

Blutbasierte Diagnostik der präklinischen Alzheimerdemenz: Rekrutierungshilfe für klinische Studien zur Disease Interception beim Morbus Alzheimer

Prof. Dr. med. Jens Wiltfang

Einleitung und Rationale

International besteht ein hoher Bedarf für erste wirksame präventive, aber auch ursächlich wirksame und gezielt den Krankheitsverlauf beeinflussende Behandlungsansätze der Alzheimerdemenz (AD). Eine präventive Behandlung, hier nicht im Sinne einer eigentlich primären oder sekundären Intervention gemeint, setzt voraus, dass die Disease Interception schon bei Hochrisiko-Patienten in präklinischen Stadien eingesetzt wird, in denen die Betroffenen noch weitgehend oder sogar komplett symptomfrei sind, um den weiteren Krankheitsverlauf möglichst früh günstig zu beeinflussen. Aktuell sind mehrere konzeptionell vielversprechende in die Pathophysiologie der Erkrankung eingreifende pharmakologische Behandlungsansätze in großen Phase-3-Studien gescheitert (Burki, 2018, Bachmann et al., 2019). Das erklärt, dass nun auch zunehmend multimodale nicht-pharmakologische präventive Therapieansätze berücksichtigt werden (Andrieu et al., 2017, Ngandu et al., 2015). Dabei zeichnet sich ab, dass eine nicht nur symptomatische, sondern in die Entstehung und den Verlauf der Krankheit eingreifende Therapie, die Disease Interception früh und Biomarker-stratifiziert durchgeführt werden sollte, um möglichst effektiv zu sein. In der französischen multizentrischen Interventionsstudie „Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial“ wurde älteren Probanden (70 Jahre und älter) ein multimodales (Ernährung, Bewegung, Psychoedukation) Interventionsprogramm über drei Jahre angeboten. Zunächst war enttäuschend, dass in der Gesamtkohorte kein signifikanter Behandlungseffekt nachweisbar war, bei detaillierter Analyse aber durchaus bei Patienten mit positivem Amyloid-PET-Befund oder einem hohen Punktwert für kardiovaskuläres Risiko. Aus Sicht des Autors ist wahrscheinlich, dass für die Behandlung der komplexen sporadischen Alzheimerdemenz eher multimodale präventive Behandlungsansätze erfolgreich sein werden als monokausale Strategien, die sich auf ein einziges „treatment target“ fokussieren. Die systematische Identifizierung und Validierung entsprechender

multimodaler Therapieansätze erfordert aber große multizentrische Studien und entsprechend effektive und kostengünstige Rekrutierungsstrategien, um international große Kohorten von Hochrisiko-Patienten behandeln zu können, beispielsweise Patienten mit subjektiv erlebten kognitiven Defiziten (SCD; Jessen et al., 2018) oder leichter kognitiver Beeinträchtigung (Jovicich et al., 2018). Dabei ist es wichtig, in den klinisch-ätiologisch sehr heterogenen SCD (engl. subjective cognitive decline) – und MCI (engl. mild cognitive impairment)-Kohorten, Biomarker-stratifiziert diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen die kognitiven Defizite durch die molekulare Pathophysiologie der Alzheimerkrankheit bedingt sind (SCD-AD, MCI-AD). Entsprechende international akzeptierte und validierte Biomarker für die präklinische Diagnostik der Alzheimerdemenz sind die Bestimmung von Demenzbiomarkern im lumbalen Liquor (Abeta-Peptid1-42, Abeta-Peptidquotient 42/40, jeweils erniedrigt; Gesamt-Tau, Phospho-Tau181, jeweils erhöht) und die Quantifizierung der zerebralen beta-Amyloidablagerung mittels Amyloid-PET. Die Liquorpunktion ist allerdings im Vergleich zur Blutabnahme vergleichsweise invasiv und das Amyloid-PET ist vergleichsweise teuer (ca. 2.000 Euro / Scan). Entsprechend sind beide Verfahren zwar für die finale Validierung vor Einschluss in potenzielle Präventionsstudien aufgrund ihrer Zuverlässigkeit gut geeignet, dagegen nicht für das initiale Screening von Hochrisiko-Patienten (SCD-AD, MCI-AD). Als Screening-Verfahren werden zur Zeit die neuropsychiatrisch-internistisch klinische Untersuchung mit Eigen- und Fremdanamnese, eine einfache psychometrische Testbatterie, die klinisch-chemische Ausschlussdiagnostik und die Kernspintomographie (MRT) eingesetzt. Das MRT dient einerseits zur Ausschlussdiagnostik, ist aber andererseits besonders wertvoll, um im Verlauf regional-spezifische Hirnatrophiemuster nachzuweisen. Bei SCD- oder MCI-Patienten, die über letztgenannte Screening-Instrumente auf der Ebene von Gedächtnissprechstunden, Hausarzt- oder neuropsychiatrischen Facharztpraxen identifiziert werden, bestätigt sich aber nur in ca. 30 % der Fälle, dass die kognitiven Defizite Alzheimerdemenz-induziert sind (SCD-AD, MCI-AD). Als „golden standard biomarker“ für die Diagnose SCD-/MCI-Alzheimerdemenz sind die Demenzbiomarker im Liquor und/ oder das Amyloid-PET international gut validiert. Hilfreich wäre demnach ein hochdurchsatzfähiger und kostengünstiger Screeningansatz, der den aktuellen Screeningfehler vor Studieneinschluss von etwa 70 % deutlich reduziert, um hohe Kosten einzusparen und Patienten vor überflüssiger Diagnostik zu schützen.

Blutbasierte Frühdiagnostik der Alzheimerdemenz

Zwischenzeitlich konnten innovative Blutassays entwickelt werden, die ergänzend zu den oben genannten Screening-Verfahren eingesetzt werden können, und die die molekularen Surrogatmarker der Alzheimerdemenz, nämlich die beta-Amyloidpathologie (Abeta-Peptide) oder die neuronale Schädigung bei beginnender Alzheimerdemenz (leichte Ketten Neurofilament), schon früh im Verlauf im Blutplasma nachweisbar machen. Die zugehörigen Verfahren nutzen entweder die Veränderung von Abeta-Peptidquotienten (Abeta1-42/1-40, Abeta42/38, Abeta3-30/1-40) im Blutplasma (Ovod et al., 2017, Kaneko et al., 2014a + 2014b, Nakamura et al., 2018, Shahpasand-Kroner et al., 2018) oder quantifizieren die Zunahme der Abeta-Peptidfraktion, die eine Beta-Faltblattkonformation angenommen hat (Nabers et al., 2014a, 2014b, 2019). Eine Zunahme von Abeta-Peptiden in Beta-Faltblattkonformation begünstigt die Bildung löslicher neurotoxischer Abeta-Peptidaggregate, und der Assay könnte damit einen frühen Schritt in der molekularen Kaskade der Amyloidpathologie abbilden. Die oben genannten Abeta-Peptid-basierten Blutassays versprechen eine diagnostische Zuverlässigkeit von mindestens 80 % und für einige der Verfahren (Nabers et al., 2018; Kaneko et al., 2014a + 2014b) konnte bereits nachgewiesen werden, dass Abeta-Peptid-abhängige Biomarkerveränderungen im Blut bereits präklinisch nachweisbar werden. Interessant ist, dass Abeta-Peptid-Biomarkerveränderungen im Blut eine signifikante Korrelation mit den bereits etablierten Biomarkern der Alzheimerdemenz zeigen. In diesem Zusammenhang konnte unsere Arbeitsgruppe kürzlich nachweisen, dass die Abeta-Peptidratio 42/40 im Blutplasma nicht nur signifikant mit der zerebralen beta-Amyloidbelastung korreliert, sondern auch mit der Abeta-Peptidratio 42/40 und dem Quotienten Abeta 42 / Gesamt-Tau im Liquor (vergleiche Abbildung 2 und Tabelle 1). Bei dieser Studie dienten Patienten mit anderen Demenzen als Kontrollen, bei denen eine Alzheimerbeteiligung durch Amyloid-PET oder Liquordemenzbiomarker ausgeschlossen worden war. Die „Receiver-Operator Curve“-Analyse differenzierte beide Demenzkollektive mit einem Youden-Index von 0,87 (siehe Abbildung 1). Häufig wurden bisher Biomarker im Blut bei Alzheimerdemenz und gesunden Kontrollen verglichen, was zwar für die Beantwortung Grundlagen-orientierter Fragestellungen interessant sein kann, in der Regel aber keine hohe klinische Relevanz hat. Auffällig ist, dass über Jahre sehr widersprüchliche Arbeiten zur klinischen Wertigkeit von Abeta-Peptidveränderungen im Blut für die Diagnostik der Alzheimerdemenz publiziert wurden, andererseits aktuell vier Arbeiten übereinstimmend die hohe diagnostische Relevanz des Abeta-Peptidquotienten 42/40 belegen. Gemeinsam

ist diesen vier Publikationen, dass hier in einem ersten Schritt eine gut standardisierte **aminoterminal-selektive** Immunopräzipitation durchgeführt wurde, die Abeta-Peptide im Eluat anreichert und gleichzeitig störende Matrixfaktoren hocheffizient entfernt. Da Abeta-Peptide als starke hydrophil-hydrophobe Dipole aufgefasst werden können, wobei der Aminoterminus hydrophil und der Carboxyterminus hydrophob geprägt sind, ist eine hochaffine Bindung, vermittelt über den Carboxyterminus, an lipophile Trägerproteinen im Blut wahrscheinlich. Zahlreiche Abeta-Immunoassays hatten in der Vergangenheit aber einen **carboxyterminal-selektiven** Fangschritt genutzt, was aufgrund der möglichen Epitopmaskierung durch störende lipophile Bindungspartner aus methodischer Sicht problematisch erscheint. Auch ist in diesem Kontext relevant, dass die international verfügbaren aminoterminal-selektiven monoklonalen Antikörper mit besonders hoher Avidität binden, was erlaubt, zusätzlich vergleichsweise starke Detergentien im Fangschritt einzusetzen. Auf diese Weise kann die hydrophobe Bindung an interferierende Matrixfaktoren reduziert werden.

Als zweiten Analyseschritt setzen drei der aktuellen Methoden massenspektrometrische Verfahren ein. Unsere Arbeitsgruppe konnte dagegen ein innovatives Elutionsverfahren entwickeln, über das die aufgereinigten Abeta-Peptide von den magnetischen Mikropartikeln der Immunopräzipitation eluiert werden können, ohne gleichzeitig nachgeschaltete Immunoassays zu stören. Dieser Ansatz erlaubt uns vergleichsweise preiswerte, prinzipiell hochdurchsatzfähige, breit verfügbare und multiplexfähige Immunoassays als zweiten Analyseschritt einzusetzen. Interessant wird zukünftig sein, ob die kombinierte Analyse mehrerer Abeta-Peptidratios – beispielsweise Abeta 42/40 und Abeta-3-40/1-42 – und die zusätzliche Information über den erhöhten Anteil an Abeta-Peptid-Faltblattkonformation die Frühdiagnostik der Alzheimerdemenz weiter verbessern wird. Besonders die Abeta-Peptidratio 3-40/1-42 und die offensichtlich früh auftretende Erhöhung des Anteils an Abeta-Peptiden in beta-Faltblattkonformation sind vielversprechend, Patienten bereits präklinisch als SCD-Alzheimerdemenz zu erkennen. Diese Hypothese wird zur Zeit von unserer Göttinger Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Bochumer Gruppe um Prof. Gerwert an Patienten aus der multizentrischen prospektiven DELCODE-Studie des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) überprüft. Die DELCODE-Studie hat insbesondere Patienten in präklinischen Stadien der Alzheimerdemenz rekrutiert und kann über die Bestimmung über die Demenzbiomarker im Liquor und / oder das Amyloid-PET differenzieren, ob SCD-Alzheimerdemenz oder subjektiv wahrgenommene kognitive Defizite anderer Ätiologie vorliegen, beispielsweise im Rahmen einer Depression im Alter (Jessen et al., 2018,). Unsere Arbeits-

gruppe konnte kürzlich in Zusammenarbeit mit weiteren Kollegen aus Göttingen und Dresden für das aminoterminal-verlängerte Abeta-Peptid 3-40 eine endoproteolytische Freisetzung aus dem beta-Amyloidvorläuferprotein durch andere beta-Sekretasen als die bisher als therapeutisches „target“ genutzte BACE-I nachweisen (Beyer et al., 2016). Darüber hinaus waren wir an Forschungsarbeiten der Arbeitsgruppe von Weggen et al., Düsseldorf, beteiligt, die zeigen, dass die primär oligodendroglial exprimierte alternative beta-Sekretase ADAMTS4 das besonders amyloidogene aminoterminal-verkürzte Abeta-Peptid 4-x endoproteolytisch aus dem beta-Vorläuferprotein freisetzt (Walter et al., 2019). Entsprechend gibt es zunehmend experimentelle Hinweise dass aminoterminal-modifizierte Abeta-Peptide (verkürzt oder verlängert) auch durch glial exprimierte alternative non-BACE beta-Sekretasen freigesetzt werden, die wahrscheinlich bei glial-vermittelter Neuroinflammation besonders in Frühstadien der Alzheimerdemenz vermehrt exprimiert werden, konstitutiv dagegen – im Gegensatz zur neuronalen BACE-I – wenig zur Freisetzung von Abeta-Peptiden aus dem beta-Amyloidvorläuferprotein beitragen. Da die Bildgebung glialer Neuroinflammation bei Alzheimerkrankheit mittels Positronen-Emissionstomographie (u. a. Deprenyl-PET; Rodriguez-Vieitez et al., 2016) gut belegen konnte, dass diese gliale Aktivierung schon etwa 17 Jahre vor klinischer Manifestation der Demenz nachweisbar ist – und mit zunehmender Demenz sich eher abschwächt – würde nicht überraschen, wenn aminoterminal-modifizierte Abeta-Peptide besonders gut für die präklinische Diagnostik der Alzheimerdemenz geeignet sind. Die frühe und ausgeprägte Neuroinflammation bei Alzheimerkrankheit könnte auch über die vermehrte gliale Expression von non-BACE beta-Sekretasen zur pathologischen Prozessierung des beta-Amyloidvorläuferproteins beitragen. Damit bieten sich glial exprimierte non-BACE beta-Sekretasen als innovative „therapeutic targets“ an.

Ein weiterer innovativer Blut-Biomarker für demenzielle Erkrankungen ist die Bestimmung der leichten Ketten der Neurofilamente (NfL) im Blutserum. Kürzlich konnte hochrangig publiziert werden, dass bei autosomal-dominant vererbter genetischer Alzheimerdemenz schon früh vor klinischer Manifestation der Demenz ein Anstieg von NfL im Blut nachweisbar ist. Da das Auftreten von NfL im Blutserum zwar sehr spezifisch eine zentralnervöse neuronale Schädigung anzeigt, gleichzeitig aber sehr unspezifisch bezogen auf die Ätiopathogenese dieser neuronalen Schädigung ist, wird bei früher sporadischer Alzheimerdemenz die klinische Relevanz dieses Biomarkers anders zu beurteilen sein. Auch bei Multipler Sklerose (Edwards et al., 2019) oder Amyotropher Lateralsklerose (Feneberg et al., 2018) werden deutliche Anstiege von NfL im Blut gemessen. Die Messung von NfL im Blutserum kann als sehr sensitiver, aber unspezifischer Marker

neuronaler Schädigung interpretiert werden. Daher ist zu erwarten, dass im höheren Alter – wie bei präklinischer oder früher Alzheimerdemenz – NfL im Blut aus sehr unterschiedlichen Gründen erhöht sein kann, und bei einmaliger und alleiniger Bestimmung hier nur eingeschränkte klinische Relevanz haben wird. Eigene, noch unveröffentlichte Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe legen aber nahe, dass die Bestimmung von NfL zusammen mit oben diskutierten Abeta-Peptid-abhängigen „trait“ Blut-Biomarkern der Alzheimerkrankheit auch bei einmaliger Messung („baseline“) einen diagnostischen Mehrwert schafft. Besonders vielversprechend wird aber die Verlaufsmessung sein, wobei der NfL-Anstieg relativ zur „Baseline“ (Δ NfL) – weitgehend unabhängig von den sehr heterogenen Ausgangskonzentrationen und dem Alter des Patienten – die blutbasierte Frühdiagnostik der Alzheimererkrankung und Alzheimerdemenz unterstützen kann.

Zusammenfassend zeichnet sich ab, dass die vergleichsweise preiswerte und hochdurchsatzfähige Messung von mehreren Abeta-Peptidquotienten im Blutplasma, ggf. ergänzt durch die Quantifizierung von Abeta-Peptidkonformation und die verlaufsabhängige Bestimmung von Delta-NfL, zukünftig eine blutbasierte Identifizierung von Patienten mit präklinischer Alzheimerdemenz (SCD-AD, MCI-AD) ermöglichen wird. Bevor international validierte präventive bzw. im Sinne der Disease Interception krankheitsmodifizierende Behandlungskonzepte zur Verfügung stehen, wird dieser diagnostische Ansatz – auch aus medizinisch-ethischer Sicht – aktuell weniger relevant für die klinische Routinediagnostik sein. Es zeichnet sich aber ab, dass in Kombination mit körperlicher Untersuchung, Eigen-/ Fremdanamnese, klinisch-chemischer Ausschlussdiagnostik, vergleichsweise preiswertem MRT und psychometrischem Screening-Test die zusätzliche Durchführung der hier vorgestellten blutbasierten Frühdiagnostik ermöglichen wird, Hochrisiko-Patienten mit SCD- / MCI-Alzheimerdemenz mit deutlich verbesserter Sensitivität und Spezifität für die dringend benötigten multizentrischen Studien zu rekrutieren. Dieses kombinierte in-vivo / in-vitro Screening-Verfahren sollte ermöglichen, den „screening failure“ bei einem Einschluss in die großen Pivotal-Studien von derzeit 70-80 % auf etwa 20 % zu reduzieren und somit Geschwindigkeit, Durchführbarkeit und Qualität dieser Studien enorm zu verbessern. Die systematische Untersuchung unterschiedlicher Konzepte zur multimodalen, nicht-pharmakologischen Langzeit-Interception (mindestens 3 Jahre) und die systematische Untersuchung von „drug repurposing“ sollte parallel zu den molekularen „one target“ Ansätzen der forschenden Pharmaindustrie intensiviert werden, um erste Therapieansätze im Sinne einer den Erkrankungsprozess modifizierenden Disease Interception-Therapie zu identifizieren.

Abbildungen und Tabellen

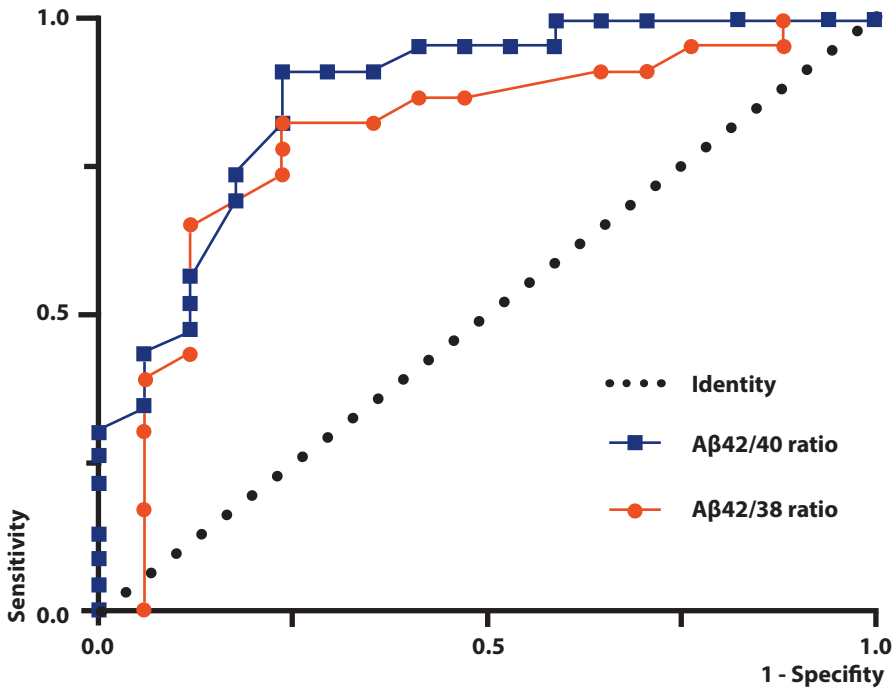


Abb. 1: Abeta-2step-Immunoassay (Aβ-2step-IA): Die diagnostische Zuverlässigkeit liegt im Bereich anderer innovativer Alzheimerdemenz-Bluttests (Ovod et al., 2017; Nakamura et al., 2018), jedoch erlaubt uns ein neuartiges Elutionsverfahren nach der Immunopräzipitation mit magnetischen Mikropartikeln direkt einen zweiten Multiplex-fähigen Immunoassay einzusetzen. Daher kann auf ein massenspektrometrisches Verfahren als Zweit-Analytik verzichtet werden, was hohen Probendurchsatz und eine breite Anwendbarkeit verspricht.

Die hier vorgestellte Studie vergleicht Patienten mit früher Alzheimerdemenz versus Patienten mit frühen anderen Demenzformen, wobei die Kreuzvalidierung der klinischen Diagnose mittels Liquoruntersuchung und/oder Florbetaben-Amyloid-PET durchgeführt wurde (Shahpasand-Kroner et al., 2018).

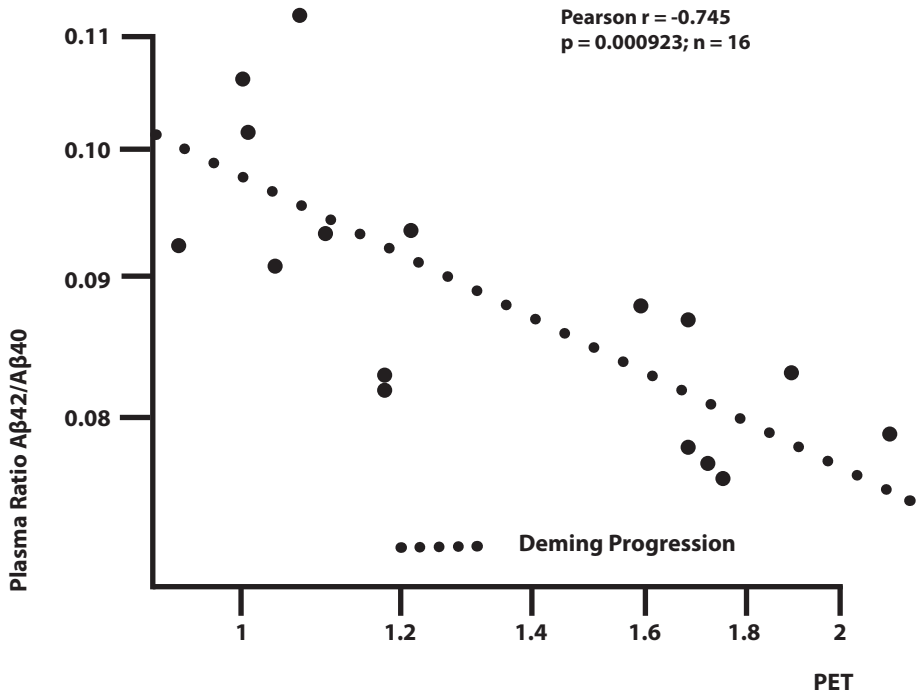


Abb. 2: Korrelation zwischen des mittels Abeta-2step-Immunoassay (Ab-2step-IA) im Blutplasma bestimmten Abeta-Peptidquotienten 42/40 mit der mittels Florbetaben-Amyloid-PET quantifizierten zerebralen beta-Amyloidplaquebelastung bei Patienten mit früher Alzheimerdemenz und anderen Demenzerkrankungen (Shahpasand-Kroner et al., 2018).

Abeta 42/40 Quotient im Blut	r =	p-Wert
Amyloidlast im Gehirn	-0,745	< 0,00092
Abeta 42/40 Quotient im Liquor	0,631	369×10^{-5}
Gesamt-Tau im Liquor	-0,579	< 0,0001
Phospho-Tau im Liquor	-0,439	< 0,0064
Abeta 42/total-Tau Quotient im Liquor	0,694	192×10^{-6}

Tab. 1: Korrelation zwischen des mittels Abeta-2step-Immunoassay (Ab-2step-IA) im Blutplasma bestimmten Abeta-Peptidquotienten 42/40 und international gut validierten Demenzbiomarkern der Alzheimerdemenz im lumbalen Liquor. Blutplasma und Liquorproben stammen von Patienten mit früher Alzheimerdemenz und anderen Demenzerkrankungen. Zusätzlich ist die Korrelation zwischen Abeta-Peptidquotienten 42/40 im Blutplasma und der mittels Flobetaben-Amyloid-PET quantifizierten zerebralen beta-Amyloidplaquebelastung dargestellt (siehe auch Abb. 2). Im Gegensatz zu den Liquordaten lagen Amyloid-PET-Befunde nur für 16 der 40 Patienten vor (Shahpasand-Kroner et al., 2018).

Literaturverzeichnis

- Andrieu, S., Guyonnet, S., Coley, N., Cantet, C., Bonnefoy, M., Bordes, S., Bories, L., Cufi, M. N., Dantoine, T., Dartigues, J. F., Desclaux, F., Gabelle, A., Gasnier, Y., Pesce, A., Sudres, K., Touchon, J., Robert, P., Rouaud, O., Legrand, P., Payoux, P., Caubere, J. P., Weiner, M., Carrie, I., Ousset, P. J., Vellas, B., and Group, M. S. (2017) Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial, *Lancet Neurol* 16, 377-389.
- Bachmann, M. F., Jennings, G. T., and Vogel, M. (2019) A vaccine against Alzheimer's disease: anything left but faith?, *Expert Opin Biol Ther* 19, 73-78.
- Beyer, I., Rezaei-Ghaleh, N., Klafki, H. W., Jahn, O., Haussmann, U., Wiltfang, J., Zweckstetter, M., and Knolker, H. J. (2016) Solid-Phase Synthesis and Characterization of N-Terminally Elongated Abeta-3-x -Peptides, *Chemistry* 22, 8685-8693.
- Burki, T. (2018) Alzheimer's disease research: the future of BACE inhibitors, *Lancet* 391, 2486.
- Edwards, K. R., Garten, L., Button, J., O'Connor, J., Kamath, V., and Frazier, C. (2019) Neurofilament light chain as an indicator of exacerbation prior to clinical symptoms in multiple sclerosis, *Mult Scler Relat Disord* 31, 59-61.
- Feneberg, E., Oeckl, P., Steinacker, P., Verde, F., Barro, C., Van Damme, P., Gray, E., Grosskreutz, J., Jardel, C., Kuhle, J., Koerner, S., Lamari, F., Amador, M. D. M., Mayer, B., Morelli, C., Muckova, P., Petri, S., Poesen, K., Raaphorst, J., Salachas, F., Silani, V., Stubendorff, B., Turner, M. R., Verbeek, M. M., Weishaupt, J. H., Weydt, P., Ludolph, A. C., and Otto, M. (2018) Multicenter evaluation of neurofilaments in early symptom onset amyotrophic lateral sclerosis, *Neurology* 90, e22-e30.
- Jessen, F., Spottke, A., Boecker, H., Brosseron, F., Buerger, K., Catak, C., Fliessbach, K., Franke, C., Fuentes, M., Heneka, M. T., Janowitz, D., Kilimann, I., Laske, C., Menne, F., Nestor, P., Peters, O., Priller, J., Pross, V., Ramirez, A., Schneider, A., Speck, O., Spruth, E. J., Teipel, S., Vukovich, R., Westerteicher, C., Wiltfang, J., Wolfsgruber, S., Wagner, M., and Duzel, E. (2018) Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE), *Alzheimers Res Ther* 10, 15.
- Jovicich, J., Babiloni, C., Ferrari, C., Marizzoni, M., Moretti, D. V., Del Percio, C., Lizio, R., Lopez, S., Galluzzi, S., Albani, D., Cavaliere, L., Minati, L., Didic, M., Fiedler, U., Forloni, G., Hensch, T., Molinuevo, J. L., Bartres Faz, D., Nobili, F., Orlandi, D., Parnetti, L., Farotti, L., Costa, C., Payoux, P., Rossini, P. M., Marra, C., Schonknecht, P., Soricelli, A., Noce, G., Salvatore, M., Tsolaki, M., Visser, P. J., Richardson, J. C., Wiltfang, J., Bordet, R., Blin, O., and Frisoni, G. B. (2018) Two-Year Longitudinal Monitoring of Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients with Prodromal Alzheimer's Disease Using Topographical Biomarkers Derived from Functional Magnetic Resonance Imaging and Electroencephalographic Activity, *J Alzheimers Dis*.
- Kaneko, N., Nakamura, A., Washimi, Y., Kato, T., Sakurai, T., Arahata, Y., Bundo, M., Takeda, A., Niida, S., Ito, K., Toba, K., Tanaka, K., and Yanagisawa, K. (2014a) Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition, *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 90, 353-364.
- Kaneko, N., Yamamoto, R., Sato, T. A., and Tanaka, K. (2014b) Identification and quantification of amyloid beta-related peptides in human plasma using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 90, 104-117.
- Nabers, A., Hafermann, H., Wiltfang, J., and Gerwert, K. (2019) Abeta and tau structure-based biomarkers for a blood- and CSF-based two-step recruitment strategy to identify patients with dementia due to Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement (Amst)* 11, 257-263.

Nabers, A., Ollesch, J., Schartner, J., Kotting, C., Genius, J., Hafermann, H., Klafki, H., Gerwert, K., and Wiltfang, J. (2016a) Amyloid-beta-Secondary Structure Distribution in Cerebrospinal Fluid and Blood Measured by an Immuno-Infrared-Sensor: A Biomarker Candidate for Alzheimer's Disease, *Analytical chemistry* 88, 2755-2762.

Nabers, A., Ollesch, J., Schartner, J., Kotting, C., Genius, J., Haussmann, U., Klafki, H., Wiltfang, J., and Gerwert, K. (2016b) An infrared sensor analysing label-free the secondary structure of the A β peptide in presence of complex fluids, *Journal of biophotonics* 9, 224-234.

Nabers, A., Perna, L., Lange, J., Mons, U., Schartner, J., Guldenhaupt, J., Saum, K. U., Janelidze, S., Holczek, B., Rujescu, D., Hansson, O., Gerwert, K., and Brenner, H. (2018) Amyloid blood biomarker detects Alzheimer's disease, *EMBO Mol Med* 10.

Nakamura, A., Kaneko, N., Villemagne, V. L., Kato, T., Doecke, J., Dore, V., Fowler, C., Li, Q. X., Martins, R., Rowe, C., Tomita, T., Matsuzaki, K., Ishii, K., Ishii, K., Arahata, Y., Iwamoto, S., Ito, K., Tanaka, K., Masters, C. L., and Yanagisawa, K. (2018) High performance plasma amyloid-beta biomarkers for Alzheimer's disease, *Nature* 554, 249-254.

Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levalahti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Backman, L., Hanninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindstrom, J., Mangialasche, F., Paajanen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., and Kivipelto, M. (2015) A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial, *Lancet* 385, 2255-2263.

Ovod, V., Ramsey, K. N., Mawuenyega, K. G., Bollinger, J. G., Hicks, T., Schneider, T., Sullivan, M., Paumier, K., Holtzman, D. M., Morris, J. C., Benzinger, T., Fagan, A. M., Patterson, B. W., and Bateman, R. J. (2017) Amyloid beta concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis, *Alzheimers Dement* 13, 841-849.

Rodriguez-Vieitez, E., Saint-Aubert, L., Carter, S. F., Almkvist, O., Farid, K., Scholl, M., Chiotis, K., Thordardottir, S., Graff, C., Wall, A., Langstrom, B., and Nordberg, A. (2016) Diverging longitudinal changes in astrocytosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease, *Brain* 139, 922-936.

Shahpasand-Kroner, H., Klafki, H. W., Bauer, C., Schuchhardt, J., Huttenrauch, M., Stazi, M., Bouter, C., Wirths, O., Vogelgsang, J., and Wiltfang, J. (2018) A two-step immunoassay for the simultaneous assessment of A β 38, A β 40 and A β 42 in human blood plasma supports the A β 42/A β 40 ratio as a promising biomarker candidate of Alzheimer's disease, *Alzheimers Res Ther* 10, 121.

Walter, S., Jumpertz, T., Huttenrauch, M., Ogorek, I., Gerber, H., Storck, S. E., Zampar, S., Dimitrov, M., Lehmann, S., Lepka, K., Berndt, C., Wiltfang, J., Becker-Pauly, C., Beher, D., Pietrzik, C. U., Fraering, P. C., Wirths, O., and Weggen, S. (2019) The metalloprotease ADAMTS4 generates N-truncated A β 4-x species and marks oligodendrocytes as a source of amyloidogenic peptides in Alzheimer's disease, *Acta Neuropathol* 137, 239-257.

Prof. Dr. med. Jens Wiltfang

hat seit 2013 den Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universitätsmedizin Göttingen inne, wo er die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie leitet. Seit 2014 ist er zudem im jährlichen Turnus Koordinator für die Klinische Forschung am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Zuvor war er u.a. Professor für Psychiatrie an der Universität Duisburg-Essen.

**Wichtige Stationen:**

- Von 2007 bis 2013 war er Professor für Psychiatrie der Universität Duisburg-Essen und leitete die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des LVR Klinikum Essen. 2010 bis 2013 gehörte er zudem dem Vorstand des Proteinforschungskonsortiums PURE (Protein Research Unit Ruhr within Europe) an der Ruhr-Universität Bochum an
- Nach seiner Habilitation in Göttingen folgte er 2002 dem Ruf an die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, wo er zuletzt bis 2007 stellvertretender Klinikdirektor und Leiter des Forschungslabors für Molekulare Neurobiologie war