Biomarker zur Diagnostik einer Alzheimer-Demenz

Tau-Proteine und beta-Amyloid im Liquor cerebrospinalis

Pathophysiologie

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung und verursacht etwa zwei Drittel aller Demenzerkrankungen. Die Pathogenese der Erkrankung wird durch das Amyloid-Kaskaden-Modell beschrieben (1). Demzufolge fällt β-Amyloid (Aβ) zwischen den Neuronen in Form von Plaques aus, die sekundär eine intrazelluläre Hyperphosphorylierung von Tau verursachen. Tau ist ein Protein, das durch Anlagerung die Mikrotubuli stabilisiert. Die Hyperphosphorylierung führt nicht nur zu einer verminderten Anlagerung und damit Stabilisierung der Mikrotubuli, sondern auch zu einem bündelförmigen Ausfall der phosphorylierten Tau-Proteine (pTau) innerhalb der Zelle, was zum Untergang von Synapsen und Neuronen und der Ausbildung einer dementiellen Symptomatik führt. Neben dem Amyloid-Kaskaden-Modell spielen weitere pathogenetische Faktoren eine Rolle wie Neuroinflammation, Clearance von Amyloid-beta(1-42), eine endosomale Dysfunktion, Lipidstoffwechsel und eine vaskuläre Dysfunktion (2).

Von dem beschriebenen Pathomechanismus können unterschiedliche Hirnregionen betroffen sein. Dementsprechend entstehen verschiedene Formen der Alzheimer-Demenz mit unterschiedlicher klinischer Symptomatik.

Laut der international working group (IWG) sind folgende Subtypen häufig (2):

- amnestische Variante
- posteriore kortikale Atrophie (PCA)
- logopenische Variante der primären progressiven Aphasie (lvPPA)

Weniger häufig treten folgende Subtypen auf (2):

- Verhaltens- oder dysexekutive Variante (bvAD)
- kortikobasales Syndrom (CBS)
- nicht-flüssige / agrammatische Variante der primären progressiven Aphasie (nf-avPPA)
- semantische Variante der primären progressiven Aphasie (svPPA)

Das alternde Gehirn ist meist von mehreren Proteinopathien wie z.B. verschiedenen Taupathien, TDP-43-Proteinopathien (LATE-Demenz, frontotemporale Demenz), der Lewy-Body-Demenz oder der vaskulären Demenz betroffen, die zusammen mit einer Alzheimer-Pathologie auftreten können.

Epidemiologie

Etwa 5-7% der Menschen erkranken im Laufe ihres Lebens an einer Alzheimer-Demenz, wobei die Krankheitsrate mit zunehmendem Alter ansteigt. In > 95% der Fälle tritt die Erkrankung erst nach dem 65. Lebensjahr auf („late-onset AD, LOAD“), wobei es sich meist um eine sporadische AD handelt. Diese ist bedingt durch ein komplexes Zusammenspiel aus Umweltfaktoren (Bildungsgrad, ggf. physische und soziale Aktivität) und meist unbekannten genetischen Faktoren, die den Lipidstoffwechsel, die angeborene Immunität und die neuronale Membranfunktion beeinflussen.
In bis zu 5% der Fälle erkranken die Betroffenen bereits vor dem 65. Lebensjahr („early-onset AD, EOAD“). Bei 1-2% liegt eine familiäre früh einsetzende Form (familial early-onset AD, FEOAD) vor, bei der mehrere enge Blutsverwandte einer Familie in meist aufeinanderfolgenden Generationen erkrankt sind. Bei weniger als 10% der Fälle mit FEOAD kann eine autosomal dominante Mutation in den Genen PSEN1, PSEN2 oder APP nachgewiesen werden.

Biomarker zur Diagnostik einer Alzheimer-Demenz

Tau-Proteine und beta-Amyloid im Liquor cerebrospinalis

Auch wenn keine FEOAD vorliegt, ist im Vergleich zur LOAD bei der EOAD eine offensichtliche genetische Komponente häufiger. So haben etwa 35 – 60% der Betroffenen mindestens eine/n erkrankte/n Verwandte/n.
Bereits vor Manifestation einer AD und ihrem Prodromalstadium, der leichten kognitiven Beeinträchtigung, lassen sich die histopathologischen Veränderungen im ZNS nachweisen.

Biomarker im Liquor

Den histopathologischen und neurodegenerativen Veränderungen entsprechend, sind bei Alzheimerdemenz (AD), dem Prodromalstadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung und auch bereits vor dem Auftreten einer klinischen Symptomatik die Konzentrationen folgender Biomarker verändert:

Tau-Protein
Phospho-Tau-Protein
β-Amyloid(1-42)/(1-40) – Ratio

Tau-Protein
Das Tau-Protein ist ein intrazelluläres neuronales Protein, das die neuronalen Mikrotubuli stabilisiert und so zur Funktionsfähigkeit der Neuronen beiträgt. Aufgrund der intrazellulären Lage des Proteins ist die Liquor-Konzentration bei Gesunden niedrig. Bei vermehrtem Untergang von Neuronen, unabhängig von der Grunderkrankung, tritt Tau-Protein vermehrt in den extrazellulären Raum über und ist somit ein unspezifischer Marker für den Zelluntergang wie er für verschiedenen Demenzformen kennzeichnend ist (z.B. frontotemporale Demenz (FTD), vaskuläre Demenz, Alzheimer-Demenz). Extrem hohe Tau-Protein-Konzentrationen (>1.200 pg/ml) findet man bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung.

Phospho-Tau-Protein:
Aufgrund des oben beschriebenen Pathomechanismus ist der Nachweis von phosphoryliertem Tau-Protein spezifischer für eine Alzheimer-Demenz. In dem in unserem Labor verwendeten Test wird spezifisch das phosphorylierte Threonin$_{181}$ detektiert.

β-Amyloid(1-42)/(1-40) – Ratio:
Die β-Amyloid(1-42)-Konzentration wird durch präanalytische Einflüsse oder durch eine genetisch bedingte erhöhte bzw. verminderte Basalexpression von β-Amyloid beeinflußt. Diese störenden Einflüsse werden durch Anwendung der β-Amyloid(1-42)/(1-40)-Ratio ausgeglichen. Die β-Amyloid(1-42)/(1-40)-Ratio besitzt somit bei der Diagnose einer Alzheimer-Demenz eine höhere Trennschärfe und ist einer isolierten Bestimmung des β-Amyloids(1-42) vorzuziehen (3).

Interpretation

Gemäß der International Working Group (IWG) ist die AD eine klinisch-pathologische Diagnose, die sowohl auf der klinischen Symptomatik als auch der entsprechenden Veränderung der Biomarker beruht.

negatives Ergebnis (alle drei Biomarker unauffällig)
Ein negatives Ergebnis spricht mit einem prädiktiven Wert von > 90% gegen das Vorliegen einer AD.

positives Ergebnis (alle drei Biomarker pathologisch):

1. mit typischer AD-Symptomatik
Bei einer typischen Symptomatik, entsprechend den häufigen Alzheimerformen (s.o.), ist eine AD hochwahrscheinlich (2).

2. mit weniger typischer Symptomatik
Bei der Symptomatik einer selteneren AD-Variante (z. B. bvAD, nf-avPPA,svPPA), kann die Symptomatik gelegentlich durch eine AD bedingt sein, häufiger sind jedoch andere Demenzformen die Ursache (z.B. FTD) und die positiven Biomarker sind auf eine Alzheimer-Erkrankung als Co-Pathologie zurückzuführen (2).

Bergstraße 14 | 20095 Hamburg | +49 (0)40 30955-0
fennerlabor@fennerlabor.de | www.fennerlabor.de

Biomarker zur Diagnostik einer Alzheimer-Demenz
Tau-Proteine und beta-Amyloid im Liquor cerebrospinalis

3. mit untypischer Symptomatik

Ist die Symptomatik gänzlich untypisch für eine AD wie z.B. bei der Symptomatik einer Lewy-Körperchen-Demenz, unterstützen die Biomarker eine AD nicht. Die positiven Biomarker sind dann am ehesten auf eine Alzheimer-Erkrankung als Co-Pathologie zurückzuführen (2).

uneinheitliches Ergebnis

(Biomarker nur teilweise pathologisch oder grenzwertig)
Das Ergebnis kann, insbesondere wenn Ergebnisse grenzwertig sind, mit geringerer Wahrscheinlichkeit auf eine AD hindeuten, gegebenenfalls jedoch auch mit anderen Demenzformen vereinbar sein (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: typische Veränderungen von Tau-und pTau-Konzentrationen und der Ratio bei unterschiedlichen Demenzformen

Demenzform	Tau-protein	pTau-Protein	Aß(1-42)/(1-40)Ratio
AD	↑-↑↑	↑-↑↑	↓-↓↓
Leichte kognitive Beeinträchtigung	↑-↑↑	↑-↑↑	↓-↓↓
Pseudodemenz	n	n	n
Vaskuläre Demenz	n-↑	n	n
Frontotemporale Demenz	n-↑	n	n-(↓)
LATE-Demenz	n-(↑)	n	n-↓
Lewy-Body-Demenz	n-↑	n	n-↓
Tau-Erkrankungen	↑-↑↑	↑-↑↑	n

Präanalytik

- Liquorentnahme in Polypropylenröhrchen
- Die ersten 2 ml (20 Tropfen) nicht zur Bestimmung der Alzheimer-Biomarker verwenden
- Den Liquor frei ins Röhrchen tropfen lassen
- Röhrchen möglichst voll befüllen (5-8 ml bei 10 ml-Röhrchen, 0,8 – 1,2 ml bei 1,5 ml-Röhrchen)
- Zügiger Transport ins Labor
- Proben gefroren auf Trockeneis versenden, wenn möglich Proben vorher zentrifugieren (10 Minuten bei 2000g) und Überstand in ein anderes Polypropylenröhrchen umpipettieren, dabei Röhrchen möglichst voll befüllen (s.o.)

Bergstraße 14 | 20095 Hamburg | +49 (0)40 30955-0
fennerlabor@fennerlabor.de | www.fennerlabor.de

Biomarker zur Diagnostik einer Alzheimer-Demenz

Tau-Proteine und beta-Amyloid im Liquor cerebrospinalis

Zusammenfassung

- Die AD ist eine klinisch-pathologische Diagnose.
- Ein negatives Ergebnis der Biomarker spricht gegen eine AD.
- Die β-Amyloid(1-42)/(1-40) - Ratio besitzt eine höhere diagnostische Trennschärfe, so dass ihre Bestimmung der β-Amyloid(1-42)-Einzelbestimmung den Vorzug gegeben werden sollte.
- Eine Ermittlung eines individuellen Risikos zur Entwicklung einer AD ist nicht möglich. Deshalb wird eine Untersuchung bei asymptomatischen Personen bzw. mit leichter kognitiver Beeinträchtigung nicht empfohlen!

Literatur

1. Hardy J, De Strooper B. Alzheimer´s disease: Where next for anti-amyloid therapies? Brain 2017; 140: 853 – 855
2. Dubois B, Villain N, Frisoni GB et al. Clinical diagnosis of Alzheimer´s disease: recommendations of the International Working Group. Lancet Neurol 2021; 20: 484 – 496
3. Hansson O, Lehmann S, Otto M et al. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (Aβ) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer´s Disease. Alzheimers Res. Ther. 2019, 11: 34.
4. Parnetti L, Paciotti S, Farotti L et al. Parkinson´s and Lewy body dementia CSF biomarkers. Clin Chim Acta 2019; 495: 318 - 325

Ansprechpartner

Dr. med. Claudia Schnabel, MME
Fachärztin für Labormedizin
Tel.: 040/30955-870
Email: cschnabel@fennerlabor.de

Dr. med. Claus Fenner
Dr. med. Thomas Fenner
Dr. med. Caroline Fenner
Dr. med. Daniel Lehnhoff
Dr. med. Ines Fenner
Prof. Dr. med. Holger-Andreas Elsner
Prof. Dr. med. Jörg Steinmann
Dr. med. Carmen Lensing
PD Dr. med. Moritz Hentschke
Dr. med. Ellen Jessen
Dr. med. Christiane Kling
Dr. med. Claudia Schnabel
Dr. med. Silvia Stobbe
Ursula Kahlke
Dr. med. Romy Brauer
Dr. med. Ines Zuther
Dr. med. Ameli Mahler
Dr. med. Jonas Prause

In Kooperation mit:

Dr rer. nat. Eckart Schnakenberg
Pharmako- und Toxikogenetik

Pathologie im Hause:
Praxis für Dermatologie und Pathologie
Dr. med. Hans-Joachim Günzl

Ver.002 09/2023