

2. Amyloid_{β1-42} im Liquor:

- DD der Alzheimer-Demenz
- DD weitere Demenz-Formen

Referenzbereiche:

Tau-Protein: Mittelwert 200 pg/ml
Bereich: 80 - 400 pg/ml

Amyloid_{β1-42}:

Alter (Jahre)	Referenzbereich (pg/ml)
21-51	780-974
52-70	562-1018
>70	567-1027

Befundinterpretation:

Für die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Alzheimer Demenz sollte eine kombinierte Beurteilung herangezogen werden. Eine Erhöhung von Tau-Protein und Verminderung von Amyloid_{β1-42} können mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine Alzheimer Demenz sprechen, unauffällige Befunde haben einen NPV (negativer prädiktiver Wert) von über 90%. Die Befunde werden in unserem Labor einzeln beurteilt.

Untersuchungsmaterial und Versand:

- ca. 0,5 ml Liquor (für beide Parameter)
- Haltbarkeit: bei +4°C etwa 1 Woche
- Abnahme in Polypropylen-Röhrchen notwendig
- Die Proben dürfen keine Hämolyse aufweisen und sollen direkt nach Gewinnung 10 Minuten bei ca. 4000 g zentrifugiert werden, um Zellen und andere nicht lösliche Bestandteile abzusondern.
- Der Überstand soll nur ca. 4 Stunden bei 4 - 20°C, darüber hinaus bei -80°C bis zum Testen gelagert werden.
- Die Proben sollen gefroren auf Trockeneis versendet werden !
- Postversand möglich

Laborfachinformation

Empfehlungen für eine rationale Diagnostik

Tau-Protein &

β-Amyloid₁₋₄₂

im Liquor cerebrospinalis

Sensitive und spezifische
Laborparameter
in der Demenz-Diagnostik

Labor Dr. Fenner und Kollegen

Medizinisches Versorgungszentrum für Labormedizin und Humangenetik

Dr. med. **Claus Fenner** • Dr. med. **Thomas Fenner** • Dr. med. **Ernst Krasemann**

Dr. med. **Ines Fenner** • Prof. Dr. med. **Holger-Andreas Elsner**

Prof. Dr. med. **Jörg Steinmann** • Dr. med. **Carmen Lensing**

Prof. Dr. med. **Herbert Schmitz** • Dr. med. **Eva Otzipka**

Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie u. Infektionsepidemiologie,
Hygiene und Umweltmedizin, Transfusionsmedizin und Humangenetik

In Praxisgemeinschaft mit
Dr. med. **Thilo Hartmann**
Facharzt für Pathologie

In Kooperation mit
Dr. rer. nat. **Eckart Schnakenberg**
Pharmako- und Toxikogenetik



MVZ Labor Dr. Fenner und Kollegen

Bergstraße 14 · 20095 Hamburg · Tel.: (040) 30955 - 0 · Fax: (040) 30955 - 13

e-mail: fennerlabor@fennerlabor.de • Internet: <http://www.fennerlabor.de>

Die Untersuchung des **Liquor cerebrospinalis** gehört in der Diagnostik der verschiedensten akuten und chronischen Erkrankungen des ZNS-Systems seit vielen Jahren zum Grundprogramm.

Dabei wurde in der Forschung ein Schwerpunkt auf die **Suche nach biologischen Markern in der Abgrenzung dementieller Erkrankungen** gelegt. In aktuellen und kürzlich zurückliegenden Studien konnte dabei die **wesentliche Bedeutung des Tau-Proteins sowie des β -Amyloid₁₋₄₂**, gegebenenfalls unter Einschluss der Apolipoprotein E-Geno-typisierung herausgestellt werden. Damit eröffnen sich zusätzliche sensitive und spezifische Möglichkeiten der Demenz-Diagnostik, insbesondere in der **Frühdiagnostik**. Dieses ist im Hinblick auf die jetzt beginnende Entwicklung und Erprobung von spezifischen medikamentösen Strategien, die eine Verlangsamung bzw. Stoppen der Erkrankungsprogression in Aussicht stellen, von großer Bedeutung.

Die **Demenz**, im wesentlichen eine klinische Diagnose, ist durch organische Wesensveränderungen und mnestiche Störungen gekennzeichnet. Der Morbus Alzheimer, eine neuronale degenerative Erkrankung, stellt dabei die häufigste Ursache dar; an zweithäufigster Stelle folgt die Multiinfarktdemenz, die Atherosklerose kleiner ZNS-Arterien mit multiplen ZNS-Infarkten. Mischformen kommen vor und sind klinisch besonders schwierig abzugrenzen.

Die **sichere Diagnose Morbus Alzheimer** bzw. Alzheimer-Demenz kann nur durch eine **Hirn-biopsie** gestellt werden. Histopathologisches Korrelat sind Neurofibrillenbündel und senile Plaques. Die Hauptkomponenten dieser Strukturen stellen eine hyperphosphorylierte Form des Tau-Proteins sowie das β -Amyloid₁₋₄₂ dar.

Das **Tau-Protein** ist ein intrazelluläres neuronales Protein, das dem mikrotubulären Netzwerk eine gewisse Stabilität verleiht und so zur Funktionsfähigkeit der ZNS-Zellen beiträgt. Aufgrund der intrazellulären Lage ist die Liquor-Konzentration bei Gesunden sehr niedrig. Viele ZNS-Erkrankungen sind wegen der Beteiligung der neuronalen Zellen mit einem vermehrten Übertritt von Tau-

Protein in den extrazellulären Raum und in der Folge mit einer erhöhten Liquor-Konzentration verbunden. Das Tau-Protein gilt deshalb auch als **Prozessmarker neurologischer ZNS-Erkrankungen**.

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz wird in den Neurofibrillenbündeln vermehrt eine hyperphosphorylierte Form des Tau-Proteins gefunden. Diese führt zu einer verminderten Tubulusstabilität und so zur Zellfunktions-einschränkung.

Mit dem in unserem Labor eingeführten **ELISA-Verfahren** wurde in verschiedenen Studien ein **Cut-off-Wert** von 200 pg/ml evaluiert. Bei **dementiellen Erkrankungen** werden überwiegend Messwerte zwischen 200 und 1100 pg/ml gefunden. In der differentialdiagnostischen **Abklärung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit** wurde bei einem Cut off-Wert von 1530 pg/ml eine Sensitivität von 91 %, eine Spezifität von 94 % und ein positiver prädiktiver Wert von 95 % ermittelt.

β -Amyloid-haltige Plaques im Gehirn sind das histopathologische Korrelat des Morbus Alzheimer. Sie entstehen durch enzymatische Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) Sekretasen. APP ist ein physiologischer Bestandteil der neuronalen Zellen. Bei Alzheimer-Demenz-Patienten kommt es entweder sporadisch oder aufgrund einer APP-Gen-Mutation zur erhöhten Aktivität der Sekretasen mit vermehrter Produktion von β -Amyloid und hier der 42 Aminosäuren langen Form, dem β -Amyloid₁₋₄₂. Der „hohe Verbrauch“ bei der Plaque-Bildung führt bei Patienten zu einer verminderten Konzentration von **β -Amyloid₁₋₄₂** im Liquor. Gleichzeitig besteht eine inverse Korrelation zwischen der β -Amyloid₁₋₄₂-Konzentration im Liquor und der Apolipoprotein E e4-Genfrequenz.

In der zur Zeit größten internationalen **Multi-center-Studie** mit über 400 Patienten zur Wertigkeit der Liquoranalytik in der Alzheimer-Diagnostik wurden folgende wesentliche **Ergebnisse** ermittelt, die vorangegangene Forschungen bestätigen:

- Die Liquor-Konzentrationen von Tau-Protein sind alters- und geschlechtsunabhängig.
- Bei der **Alzheimer-Demenz** finden sich eine **signifikante Erhöhung des Tau-Proteins** sowie eine **Verminderung von β -Amyloid₁₋₄₂** im Liquor.
- Die **kombinierte Bestimmung/ Beurteilung** beider Proteine erlaubt die „**wahrscheinliche Diagnose Morbus Alzheimer**“ mit einer **Sensitivität von 81%** und **Spezifität von 86%**.
- Mit der kombinierten Bestimmung und Beurteilung können mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit altersbedingte Alterationen der ZNS-Funktion und Pseudodemenzen abgegrenzt werden.
- Die **Möglichkeiten einer** frühen, möglicherweise schon präklinischen Diagnostik und damit der potentiellen sehr **frühzeitigen Therapieoptionen** scheinen gegeben.

Eine Literaturübersicht stellen wir Ihnen gern zur Verfügung. Bei Rückfragen stehen Ihnen der Außendienst sowie Frau Dr. Otzipka (0 40 - 3 09 55 - 47) zur Verfügung. Diese Information finden Sie wie immer auch im Internet auf der bekannten Homepage: www.fennerlabor.de

Indikationen zur Bestimmung der Parameter:

1. Tau-Protein im Liquor:

- Diagnostik des Morbus Alzheimer
- DD Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung bei sehr hohen Werten (> 1200 pg/ml, dann auch Bestimmung von Protein 14-3-3 im Liquor)
- DD weitere Demenzformen, insbesondere die Pseudodemenz des Alters
- Prozessmarker bei vielen ZNS-Erkrankungen (deswegen KEINE 100%-Spezifität)