

Demenzdiagnostik in Liquor und Blut

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), neuerdings durch monoklonale Antikörper gegen Beta-Amyloid (z. B. Lecanemab, Donanemab), künftig vielleicht durch Beta- bzw. Gammasekretase-Inhibitoren und Beeinflussung der Amyloid-Faltblattstruktur - erhöhen die Notwendigkeit einer Frühdiagnostik. Alle bisherigen therapeutischen Erfahrungen deuten darauf hin, dass eine Behandlung bereits im Stadium der milden kognitiven Beeinträchtigung (MCI), vielleicht sogar noch davor am erfolgreichsten ist. Hierbei können Laboruntersuchungen wichtige Hilfestellung geben, neben klinischen und bildgebenden Methoden. 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.

Beta-Amyloid im Liquor (A β 42, A β 40 und Amyloid-Quotient)

Die histochemisch im demenziellen Hirn nachweisbaren senilen Amyloidplaques setzen sich hauptsächlich aus proteolytischen Abbauprodukten des physiologischen Amyloidprecursorproteins APP, den sogenannten Beta-Amyloidpeptiden (A β -Peptiden) zusammen.

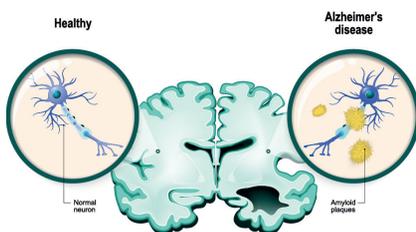


Abb. 1: Amyloid-Plaques und deutlich reduziertes Hirnvolumen bei M. Alzheimer

Im Liquor von Patienten mit Alzheimer-Demenz werden typischerweise erniedrigte Werte des A β 42-Peptids bereits in frühen Krankheitsstadien nachgewiesen. Der ursächliche Zusammenhang ist noch nicht abschließend geklärt, der Befund ist wohl nicht allein durch eine verstärkte Amyloidablagerung in den Plaques erklärt. So werden auch bei cerebraler Amyloidangiopathie, der amyotrophen Lateralsklerose und der Lewy-Körperchen-Demenz Erniedrigungen

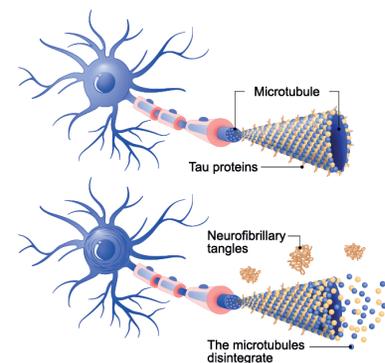
des Amyloidspiegels im Liquor beobachtet. Die Aussagekraft der Untersuchung wird durch die kombinierte Bestimmung des A β 42- mit dem A β 40-Peptid im Liquor wesentlich verbessert. Sensitivität und Spezifität der Amyloiduntersuchung können durch die Bestimmung des Amyloidquotienten (A β 42 x 10/A β 40) deutlich erhöht werden, und die labor diagnostische Verdachtsdiagnose kann früher gestellt werden. Als Probenröhrchen für den Liquor bitte Polypropylen benutzen und den Liquor kühlen, aber nicht mehrfach wiederholt einfrieren und auftauen; 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 Erkrankun-

gen 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 aus dem Liquor empfiehlt sich deshalb immer die kombinierte Bestimmung mit dem Amyloidquotienten und mit dem phospho-Tau (s. u.). Es kann dasselbe Polypropylenröhrchen wie für das Beta-Amyloid benutzt werden (bitte kühlen, aber nicht mehrfach wiederholt einfrieren und auftauen).

HEALTHY NEURON



ALZHEIMER'S DISEASE

Abb. 2: Degradierete Mikrotubuli bilden die typischen Alzheimer'schen Fibrillen

phospho-Tau im Liquor (pTau 181)

Nach heutigem Verständnis der Pathogenese der Alzheimer-Demenz führen enzymatische Störungen zu einer verstärkten Phosphorylierung der Tau-Proteine an diversen Positionen. Diese scheint die physiologische Stabilisierungsfunktion für die Mikrotubuli zu beeinträchtigen, so dass daraus verstärkte Bündelbildung („Alzheimer-Fibrillen“) mit Zelluntergang resultiert.

Laboranalytisch hat sich im Liquor am besten der Test bewährt, mit dessen Hilfe die Hyperphosphorylierung an Position Threonin181 des Tau-Proteins im Liquor gemessen werden kann (pTau181). Interessanterweise werden eindeutig erhöhte Werte für pTau181 ganz vorrangig bei Alzheimer-Demenz, nicht oder nicht in dem Ausmaß jedoch bei anderen Demenzformen beobachtet, so dass dem Parameter auch differenzialdiagnostische Bedeutung zukommt. So bleibt selbst bei maximaler Erhöhung des Gesamt-Taus infolge einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung das phospho-Tau normwertig. Die Analyse kann aus demselben PP-Röhrchen erfolgen wie für β -Amyloid und Gesamt-Tau (gekühlt, nicht mehrfach wiederholt eingefroren und aufgetaut).

Kombinierte Beurteilung von Demenzmarkern im Liquor: Erlangen-Score

Die kombinierte Durchführung und Bewertung von Laboruntersuchungen im Liquor kann wesentlich zur Frühdiagnostik und Differenzialdiagnose der Demenz beitragen. Im typischen Fall von Alzheimer-Demenz werden erhöhte Werte für Gesamt-Tau und phospho-Tau erwartet, während das Beta-Amyloid 1-42 und der Amyloidquotient erniedrigt sind (A β 40 reagiert uneinheitlich und ist zur alleinigen Bestimmung ungeeignet). Die Bestimmung nur eines Parameters führt generell zu nicht akzeptablen Werten für die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung.

Zur Vereinfachung und Standardisierung der kombinierten Bewertung von Tau, pTau181, A β 42 und des Amyloidquotienten kann ein Punktescore verwendet werden, bei dem grenzwertige Befunde mit einem Punkt und klar pathologische Befunde mit zwei Punkten bewertet wer-

den. Dieser Score wird auch als Erlangen-Score bezeichnet, da er in internationalen Kooperationen unter der Federführung des an der Universität Erlangen tätigen Prof. Piotr Lewczuk entwickelt wurde.

14-3-3-Protein im Liquor

Zur Ergänzung der oben aufgeführten Liquorparameter wird bei klinischem und/oder laborchemischem Verdacht auf eine Creutzfeldt-Jacob-Erkrankung (CJD) die Bestimmung des 14-3-3-Proteins aus dem Liquor empfohlen. Es wird bei starker Schädigung der ZNS-Neuronen freigesetzt und in erhöhter Konzentration im Liquor nachweisbar. Ein negativer 14-3-3-Test hat einen hohen negativen Vorhersagewert zum Ausschluss einer CJD, ein positiver Wert bedeutet jedoch nicht zwangsläufig das Vorliegen der Erkrankung.

Zur Sicherung der Diagnose empfehlen wir dann die anschließende Bestimmung des Prionproteins im Nationalen Referenzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (NRZ-TSE) an der Universität in Göttingen.

Apolipoprotein E4 (APO E4) im EDTA-Blut

Statistische Metaanalysen weisen auf genetische Risikofaktoren für eine Alzheimer-Demenz hin. Am besten charakterisiert wurde bisher die Typisierung des

Apolipoproteins E. Das 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. APO E3 entspricht dem Normaltyp, andere Erkrankungen wie z. B. Fettstoffwechselstörungen sind mit APO E2 assoziiert.

Die Bestimmung erfolgt vorwiegend als Genotyp aus EDTA-Blut (Einwilligungserklärung nach GenDG erforderlich), jedoch mehren sich Hinweise für eine Bedeutung auch der phänotypischen Expression des APO E4 für die Alzheimererkrankung, sodass künftig wahrscheinlich quantifizierbare proteinchemische Verfahren an Bedeutung gewinnen.

Demenzmarker im EDTA-Plasma (pTau217, pTau181 und Amyloid-Quotient)

Neben der Bestimmung von Demenzmarkern aus dem Liquor wird seit vielen Jahren an der Eignung von blutbasierten Methoden geforscht. Erst die Einführung hochsensitiver und präziser, vollautomatisierter Verfahren basierend auf Chemilumineszenz ermöglichte einen Durchbruch. Gesamt-Tau erweist sich als kein geeigneter Parameter für die Plasmabestimmung, wohl dagegen phospho-Tau

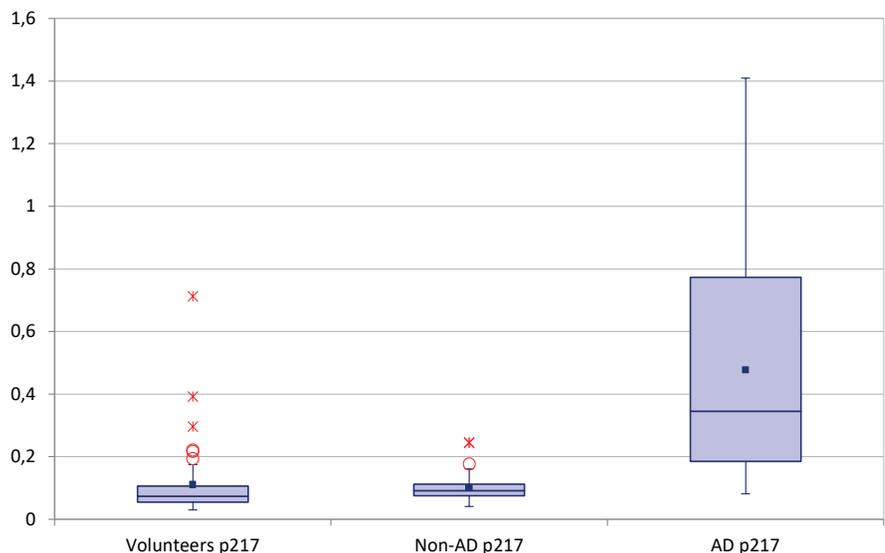


Abb. 3: Phospho-Tau 217 zeigt im Plasma von Patienten mit M. Alzheimer und seinen Vorstufen höhere Werte. Alle Ergebnisse sind als Multiple-of-Median der Volunteers dargestellt. O kennzeichnet Extremwerte, X die wenigen Ausreißer. Eine kombinierte Bewertung aller vier Parameter im PPD-Score verbessert noch die diagnostische Aussagekraft

und der bekannte Amyloid-Quotient. Zusätzlich zu dem im Liquor bewährten pTau181 und Aβ42x10/Aβ40 scheint das pTau217 besonders erfolgversprechend, wenn es um den frühen Ein- bzw. Ausschluss zu weitergehender Diagnostik für eine Alzheimerbehandlung geht. Ein empfehlenswertes Untersuchungsspektrum von Plasmamarkern besteht damit aus pTau181, pTau217 und dem Aβ-Quotienten Aβ42x10/Aβ40. Ähnlich wie beim Erlangen-Score für die kombinierte Bewertung aus dem Liquor kann ein Plasma-Punkte-Score berechnet werden (Plasma-Protein-Demenz-Score, PPD-score), der die vereinfachte Bewertung erleichtert. Dabei fließen erhöhte Werte für pTau181 und pTau217 sowie ein erniedrigter Amyloid-Quotient in die Berechnung ein. Weitere Scores (z. B. AT²¹⁷-Term) und Quotienten (z. B. pTau217/pTau181) befinden sich derzeit in klinischer Prüfung und könnten die Aussagekraft der kombinierten Bewertung weiter stärken. Zum jetzigen Zeitpunkt ersetzt die Plasmabestimmung nicht die Liquoruntersuchungen, sondern bietet sich für eine frühe, leicht verfügbare und wenig invasive Weichenstellung zur Vermeidung oder Einleitung von klinischen, anamnestischen und bildgebenden Verfahren (z. B. Amyloid-PET) sowie der bewährten Liquordiagnostik an. Wegen des geringen Aufwands erscheinen Plasmatests auch für niedrighschwellige Verlaufskontrollen und ein Therapiemonitoring geeignet. Untersuchungsmaterial ist möglichst nüchtern gewonnenes EDTA-Plasma (ca. 2 ml), das bald vom Blutkuchen getrennt und gekühlt werden sollte. Bei über drei Tagen Lagerung ist portioniertes Einfrieren erforderlich.

Hohe Präzision in Analyse und Bewertung

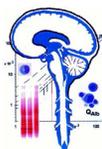
Anders als die früher üblichen und auch heute noch mancherorts verwendeten, manuell angesetzten und bearbeiteten

ELISA-Tests, erreichen moderne, automatisierte Verfahren wie die „Enhanced Chemiluminescence“ wesentlich bessere Werte in der Präzision. Nicht mehr 15 oder 20 % Abweichung werden in Kauf genommen, sondern VK-Werte im niedrigen einstelligen Prozentbereich sind die heute erreichbare Realität. Erst diese moderne Genauigkeit in der Analyse erlaubt den Einsatz in der Plasma-gestützten Labordiagnostik der Demenz, und verbessert die Aussagekraft der weiterhin notwendigen Analytik aus dem Liquor.



Abb. 4: Lumipulse 1200

Ansprechpartner:
Dr. med. Andreas Gerritzen
 Fon +49 421 2072-108
 E-Mail: Andreas.Gerritzen@mlhb.de



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

Literatur

1. R. Pernecky et al., Anti-amyloid antibody therapies in Alzheimer’s disease. *Brain*, 2023. 146: 842-849
2. G. Bellomo et al., Fully automated measurement of plasma Aβ42/40 and p-tau181: Analytical robustness and concordance with cerebrospinal fluid profile along the Alzheimer’s disease continuum in two independent cohorts. *Alzheimer’s Dement.*, 2024. 20: 2453-2468
3. N. R. Barthélemy et al., Highly accurate blood test for Alzheimer’s disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests.. *Nature Medicine*, 2024. 30: 1085-1095
4. S. Janelidze et al., Plasma Phosphorylated Tau 217 and Aβ42/40 to Predict Early Brain Aβ Accumulation in People Without Cognitive Impairment. *JAMA Neurol.* 2024, published online 28th July, p. E1 – E11; doi:10.1001/jamaneurol.2024.2619
5. A. Silva-Spinosa et al., Fully Automated Lumipulse Plasma Amyloid and phosphorylated Tau assays for Progression to Alzheimer’s disease AAIC Amsterdam (NL) 2023, Poster #75285. Abstract in: *Alzheimer’s & Dementia*, 2023. 19, Issue 15. <https://doi.org/10.1002/alz.075285>
6. P. Lewczuk et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry *World J Biol Psychiatry* 2018. 19: 244-328
7. A. Gerritzen et al., Plasma based biomarkers for assignment to early Alzheimer treatment. German Congress of Laboratory Medicine, Bremen, Germany, September 25 – 27, 2024, Poster 08-05; Abstract in: *Journal of Laboratory Medicine*, vol. 48, no. 4, 2024, pp. eA1-eA88. <https://doi.org/10.1515/labmed-2024-0121>

Tab. 1: Intra- und Inter-Assay Präzision in VK % bei wiederholter Testung (n >= 20) von Kontrollen auf zwei Ebenen

	β-amyloid 1-42	β-amyloid 1-40	phospho-Tau 181	phospho-Tau 217
Intra-Assay VK [%]				
niedrig	3,9	1,8	4,5	2,8
hoch	1,5	2,1	3,2	3,8
Inter-Assay VK [%]				
niedrig	3,9	2,1	5,4	3,8
hoch	1,7	2,2	3,5	3,9

Stand: 9/2024

