

2. Zielstellung

Morbus Alzheimer ist die am häufigsten vorkommende Demenzerkrankung weltweit, wobei die Zahl der Patienten mit steigendem Alter deutlich zunimmt. Aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung werden bis zum Jahr 2050 global etwa 81 Millionen Menschen an einer Demenz leiden, von denen 60 % (ca. 50 Millionen) eine AD aufweisen (Ferri et al., 2005).

Die Diagnose der AD ist heute eine kosten- und zeitintensive Ausschlussdiagnose, die nur in etwa 60 % der Fälle von nicht-spezialisierten Medizинern richtig gestellt wird. Viele diagnostizierte Alzheimerpatienten erhalten antidementive Medikamente, wie Cholinesterase-Hemmer, erst in einem späten klinischen Stadium. Dabei wäre eine beginnende Therapie aber gerade in der symptomfreien präklinischen Phase, die sich über mehrere Jahrzehnte erstrecken kann, für den Krankheitsverlauf vermutlich von großem Vorteil. Hilfreich wäre hier ein sogenannter Biomarker, der im Blut oder auch der cerebrospinalen Flüssigkeit mit ausreichender Spezifität und Sensitivität, entsprechend den Anforderungen des „Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer’s Association“ und der „National Institute on Aging Working Group“, die Diagnose Alzheimer in einem möglichst frühen Stadium stellen kann (Consensus Report, 1998).

Neuropeptide und Peptidhormone, die im Gehirn wichtige Signal- und Regulationsfunktionen ausüben, können unter neurodegenerativen Bedingungen verändert vorliegen (Gottfries et al., 1995) und stellen somit potenzielle Biomarker für diese Erkrankungen dar. Eine zuverlässige Quantifizierung der reifen Peptide im Blut bzw. CSF ist jedoch aufgrund der Instabilität, der meist nur lokalen Freisetzung sowie der Maskierung durch Bindeproteine schwer durchführbar. Für viele Neuropeptide und Peptidhormone, wie Vasopressin (Morgenthaler et al., 2006; Struck et al., 2005a), Calcitonin (Weglohner et al., 2001), Neurotensin (Ernst et al., 2006) oder Insulin (Melani et al., 1970) konnte jedoch gezeigt werden, dass auch die sehr viel stabileren Vorläufermoleküle bzw. die Intermediate der Propeptidprozessierung sezerniert und als Surrogatmoleküle der reifen Peptide in verschiedenen Körperflüssigkeiten detektiert werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll überprüft werden, ob sich die Vorläufermoleküle der Peptide Enkephalin, Substanz P und Calcitonin - Proenkephalin A, Protachykinin A und Procalcitonin - als Biomarker für die Früh- und/ oder Differenzialdiagnose der AD eignen. Hierfür sollen zunächst sensitive Chemilumineszenz-Immunoassays zur Detektion von Proenkephalin A- bzw. Protachykinin A-Fragmenten im Blut und der Cerebrospinalflüssigkeit entwickelt werden. Für die Quantifizierung von Procalcitonin, dem stabilen Vorläufermolekül des Calcitonin, steht ein kommerzieller Immunoassay zur Verfügung. Mit Hilfe dieser Immunoassaysyste-

me soll die Expression der entsprechenden Prohormon- und Proneuropeptid-Fragmente sowohl im Blut (Serum/ EDTA-Plasma) als auch im CSF von kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollprobanden im Vergleich zu Patienten mit verschiedenen primären Demenzerkrankungen, wie der Alzheimer-Demenz, der vaskulären Demenz, der Lewy-Body-Demenz und der frontotemporalen Demenz, überprüft werden. Als weitere Vergleichsgruppen sollen Patienten mit leichten bzw. subjektiven kognitiven Störungen sowie Patienten mit akuten neuroinflammatorischen Erkrankungen, wie Meningitis und Enzephalitis, dienen. Des Weiteren sollen die Konzentrationsgradienten der Peptidfragmente in parallel entnommenen Blut- und CSF-Proben von nicht kognitiv beeinträchtigten neurologischen Kontrollen sowie Demenzpatienten quantifiziert und mit den Gradienten bekannter Peptide und Proteine verglichen werden.