

Ultralange Eiweiss-Fasern geben Hinweise für ein Demenzrisiko

Im Verlauf einer Alzheimer-Erkrankung tauchen bestimmte Eiweisse im Nervenwasser (Liquor) von Betroffenen auf. Empa-Forschende haben nun gemeinsam mit der Klinik für Neurologie des Kantonsspitals St. Gallen ein breites Spektrum an Eiweissbausteinen und -fasern im Liquor sichtbar gemacht. Ihr Fazit: Ultralange feine Eiweiss-Fasern sind ein eindeutiges Kennzeichen für eine Alzheimer-Demenz. [Die kürzlich in «Communications Biology» publizierte Studie liefert neue Erkenntnisse zur Rolle von Eiweiss-Anhäufungen bei der Entstehung von Demenzerkrankungen und soll deren Früherkennung verbessern.](#)

Die Früherkennung und Behandlung von Demenzerkrankungen wie Alzheimer ist noch immer eine der grossen Herausforderungen der modernen Medizin. Dass bestimmte Eiweisse im Nervenwasser (Liquor) zur Diagnose von Alzheimer herangezogen werden können, ist zwar bereits bekannt. Die derzeitigen Nachweisverfahren für derartige «Biomarker» mittels biochemischer Tests können jedoch lediglich die Anwesenheit und Menge der verdächtigen Eiweisse ermitteln. So lassen sich keine Aussagen über ihre ursprüngliche Struktur und Form machen.

Derartige Informationen könnten jedoch Rückschlüsse auf das Krankheitsstadium und die Effizienz von möglichen Behandlungen erlauben. Ein Team der Empa und der Klinik für Neurologie des Kantonsspitals St. Gallen hat nun die für Alzheimer aussagekräftigen Proteine mittels Rasterkraftmikroskopie unter möglichst realitätsnahen Bedingungen sichtbar gemacht. [Die Ergebnisse haben die Forschenden kürzlich im Fachblatt «Communications Biology» publiziert.](#)

Molekül in natürlicher Gestalt

Mit der neuen Studie ergänzen die Forschenden ihre Einblicke in die Alzheimer-Entstehung und -Diagnose um ein weiteres Puzzleteil. In einer früheren Arbeit hatte das Team um Empa-Forscher Peter Nirmalraj vom «[Transport at Nanoscale Interfaces](#)»-Labor in Dübendorf die potenziell problematischen Eiweissstoffe bereits im Blut in ihrer natürlichen Gestalt darstellen können. [Für diese Arbeit wurde das Team bereits von der «Franco Regli Foundation» in Bern ausgezeichnet.](#) Nun zeigen die Forschenden die unverfälschte Gestalt der Proteine detailliert auch direkt im Liquor auf.

Eindrückliche Präzision

Gelingen konnte dies dank einer Technologie, die mit eindrucklicher Präzision die Welt der Moleküle in ihrem Innersten erkennbar macht: die Rasterkraftmikroskopie (AFM). In der Grösse an ein herkömmliches Tischmikroskop erinnernd, ermöglicht die AFM-Technologie indes morphologische Beobachtungen im Nanometerbereich, ohne dabei die Eiweisse zu zerstören. Und bei der Analyse von Grösse, Struktur, Form und räumlichem Aufbau der Protein-Ansammlungen direkt im Liquor konnte das Team nun eine Verbindung zum Krankheitsstadium erkennen. «Während sich bei Menschen in einer frühen Phase der Erkrankung lediglich kurze Eiweissfasern mit rund 100 Nanometern Länge fanden, tauchten in späteren Krankheitsphasen Fasern mit einer vielfach grösseren Ausdehnung auf, die mehrere Mikrometer lang werden konnten», sagt Biophysiker Nirmalraj. Bei gesunden Personen waren hingegen keine oder wenige besonders kurze Fasern in den Proben enthalten.

Rückenwind für AFM-Technologie

Nach diesen Pilotstudien mit 33 Personen wird das Team jetzt die Anstrengungen verstärken und die im Labor gesammelten Erkenntnisse mit Daten von grösseren Patientinnen- und Patientengruppen abgleichen. Zudem sollen weitere Informationen über die chemischen Eigenschaften der Eiweisse in verschiedenen Körperflüssigkeiten erforscht werden. Rückenwind erhielt Empa-Forscher Nirmalraj bereits durch die Unterstützung der Zürcher Stiftung Synapsis, um die Arbeiten an einem Bluttest für Alzheimer mit der AFM-Technologie weiter voranzutreiben.

«Die AFM-Technologie hat das Potenzial, die herkömmlichen Biomarker-Tests zu ergänzen und die Früherkennung von Alzheimer zu verbessern», ist Nirmalraj überzeugt. Denn während die Biomarker-Tests die Eiweissmengen angeben, könne die AFM-Technologie Informationen zur Struktur und Form von Eiweissansammlungen und damit zum Verlauf der Erkrankung angeben. Darüber hinaus werde man das Krankheitsgeschehen weiter ergründen können, um die Basis für neue, wirksamere Medikamente zu liefern.

Literatur

PN Nirmalraj, T Schneider, L Lüder & A Felbecker; Protein fibril length in cerebrospinal fluid is increased in Alzheimer's disease; Communications Biology (2023);

DOI: [10.1038/s42003-023-04606-7](https://doi.org/10.1038/s42003-023-04606-7)

PN Nirmalraj, T Schneider, A Felbecker; Spatial organization of protein aggregates on red blood cells as physical biomarkers of Alzheimer's disease pathology; Science Advances (2021);

DOI: [10.1126/sciadv.abj2137](https://doi.org/10.1126/sciadv.abj2137) <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abj2137>