



Laboruntersuchungen in der Demenzdiagnostik

Die demographische Entwicklung der Altersstruktur unserer Gesellschaft wird künftig einen weiteren, deutlichen Anstieg von Demenzerkrankungen mit sich bringen. Die Prävalenz der Demenzen steigt exponentiell mit dem Alter und erreicht bei über 65-jährigen ca. 8 %, zwischen dem 80. und dem 89. Lebensjahr das Maximum mit bis zu 40 %, wovon über die Hälfte als Alzheimer-Demenz imponieren. Verbesserte medikamentöse Optionen - aktuell etwa durch Acetylcholinesterasehemmer (z. B. Donepezil) und NMDA-Rezeptorantagonisten (Memantine), künftig vielleicht durch Beta- bzw. Gammasekretase-Inhibitoren und Beeinflussung der Amyloid-Faltblattstruktur - erhöhen die Notwendigkeit einer Frühdiagnostik. Erste Erfahrungen deuten darauf hin, dass eine Behandlung bereits im Stadium der milden kognitiven Beeinträchtigung (MCI) sinnvoll ist. Hierbei können Laboruntersuchungen, neben klinischen und bildgebenden Methoden, wichtige Hilfestellung geben. Histopathologisch definierte Besonderheiten in der Pathogenese der Demenzerkrankungen führen zu laboranalytisch messbaren Markersubstanzen in Liquor und Blut, die in Kombination insbesondere zur Diagnostik der Alzheimer-Demenz, aber auch zur Differenzialdiagnostik gegenüber anderen Demenzerkrankungen genutzt werden können.

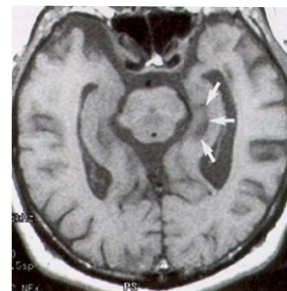
β -Amyloid im Liquor (A β 1-42)

Die histochemisch im demenziellen Hirn nachweisbaren senilen Amyloidplaques setzen sich hauptsächlich aus proteolytischen Abbauprodukten des physiologischen Amyloidprecursorproteins APP, den sogenannten β -Amyloidpeptiden (A β -Peptiden) zusammen. Im Liquor von Patienten mit Alzheimer-Demenz werden typischerweise erniedrigte Werte des A β 1-42 Peptids bereits in frühen Krankheitsstadien nachgewiesen. Der ursächliche Zusammenhang ist noch nicht abschließend geklärt, es liegt aber wohl nicht nur eine verstärkte Amyloidablagerung in den Plaques vor. Auch bei cerebraler Amyloidangiopathie, der amyotrophen Lateralsklerose und der Lewy-Körperchen-Demenz werden Erniedrigungen des Amyloidspiegels im Liquor beobachtet. Die Aussagekraft der Untersuchung wird durch die kombinierte Bestimmung mit dem Tau-Protein im Liquor wesentlich verbessert. Einige Studien weisen darauf hin, dass die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung auch noch durch die Bestimmung des Amyloidquotienten (A β 1-42 x 10/A β 1-40) erhöht werden kann.

Als Probenröhrchen bitte Polypropylen benutzen und den Liquor kühlen, aber nicht mehrfach wiederholt einfrieren; anderenfalls ist mit falsch erniedrigten Werten zu rechnen.

Tau-Protein im Liquor

Ein typisches Merkmal der Alzheimer-Demenz ist die verstärkte Bildung von Fibrillenbündeln in den Neuronen. Sie ist Folge einer Destabilisierung der neuronalen Mikrotubuli, welche im physiologischen Zustand offenbar durch verschiedene Tauproteine verhindert wird. Eine Erhöhung der messbaren Gesamt-Tau-Konzentration im Liquor hat sich als brauchbarer Indikator eines Nervenzelluntergangs erwiesen. Am besten untersucht ist diese Erhöhung in der Diagnostik des M. Alzheimer, jedoch ist altersabhängig bereits bei Gesunden mit höheren Werten zu rechnen. Auch andere Erkrankungen mit Schädigung der Neuronen (degenerativ, entzündlich, vaskulär, tumorös) können zu erhöhten Tau-Werten führen. Die höchsten Tau-Konzentrationen werden bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und bei Hirninfarkten beobachtet. Zur Demenzdiagnostik empfiehlt sich deshalb immer die kombinierte Bestimmung auch des β -Amyloidproteins im Liquor. Es kann dasselbe Polypropylenröhrchen wie für das β -Amyloid benutzt werden (bitte kühlen, aber nicht mehrfach wiederholt einfrieren).



Typische Veränderung bei Patienten mit Alzheimer-Demenz

- Alteration der weißen Substanz
- Hippokampus-Atrophie (Pfeile)

Phospho-Tau im Liquor (pTau 181)

Nach heutigem Verständnis der Pathogenese der Alzheimer-Demenz führen enzymatische Störungen zu einer verstärkten Phosphorylierung der Tau-Proteine. Diese scheint die physiologische Stabilisierungsfunktion für die Mikrotubuli zu beeinträchtigen, so dass verstärkte Bündelbildung („Alzheimer-Fibrillen“) mit Zelluntergang resultiert. Laboranalytisch am besten charakterisiert ist ein Nachweisverfahren, mit dessen Hilfe die Hyperphosphorylierung in Position Threonin181 des Tau-Proteins im Liquor gemessen werden kann. Interessanterweise werden erhöhte phospho-Tau-Werte nach jetzigem Kenntnisstand nur bei Alzheimer-Demenz, nicht aber bei anderen Demenzformen beobachtet, so dass dem Parameter wohl differenzialdiagnostische Bedeutung zukommt. Selbst bei maximaler Erhöhung des Gesamt-Tau im Rahmen einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung bleibt das Phospho-Tau normwertig. Die Analyse kann aus demselben Röhrchen wie für β -Amyloid und Gesamt-Tau (gekühlt, nicht mehrfach wiederholt eingefroren) erfolgen.

Apolipoprotein E (APO E) im EDTA-Blut

Statistische Metaanalysen weisen auf genetische Risikofaktoren für eine Alzheimer-Demenz hin. Am besten charakterisiert wurde bisher die Typisierung des Apolipoproteins E. Vorliegen des Allels 4 (APO E4) bedingt offenbar ein stärkeres Alzheimer-Risiko als andere Allele, und verlagert den Beginn der Erkrankung um 8 bis 16 Jahre nach vorn. Alzheimer-Patienten mit dem APO E4 zeigen in der Liquoranalyse noch niedrigere β -Amyloidwerte als bei anderem APO-E-Allel. Die homozygote Ausprägung APO E4/4 verstärkt diese Faktoren weiter. Die Bestimmung erfolgt als Genotyp aus EDTA-Blut.

Kombinierte Beurteilung von Laborwerten

Nach heutigem Wissensstand kann erst die kombinierte Durchführung von Laboruntersuchungen wesentlich zur Frühdiagnostik und Differenzialdiagnose der Alzheimer-Demenz beitragen. Liquor cerebrospinalis ist dabei ein unabdingbares Untersuchungsmaterial. Bei einem typischen Fall von Alzheimer-Demenz werden darin erhöhte Werte für Gesamt-Tau und phospho-Tau erwartet, während das β -Amyloid erniedrigt ist. Die Bestimmung nur eines Parameters führt zu nicht akzeptablen Werten für die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung. In einer großen Vergleichsstudie wurde von Hulstaert et al. eine Entscheidungsgerade ermittelt, anhand derer Wertekombinationen von β -Amyloid und Tauprotein eingeordnet werden können ($A\beta_{1-42} = 240 + 1,18 \times \text{Tau}$). Mit Hilfe dieser Geraden gelingt eine Unterscheidung von Alzheimer-Patienten von normalen Kontrollen (Sensitivität 85%, Spezifität 81%), die Diskriminierung anderer neurologischer Erkrankungen von Alzheimer-Demenz (Sensitivität 85%, Spezifität 86%) und die Abgrenzung zwischen Alzheimer- und Non-Alzheimer-Demenz (Sensitivität 85%, Spezifität 58%). In einer anderen Studie differenzierten Rösler et al. mit der Entscheidungsgeraden ($A\beta_{1-42} = 0,73 \times \text{Tau} + 150$) Alzheimer-Demenzen von gesunden Kontrollen (Sensitivität 89%, Spezifität 100%). Die Spezifität der Unterscheidung zwischen Alzheimer- und Non-Alzheimer-Demenz erreichte immerhin 75%, wenn zusätzlich eine Untergrenze für das Tauprotein mit 445 pg/ml herangezogen wurde. Zur Verbesserung insbesondere des Spezifitätswertes bei der Differenzialdiagnose zwischen Alzheimer- und Non-Alzheimer-Demenz wird die ergänzende Bestimmung des Phospho-Tau herangezogen. Die zusätzliche Bedeutung der APO E-Genotypisierung im EDTA-Blut liegt in einer generellen Risikoabschätzung.

Ansprechpartner:

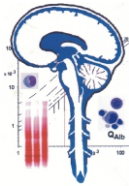
Dr. med. Andreas Gerritzen

Facharzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie,

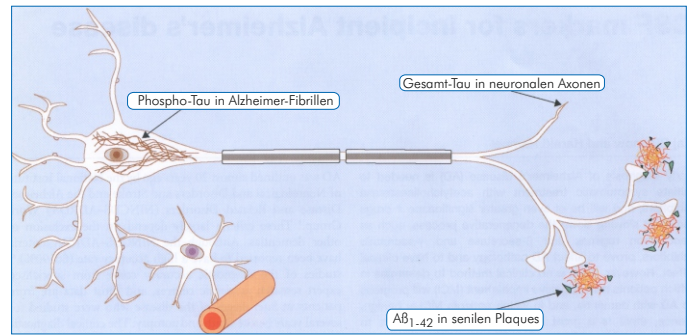
Facharzt für Laboratoriumsmedizin

Fon +49 (0)421 2072-108

E-Mail: Andreas.Gerritzen@mlhb.de



Anerkanntes Liquor-Fachlabor der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e. V. (DGLN)



Schematische Darstellung des typischen pathogenetischen Prozesses bei der Alzheimer-Demenz und der Lokalisation der Markersubstanzen.

Literatur:

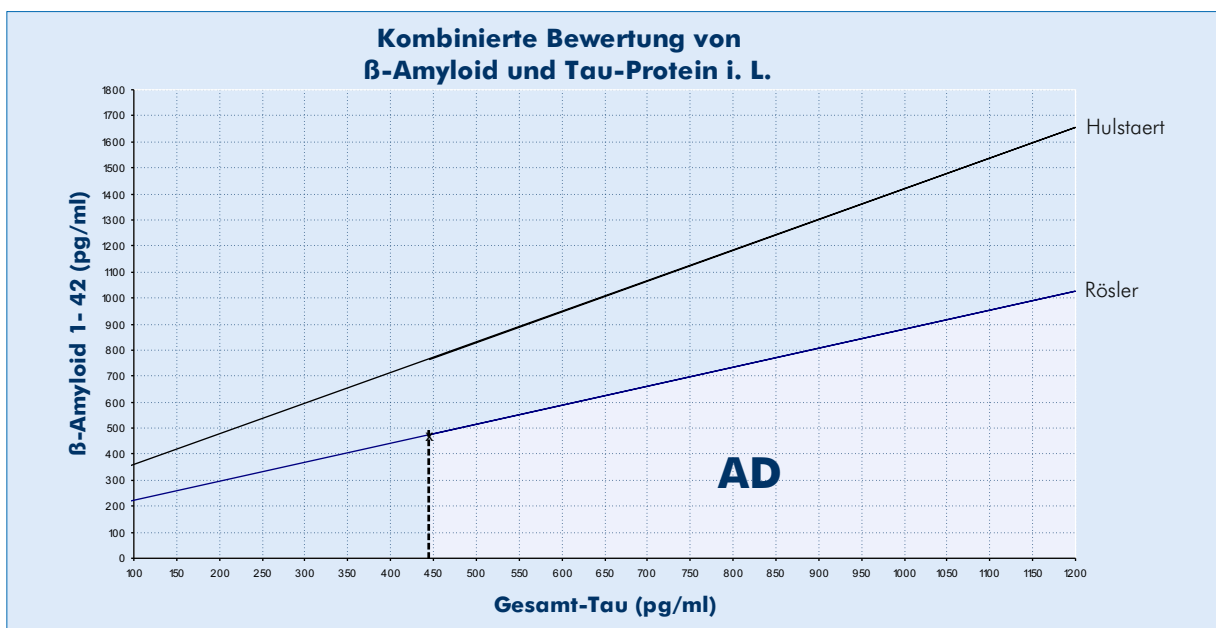
F. Hulstaert et al: Improved discrimination of AD patients using β -amyloid (1-42) and tau levels in CSF *Neurology* 52, 1555-1562; 1999

N. Rösler et al: Aktuelle klinisch-neurochemische Diagnostik der Alzheimer-Krankheit *J Lab Med* 26, 139-148; 2002

K. Blennow et al: CSF markers for incipient Alzheimer's disease *The Lancet Neurology* 2, 605-613; 2003

P. Lewczuk et al: Tau protein phosphorylated at threonine 181 in CSF as a neurochemical biomarker in Alzheimer's disease *J Molecular Neuroscience* 23, 115-122; 2004

N. Schoonenboom et al: Effects of processing and storage conditions on amyloid β (1-42) and tau concentrations in cerebrospinal fluid: implications for use in clinical practice *Clinical Chemistry* 51, 189-195; 2005



Diskriminierungsgeraden zur kombinierten Beurteilung von Gesamt-Tau und β -Amyloid (1-42) im Liquor. Nach Hulstaert et al. sprechen Wertepaare unter der Geraden mit einer Sensitivität von 85 % für eine Alzheimer-Demenz, jedoch bei nur 58 % Spezifität. Diese steigt nach Rösler et al. auf 75 %, wenn Wertepaare im Feld "AD" gefunden werden (s. Text) Erhöhte phospho-Tau-Werte werden nach heutiger Kenntnis nur bei Alzheimer-Demenz gefunden.

Quellen: F. Hulstaert et al: Improved discrimination of AD patients using β -amyloid (1-42) and tau levels in CSF *Neurology* 52, 1555-1562; 1999
N. Rösler et al: Aktuelle klinisch-neurochemische Diagnostik der Alzheimer-Krankheit. *J. Lab. Med.* 26, 139-148; 2002