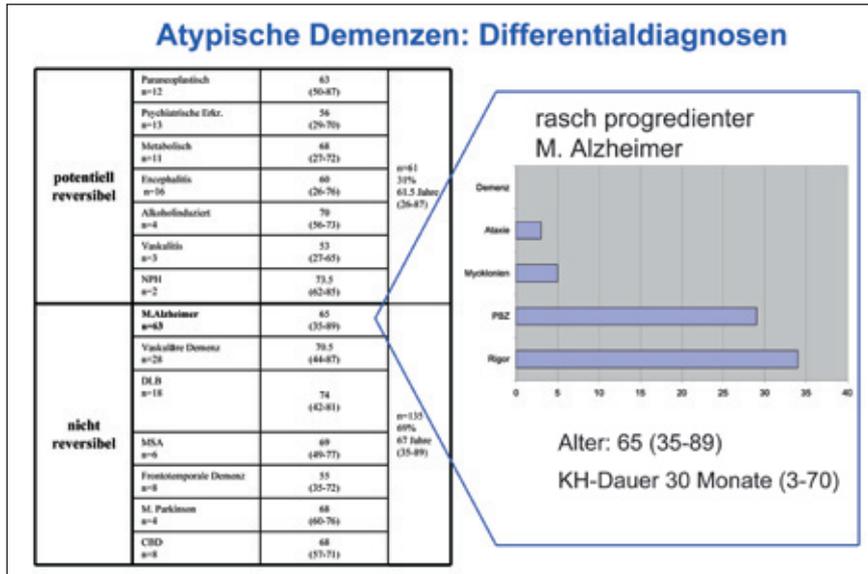
**KWIK-SIL**

**KWIK-SIL MOST POPULAR FOR IMAGING**

**WORLD PRECISION INSTRUMENTS**  
LIEGNITZER STR. 15 D-10999 BERLIN  
TEL +49 30 6188845 FAX +49 30 6188670  
E-MAIL WPIDE@WPI-EUROPE.COM



**Tab. 2: Ursachen dementieller Syndrome bei rasch progredienten Demenzen; rasch progrediente Verläufe der AD zeigen klinisch bereits früh im Krankheitsverlauf neurologische Symptome**

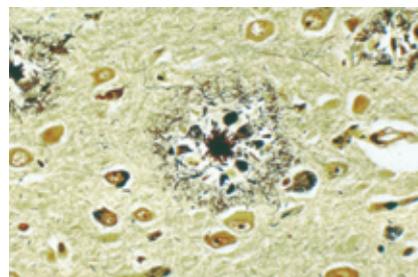


führt. Erste Studien versprechen eine hohe differentialdiagnostische Wertigkeit dieser Methodik (Abbildung 5).

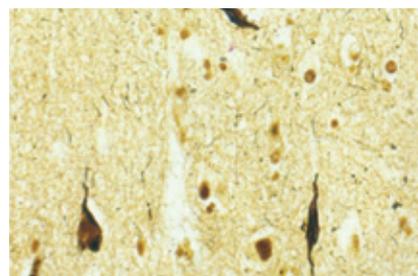
Um potentielle Therapieverfahren auch den Patienten zugänglich zu machen, ist es essentiell, eine zuverlässige und möglichst frühe Diagnose stellen zu können. Verschiedene Untersuchungen haben im Vergleich von Alzheimer-Patienten zu gesunden Kontrollen als typische Konstellation im Liquor eine Erhöhung des Tau-Proteins in Kombination mit einer Erniedrigung von  $\beta$ -Amyloid1-42 gezeigt. Neuere Studien, in denen die Wertigkeit dieser Marker in Abgrenzung zu anderen dementiellen Erkrankungen untersucht wurde, fanden jedoch vergleichbare Resultate auch für andere neurodegenerative Erkrankungen. Damit ist die Wertigkeit für die klinische Diagnostik begrenzt (Tabelle 3). Eine höhere Differenzierbarkeit kann durch die Bildung von Quotienten und Bestimmung von Isoformen erreicht werden. Danach hat der Quotient aus dem pathologischen  $\beta$ -Amyloid1-42 und der weniger aggregierenden Form 1-40 eine hohe Wertigkeit in der Diagnostik der AD, wobei Quotienten unter 1.0 auf eine AD hinweisen. Auch das Protein Tau kann im Liquor von AD-Patienten in erhöhten Konzentrationen gemessen werden. Neben Gesamt-Tau konnte in den letzten Jahren auch phospho(T181)-Tau als Ausdruck der Hyperphosphorylierung und somit vermutlich als krankheitsspezifischer Marker entwickelt werden. Die Bildung eines Quotienten aus phospho- und Gesamt-Tau erhöhte ebenfalls die diagnostische Wertigkeit.

**Vaskuläre Demenzen (VD)**

Während in der Forschung Einigkeit darüber besteht, dass durch cerebrovaskuläre Erkrankungen eine Demenz entstehen kann, sind die gängigen Konzepte und Klassifikationen derzeit heterogen. Allgemein unterscheidet man zwischen einer Makro- und Mikroangi-



**Abb. 3:  $\beta$ -Amyloid Plaques bei Alzheimer-Demenz (mit freundlicher Genehmigung von PD Schulz-Schaeffer, Neuropathologie Göttingen)**



**Abb. 4: neurofibrilläre Bündel aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein bei Alzheimer-Demenz**

opathie, einer kortikalen und subkortikalen Multiinfarktdemenz und einer Demenz infolge von strategischen Infarkten. Eine gängige Klassifikation differenziert zwischen einer Demenz nach Schlaganfall (post-stroke dementia), einer subkortikalen vaskulären Demenz (die cerebrale Mikroangiopathie wäre am ehesten hier anzusiedeln) und einer Demenz mit vaskulärer Pathologie und gleichzeitig bestehenden für die Alzheimer-Erkrankung typischen Veränderungen. Als ursächlich gelten die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren mit erhöhtem Blutdruck, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörungen und Herzrhythmusstörungen. Das klinische Bild ist so heterogen wie die zugrundeliegenden Ursachen. Bei einer Multiinfarktdemenz kommt es durch mehrere Infarkte zu einem ausgedehnten neuronalen Untergang, dass eine Demenz entsteht. Diese ist vorwiegend mit Wortfindungsstörungen, gestörter Objektwahrnehmung und Störungen von Aufmerksamkeit und Urteilsvermögen verbunden, neben den Infarkt-typischen Symptomen je nach Lokalisation wie z.B. Halbseitenlähmung. Strategische Infarkte dagegen betreffen wichtige Zentren wie Thalamus, Striatum oder Kopf des Ncl. caudatus und können bereits nach einem einmaligen Ereignis zu einer Demenz führen. Hierbei stehen Gedächtnisstörungen, Orientierungsstörungen und Benennstörungen im Vordergrund. Die mikroangiopathische vaskuläre Demenz (M. Binswanger) dagegen zeigt eher Veränderungen im Sinne einer ausgeprägten Apathie und Verlangsamung mit verbundenen Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen.

Durch rezidivierende Ischämien kommt es zu einer stufenweisen Verschlechterung der Symptomatik, beim M. Binswanger auch zu einem kontinuierlichen Fortschreiten.

Diagnostische Kriterien (NINDCS-AIREN oder ADDTC) wurden vorgeschlagen, um vaskuläre Demenzen von der AD abgrenzen (Román et al., 1993). In Studien wird denen eine Diskrimination zwischen 70 und 80% zugeschrieben. Derzeitige therapeutische Ansätze beruhen auf der adäquaten Therapie und einer Sekundärprophylaxe vaskulärer Ereignisse, spezifische medikamentöse Therapiekonzepte fehlen.

**Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)**

Die Lewy-Körperchen-Demenz ist durch die Ablagerung sogenannter Lewy-Körperchen im limbischen System gekennzeichnet. Diese sind eosinophile cytoplasmatische Einschlusskörperchen und bestehen aus Ubiquitin, Neurofilament,  $\alpha$ -Synuclein und anderen Proteinen (Abbildung 6). Inwieweit der Untergang dopaminergener Neurone durch diese



# 2008

## GlaxoSmithKline

# Neural Stem Cell FENS RESEARCH AWARD

<http://www.fens.org>

This award sponsored by the Neurology & GI Centre of Excellence for Drug Discovery, GlaxoSmithKline, is announced by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS) and is given in recognition of outstanding and innovative scientific work in neural stem cell research. The prize money is 25.000,- Euro.

Applications can be submitted by candidates holding a Doctorate Degree at university-affiliated institutions or other non-profit research institutions. The researcher should be based in a European ab and ideally be Head of a stem cell research lab for the last three years or less.

The award will be presented in Geneva during the Forum of European Neuroscience 2008 (July 12–16, 2008). The prize winner will be asked to give a plenary lecture at the meeting.

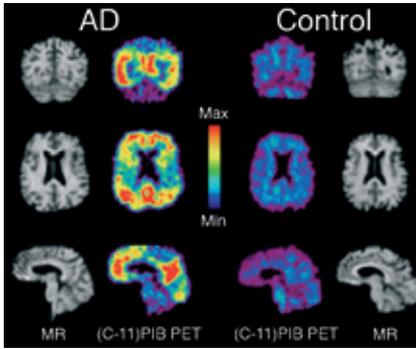
**The deadline for application is June 30, 2007.**

The application must be submitted via the FENS website <http://www.fens.org> (see Awards).

**Awarding Committee:**

Anders Björklund (Sweden)  
Chas Bountra (UK)  
Oliver Brüstle (Germany)  
Elena Cattaneo (Italy)  
Tsu Tshen Chuang (UK)  
William Gray (UK)  
Francois Guillemot (UK)  
Jackie Hunter (UK)  
Pierre-Marie Lledo (France)  
Stephen Minger (UK)  
Richard Morris (President, FENS)  
Asla Pitkänen (Secretary General, FENS)  
Jill Richardson (UK)





**Abb. 5: PET bei Alzheimer mit Pittsburgh compound B (www.radiology.upmc.edu)**

Ablagerungen verursacht wird, ist bislang unklar. Klinisch ist die DLB gekennzeichnet durch das gemeinsame Auftreten einer dementiellen Entwicklung mit Parkinson-ähnlichen Symptomen (extrapyramidal-motorische Symptomatik). Daneben gelten ausgeprägte Halluzinationen, rezidivierende Stürze und deutliche Fluktuationen der Symptomatik als unterstützendes Kriterium (McKeith et al., 2005). Das funktionelle Verständnis dieser Erkrankung spiegelt sich inzwischen auch in bildgebenden Methoden wider. Während auf struktureller Ebene keine Veränderungen außer einer unspezifischen Atrophie im MRT beschrieben worden sind, kann die DLB mit hoher Sensitivität und Spezifität von einer AD durch single photon emission computed tomography (SPECT) mit 123Iod (DatScan) abgegrenzt werden. Dabei werden in der präsynaptischen Membran gelegene Dopamintransporter dargestellt. Der Untergang dopaminergischer Zellen spiegelt sich in einer verminderten Anreicherung wider (Abbildung 7). Für die DLB werden Immuntherapien entwickelt mit dem Ansatzpunkt, die Ablagerungen aus Synuclein rückgängig zu machen oder zu verhindern. Erste Antikörper wurden kürzlich beschrieben (Emadi et al., 2007).

**Frontotemporale Demenzen**

Entsprechend den klinischen Kriterien von (Neary et al., 1998) werden drei klinische Formen unterschieden: frontotemporale

Verlaufsform, primär progressive Aphasie und semantische Demenz. Bei der frontotemporalen Verlaufsform kommt es bereits früh im Krankheitsverlauf zu Persönlichkeitsveränderungen, Störungen der sozialen Kontakte und emotionalen Indifferenz. Erst wenn im späteren Verlauf Gedächtnisstörungen hinzutreten, wird differentialdiagnostisch nicht an eine psychiatrische Ursache, sondern an eine Demenz gedacht. Die primär progressive Aphasie dagegen ist durch Sprachstörungen wie gehemmte Sprechweise, Störungen des Nachsprechens und grammatisch unvollständige Sätze gekennzeichnet. Die semantische Aphasie weist zwar auch eine im Vordergrund stehende Sprachstörung auf, jedoch mit flüssiger, aber inhaltsloser Spontansprache. Bildgebend findet sich bei allen drei Formen ein frontotemporal betonte Atrophie, die jedoch insbesondere in frühen Krankheitsstadien noch nicht wegweisend ausgeprägt sein muss.

Frontotemporale Demenzen treten deutlich früher als andere neurodegenerative Erkrankungen auf, im Mittel im 57. Lebensjahr. Eine Unterform der frontotemporalen Verlaufsform bildet der M. Pick, der durch Mutationen im Tau-Gen auf Chromosom 17 verursacht wird. In etwa 40% findet sich eine familiäre Häufung auch ohne den Nachweis pathogener Mutationen. Neuropathologisch gelingt je nach Entität der Nachweis von Pick-Körperchen (ballonierte Neurone mit Darstellbarkeit von Tau-Ablagerungen durch Silberfärbung). Daneben finden sich Ubiquitin-positive zelluläre Einschlüsse, wie sie für Motoneuron-Erkrankungen typisch sind.

Im Liquor konnten als Ausdruck der neuronalen Destruktion die Marker Tau, S100b und NSE nachgewiesen werden, entsprechend der langsamen Progredienz der Erkrankung jedoch nicht in der Mehrzahl der Fälle.

**Potentiell reversible Demenzen**

Dementielle Syndrome können neben neurodegenerativen Ursachen auch durch potentiell reversible Erkrankungen bedingt sein. Untersuchungen in Memory Kliniken berichten relativ konstant von einem Anteil von 10%,

unter rasch progredienten Demenzen steigt dieser Anteil sogar auf fast ein Drittel (Heinemann et al., 2007) (Abbildung 1b).

Eine wichtige potentiell reversible Erkrankung ist der Normaldruckhydrocephalus (NPH). Diese Entität ist klinisch durch die Trias aus kognitiven Defiziten, Gangstörung und Inkontinenz gekennzeichnet. Das pathogenetische Korrelat dieser Erkrankung ist bislang noch weitgehend unklar. Vermutet wird eine Störung der liquorresorbierenden Strukturen durch Alterungsprozesse wie Fibrose. Dadurch wird der physiologische Ablauf von Regeneration und Neuproduktion von Liquor gestört. Diagnostisch misst man bei der Liquorpunktion einen normwertigen Eröffnungsdruck. Durch Ablassen von etwa 30ml Liquor im Rahmen einer Punktion kann jedoch eine rasche Besserung des klinischen Bildes erreicht werden. Allerdings ist diese Besserung nur von relativ kurzer Dauer, so dass als Dauertherapie die Implantation eines ventrikulo-peritonealen Shunts notwendig ist. Liquordiagnostisch zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei der AD mit erhöhtem Tau und erniedrigtem  $\beta$ -Amyloid (Kapaki et al., 2007). Eine Abgrenzung zur AD ist möglicherweise über phospho-Tau möglich (nur bei AD erhöht).

Autoimmunerkrankungen sind durch eine fehlgeleitete Immunantwort gegen ZNS-Strukturen charakterisiert. Generell sind Autoimmunerkrankungen durch Immunsuppression gut behandelbar. Ein wichtiger Vertreter ist die cerebrale Vaskulitis. Sie kann im Rahmen systemischer Erkrankungen, aber auch als isolierte ZNS-Vaskulitis auftreten. Die Symptomatik wird zum einen durch den entzündlichen Prozess zum anderen durch cerebrale Durchblutungsstörungen (verminderter Blutfluss durch entzündlich geschwollene Gefäße) hervorgerufen. Dadurch erklärt sich die Kombination von neurologischen Störungen wie Halbseitenlähmung in Kombination mit kognitiven Einschränkungen. Im Liquor finden sich in nur etwa der Hälfte der Fälle entzündliche Veränderungen. Systematische Studien zu Veränderungen der Demenzmarker im Liquor liegen noch nicht vor.

Eine andere autoimmune ZNS-Erkrankung ist die Hashimoto-Enzephalopathie, die seit einigen Jahren präziser als steroid-responsive Enzephalopathie bezeichnet wird. Im Blut lassen sich Schilddrüsen-Antikörper nachweisen, unabhängig von einer Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion. Eine der Vorstellungen zur Pathogenese besagt, eine Kreuzreaktion der Schilddrüsen-Antikörper mit neuronalem Gewebe zur neurologischen Mitbeteiligung führt. Klinisch findet sich ein komplexes Bild mit dementieller Symptomatik, epileptischen Anfällen, Ataxie und

**Tab. 3: Meßwerte der etablierten Demenzmarker Tau,  $\beta$ -Amyloid, NSE und S100b bei den häufigsten Demenzformen AD (n=75), VD (n=32) und DLB (n=36)**

	<b>Tau (physiologisch &lt;450pg/ml)</b>	<b><math>\beta</math>-Amyloid<sub>1-42</sub> (physiologisch &gt;450pg/ml)</b>	<b>NSE (physiologisch &lt;20ng/ml)</b>	<b>S100B (physiologisch &lt;2ng/ml)</b>
Alzheimer-Demenz	546	280	13	2.7
Vaskuläre Demenz	567	390.5	8	2.85
DLB	463.5	260.5	11.35	3.14

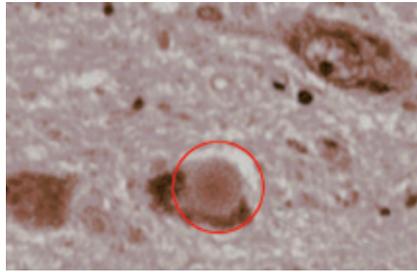
unwillkürlichen Bewegungen. Der Liquor kann entzündlich verändert sein.

**Biochemische Demenzdiagnostik**

*β-Amyloid1-42 und Tau-Protein:* Für die Diagnostik der Alzheimer-Demenz wurde entsprechend der pathologischen Veränderungen die Konzentrationen von β-Amyloid1-42 und Tau im Liquor bestimmt. Dabei fanden sich wiederholt eine inzwischen als AD-typisch geltende Konstellation mit erhöhtem Tau und erniedrigtem β-Amyloid1-42. In der hier vorgestellten Untersuchung fand sich jedoch bei allen Entitäten diese Konstellation (Tabelle 3). Auch das Ausmaß der Erhöhung bzw. Erniedrigung stellt kein diskriminierendes Maß dar. Auffällig ist, dass die Liquorveränderungen auch bei Erkrankungen vorkommen, die nicht wie die AD durch senile Plaques oder neurofibrilläre Bündel gekennzeichnet sind. Somit muss die Frage beantwortet werden, ob die Liquorwerte tatsächlich einen pathogenetischen Mechanismus widerspiegeln, ob sie infolge einer neuronalen Schädigung auftreten oder als Ausdruck eines für viele Erkrankungen gemeinsamen Pathomechanismus anzusehen sind.

Neben seiner Bedeutung im Rahmen der AD-Diagnostik gilt der erhöhte Nachweis von Tau im Liquor als Ausdruck einer neuronalen Schädigung. Danach wäre Tau bei zahlreichen neurologischen Erkrankungen nachweisbar, die entweder mit einem akuten (z.B. entzündliche ZNS-Prozesse, cerebrale Infarkte) oder chronischen (z.B. neurodegenerative Erkrankungen) Nervenzellverlust einhergehen. Diese Vermutung wird tatsächlich durch Literaturdaten gestützt. Auch unsere Befunde ergeben erhöhte Tauproteinkonzentrationen bei allen untersuchten Erkrankungen. Inwieweit das Ausmaß der Erhöhung des Tau-Proteins Ausdruck der Akuität des Prozesses ist, wurde bislang noch nicht untersucht.

*14-3-3:* Die Proteine 14-3-3 bilden einen Proteinkomplex aus verschiedenen Isoformen, deren Funktion bislang nicht geklärt ist. Daneben finden sich Hinweise auf Isoform-spezifische Interaktionspartner, die eine unterschiedliche Funktion (wie z.B. eine Tumorsuppressorfunktion für 14-3-3sigma, reaktive Synthese von 14-3-3epsilon bei hyperosmotischem Stress) nahelegen. Der Nachweis der Proteine 14-3-3 im Western Blot gilt als hochsensitiver und -spezifischer Marker für die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, einer rasch progredienten Demenz (Krankheitsdauer im Median 6 Monate) ausgelöst durch Akkumulation des pathologischen Prionoproteins PrPsc. Jedoch lassen sich auch immer wieder positive Befunde bei anderen Erkrankungen



**Abb. 6: Lewy-Körperchen (www.ulaval.ca)**

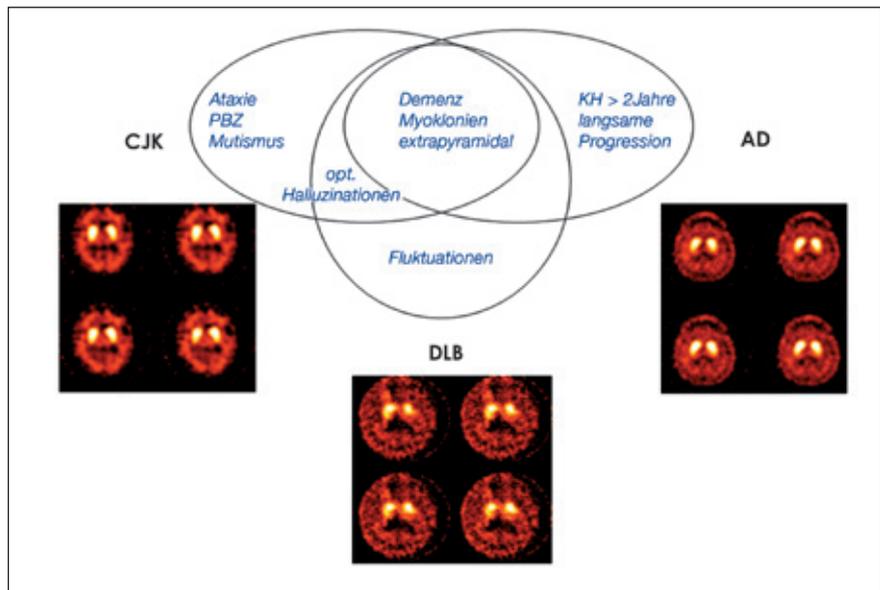
nachweisen (z.B. paraneoplastische Prozesse, ZNS-Entzündungen, Hirntumor). Da auch diese Erkrankungen mit einem akuten Prozess und rascher Progredienz einhergehen, wird vermutet, dass der Nachweis der Proteine 14-3-3 Ausdruck einer massiven neuronalen Destruktion ist. Damit ist es erklärbar, dass auch bei rasch verlaufenden anderen neurodegenerativen Erkrankungen der Nachweis der Proteine 14-3-3 gelingen kann. Auf der anderen Seite wurde kürzlich beschrieben, dass 14-3-3 in den neurofibrillären Bündel bei AD nachgewiesen werden kann mit Isoform-spezifischer und lokalisationsabhängiger Expression (Sugimori et al., 2007; Umahara et al., 2004).

In dem von uns untersuchten Kollektiv gelang der Nachweis bei 40% der Patienten mit vaskulärer Demenz, was am ehesten mit frischen ischämischen Ereignissen und somit akuter neuronaler Destruktion erklärbar ist. In diesem Kollektiv konnten auch keine Unterschiede bezüglich der Stammdaten Alter und Krankheitsdauer eruiert werden. Der Nachweis der Proteine 14-3-3 bei der AD

und DLB dagegen ist nicht mit einer kürzeren Krankheitsdauer erklärbar, da diese Patienten eine ähnliche oder sogar deutlich längere Krankheitsdauer aufwiesen. Jedoch sind bei AD und DLB die Patienten mit positivem 14-3-3 Befund älter als Patienten mit negativem Befund. Die Ursache dieser Beobachtung bleibt zunächst unklar, vorstellbar ist z.B. die erhöhte Vulnerabilität des älteren Gehirns auf Noxen (Tabelle 4).

*S100B:* Das Protein S100b gilt als Gliosemarker. Der leicht erhöhte Nachweis dieses Markers bei allen drei untersuchten Erkrankungen ist möglicherweise durch Entstehen einer reaktiven Gliose als Reaktion auf den progredienten neuronalen Untergang zu verstehen. Neuropathologisch findet sich besonders bei vaskulären Demenzen die Ausbildung einer Gliose, aber auch bei der AD und DLB. Bei allen Erkrankungen konnte S100b im Liquor in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen werden. Die deutlichste Erhöhung war jedoch bei Patienten mit DLB festzustellen (Tabelle 3).

*NSE:* Die neuronenspezifische Enolase (NSE) ist ein Enzym des Glucosestoffwechsels. Bei neuronaler Destruktion wird es freigesetzt und gilt als Marker neuronaler Schädigung, dies wurde bereits für ischämische Schlaganfälle und Blutungen beschrieben. Ähnlich wie dem Protein S100b kommt der NSE klinisch eine besondere Bedeutung im Hinblick auf die Prognose schwerer neurologischer Schädigung im Rahmen von cerebralen Hypoxien zu.



**Abb. 7: Differentialdiagnose von AD, DLB und CJK mit klinischer Abgrenzung sowie DatScan (123I-Spect) mit normaler Belegung bei CJK und AD sowie verminderter Belegung des Striatums bei DLB; n=288, Sensitivität 80%, Spezifität gegen AD 90%**



In dem von uns untersuchten Kollektiv wiesen jedoch alle Patientengruppen im Median physiologische NSE-Werte auf. Somit scheint die Wertigkeit der NSE eher im Bereich akut verlaufender Erkrankungen zu liegen. Dementsprechend zeigt die Literatur eine hohe diagnostische Wertigkeit bei der rasch progredienten Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung.

### Potentielle neue Marker

Basierend auf molekularbiologischen Erkenntnissen, werden in neueren Studien potentielle neue Marker in der Demenzdiagnostik untersucht. Eine Vielzahl von potentiellen Biomarkern ist getestet worden, nur einige sollen hier exemplarisch dargestellt werden. Ein potentieller Biomarker für die AD könnte das Transthyretin werden. Transthyretin (TTR) ist ein Iodthyronin-bindendes Protein, verantwortlich für den Thyroxin-Transport über die Blut-Hirn-Schranke (Chanoine et al., 1992). Es scheint eine Rolle dabei zu spielen, die Aggregation von  $\beta$ -Amyloid zu senilen Plaques zu inhibieren (Serot et al., 1997). Untersuchungen im Liquor fanden erniedrigte Konzentrationen von TTR bei Alzheimer-Patienten. Dabei korreliert die Höhe von TTR negativ mit der Menge der senilen Plaques (Merched et al., 1998). Eigene Studien fanden daneben auch ein diskriminierendes Potential für TTR in der Differentialdiagnostik mit erniedrigten Werten bei AD und Normaldruckhydrocephalus im Gegensatz zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie DLB und frontotemporalen Demenzen (Gloeckner 2007, submitted).

Daneben zeigen neuere Studien Hinweise auf die Rolle von Neurofilamenten bei neurodegenerativen Erkrankungen. Neurofilamente spielen eine Rolle bei der axonalen Funktionalität. Sie umfassen stark phosphorylierte Cytoskelettproteine mit drei Untergruppen mit NFL und NFHp35. NFL wurde im Liquor erhöht gemessen bei Erkrankungen mit axonaler Beteiligung wie Multipler Sklerose (Lycke, 1973). Im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen konnte eine diskriminierende Funktion zwischen M. Parkinson und Multisystematrophien gezeigt werden (Holmberg et al., 2001). Erste Studien über die Rolle der Neurofilamente zeigen erhöhte Werte im Liquor für Patienten mit frontotemporaler Demenz im Vergleich zu Alzheimer-Patienten (de Jong et al., 2007). Weitere Studien müssen die funktionelle und diagnostische Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen klären.

Zusammenfassend spielt die biochemische Diagnostik im Liquor eine große Rolle bei dementiellen Erkrankungen. Die bislang etablierten Marker versprechen jedoch nur

bedingt differentialdiagnostische Bedeutung. Ein besseres Verständnis pathophysiologischer Prozesse und daraus entwickelte Biomarker bieten somit ein großes diagnostisches Potential. Neben den bekannten neurodegenerativen Erkrankungen spielen auch potentiell behandelbare Demenzen eine große Rolle. Weitere Untersuchungen über die Entstehungsmechanismen dieser Krankheitsbilder können das grundsätzliche Verständnis für das Phänomen Demenz verbessern und weitere therapeutische Ansätze bieten.

### Literatur

- Chanoine JP, Alex S, Fang SL, Stone S, Leonard JL, Korhle J, et al. Role of transthyretin in the transport of thyroxine from the blood to the choroid plexus, the cerebrospinal fluid, and the brain. *Endocrinology* 1992; 130: 933-8.
- Emadi S, Barkhordarian H, Wang MS, Schulz P, Sierks MR. Isolation of a human single chain antibody fragment against oligomeric alpha-synuclein that inhibits aggregation and prevents alpha-synuclein-induced toxicity. *J Mol Biol* 2007; 368: 1132-44.
- Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Varges D, Bartl M, Stoeck K, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-years surveillance. *Brain* 2007; 130: 1350-59.
- Holmberg B, Johnels B, Ingvarsson P, Eriksson B, Rosengren L. CSF-neurofilament and levodopa tests combined with discriminant analysis may contribute to the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001; 8: 23-31.
- Kapaki EN, Paraskevas GP, Tzerakis NG, Sfagos C, Seretis A, Kararizou E, et al. Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau 181 and beta-amyloid 1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2007; 14: 168-73.
- Lycke E. [Viral infections and chronic central nervous system diseases]. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1973; 27: 8-13.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldmann H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-72.
- Merched A, Serot JM, Visvikis S, Aguilon D, Faure G, Siest G. Apolipoprotein E, transthyretin and actin in the CSF of Alzheimer's patients: relation with the senile plaques and cytoskeleton biochemistry. *FEBS Lett* 1998; 425: 225-8.
- Nearly D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
- Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
- Serot JM, Christmann D, Dubost T, Couturier M. Cerebrospinal fluid transthyretin: aging and late

onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 506-8.

Sugimori K, Kobayashi K, Kitamura T, Sudo S, Koshino Y. 14-3-3 protein beta isoform is associated with 3-repeat tau neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61: 159-67.

Umahara T, Uchiyama T, Tsuchiya K, Nakamura A, Iwamoto T, Ikeda K, et al. 14-3-3 proteins and zeta isoform containing neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; 108: 279-86.

### Kurzbiographien

**Uta Heinemann** studierte Medizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und der Georg-August-Universität Göttingen. Sie promovierte über genetische Veränderungen bei Hirntumoren. Seit 2003 arbeitet sie in der Neurologie der Georg-August-Universität Göttingen und ist Ärztin der Spezialambulanz „Atypische Demenzen“. Weiterhin beschäftigt sie sich als wissenschaftliche Assistentin mit der Epidemiologie und Diagnostik humaner Prionerkrankungen. Daneben liegen ihre Forschungsschwerpunkte in der Diagnostik und Differentialdiagnostik dementieller Erkrankungen mit besonderer Betonung atypischer und reversibler Erkrankungen.

**Inga Zerr** studierte Medizin an der Georg-August-Universität in Göttingen und promovierte 1995. Seit Januar 2001 ist sie Fachärztin für Neurologie. Im November 2001 schloß sie ihr Habilitationsverfahren ab (Habilitationschrift: „Der Beitrag von Liquoruntersuchungen zur Frühdiagnose der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung“), im Juni 2005 nahm sie den Ruf auf die Professur für Neurodegenerative Erkrankungen an der Universität Göttingen an. Ihre Forschungsschwerpunkte liegen neben der Epidemiologie und Diagnostik menschlicher Prionerkrankungen in der biochemischen Differentialdiagnostik von Demenzen. Sie leitet die Forschungsgruppe „Atypische Demenzen“ und das Nationale Referenzzentrum für TSE in Göttingen. Des Weiteren koordiniert sie eine europäische Studie zur Entwicklung von Biomarkern bei Demenzen.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Inga Zerr**  
 Nationales Referenzzentrum für TSE  
 Surveillance Klinik für Neurologie  
 Universitätsklinikum Göttingen  
 Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen  
 Tel. +49 (0) 551 39 6636  
 Fax +49 (0) 551 39 7020  
 E-Mail: IngaZerr@med.uni-goettingen.de