

AUS DEM LABOR

Noch wenig spezifische Tests

Laboruntersuchungen bei Demenz

Bedingt durch die demographische Entwicklung der Bevölkerungsstruktur werden die nächsten Jahre einen deutlichen Anstieg der Demenzerkrankungen bringen. Ca. 25% der 80- bis 89-Jährigen werden an Morbus Alzheimer erkranken. Verbesserte medikamentöse Behandlungsoptionen erhöhen die Notwendigkeit einer Früherkennung.



Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

Bei der Abklärung einer Demenz sind laborchemische Blutuntersuchungen obligat. Sie dienen zunächst dazu, sekundäre, behandelbare Erkrankungen, die zu Demenz führen können, auszuschließen (Tab. 1). Spezifische Labortests zur Abklärung einer primären Demenz stehen noch wenige zur Verfügung. Eine Liquordiagnostik sollte aber in jedem Fall bei jüngeren DemenzpatientInnen und bei unklarer Anamnese bzw Verdacht auf neoplastische oder entzündliche Genese der Demenz erfolgen, z.B. bei Verdacht auf Creutzfeld-Jakob (CJD) oder AIDS-Demenz-Komplex. Die liquorbasierte neurochemische Demenzdiagnostik unterstützt im Rahmen der Erstdiagnostik die Differenzierung zwischen primär neurodegenerativen Demenzerkrankungen und anderen Ursachen dementieller Syndrome.

Spezifische Laboruntersuchungen bei Alzheimer-Demenz

Am ehesten können Labortests bei der Diagnose der Alzheimer-Demenz (AD) wichtige Hilfestellungen geben. Dazu gehören Liquoruntersuchungen von Beta-Amyloid ($A\beta$ 1–42) und Protein Tau (1). Ferner können genetische Risikofaktoren für Alzheimer-Krankheit aus dem EDTA-Blut durch die Genotypisierung von Apolipoprotein E und von PSEN 1 und PSEN2, sowie APP erkannt werden.

Verschiedene Mutationen in den Amyloidprecursor protein (APP)- und Presenilin (PSEN)-Genen können zur early onset, autosomalen Alzheimer-Krankheit führen (2) Diese Krankheits-assoziierten

Mutationen resultieren in einer erhöhten Produktion der längeren Form von Amyloid β (hauptsächliche Komponente der Amyloidablagerung im Gehirn von Alzheimer-Patienten). Die Preseniline regulieren die Prozessierung von APP über ihren Effekt auf die Gamma-Sekretase, welche APP spaltet.

Das Apolipoprotein-E-Gen ist in Abhängigkeit von der Allelkombination ein Risikofaktor für AD. ϵ 4-Homozygote haben ein bis zu

TAB. 1 Labordiagnostik im Blut zum Ausschluss sekundärer Ursachen einer Demenz		
Test	Probe	Assoziation mit
Vitamin B12	Blut	B12 Defizienz
T4	Blut	Schilddrüsenfunktion
TSH	Blut	Schilddrüsenfunktion
CBC	Blut	Anämie, Infektion
Elektrolyte	Blut	Elektrolytbalance
ESR	Blut	Inflammation
HIV	Blut	AIDS
RPR	Blut	Syphilis
Drug Screen	Blut	Drogenmissbrauch

zehnfach erhöhtes Risiko, an AD zu erkranken (3) Heterozygote Träger der Allelkombination 3/4 haben ein ca dreifach erhöhtes Risiko im Vergleich zu 3/3 Trägern.

Unter Verwendung einer Kombination von Phospho-Tau und Abeta-42 ist es möglich Patienten mit AD gegenüber Gesunden mit einer diagnostischen Sensitivität und Spezifität von 86–92% und einer Spezifität von 89% abzugrenzen (4) .

Der Quotient aus den Liquorkonzentrationen von A β 42 und A β 40 scheint der alleinigen Bestimmung der A β 42-Konzentration überlegen zu sein und zeigt in Kombination mit der Gesamt-Tau-Konzentration eine weitere Verbesserung der Diskrimination zwischen Alzheimer-Patienten und Kontrollen (5). Die differentialdiagnostische Trennschärfe dieser Marker innerhalb der Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen und die Abgrenzung zur vaskulären Demenz ist allerdings nicht ausreichend. Als Verlaufsparemeter eignen sich die genannten Parameter nicht (6).

Wichtig ist die kombinierte Betrachtung der Laborwerte im Zusammenhang mit klinischen und bildgebenden Verfahren.

ALZAS (ALZheimer ASSociated Gene) ist ein Alzheimer assoziiertes Protein (2) mit einer 79 Aminosäuren-Sequenz, welche das Amyloid-beta-42-Fragments (Abeta-42), das Amyloid-Precursor-Protein (APP) Transmembran-Signal und ein 12 Aminosäure enthaltendes C-terminales Peptid enthält, welche in keinem der anderen bekannten APP-Allele vorkommen, befindet sich auf dem Chromosom 21 in der APP Region. Reverse-Transkriptase-PCR zeigte die Expression dieses Proteins in Kortex- und Hippocampus-Regionen sowie in Lymphozyten von Alzheimer-Patienten. Die Expression von ALZAS wird durch eine spezifische Autoimmun-Reaktion bei Patienten mit AD, die gegen das C-terminale Ende des ALZAS-Peptid, aber nicht gegen die Abeta-Sequenz gerichtet ist, wiedergegeben. ELISA-Studien haben den höchsten Titer von ALZAS im Plasma von Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (präsymptomatischen AD) im Plasma nachgewiesen, aber nur mässig erhöhte Titer in der Autopsie bestätigter AD, während niedrige oder nicht nachweisbare Titer in kognitiv intakten gleichaltrigen Personen und bei jungen Kontrollen gefunden wurden. Das ALZAS Protein wurde im Plasma in späteren klinischen Phasen der AD entdeckt.

Biomarker bei Creutzfeld Jakob Krankheit (CJD)

Man unterscheidet neben der sporadischen, familiären und iatrogenen Form die sogenannte neue Variante (vCJD), die erstmals 1996 in Grossbritannien auftrat (Will et al. 1996).

Der Nachweis von Protein 14-3-3 im Liquor bei CJD-Patienten hat einen positiv prädiktiven Wert von über 93% (7).

Ein positiver 14-3-3-Protein-Immunoplot aus Liquor und ein deutlich erhöhtes S-100B-Protein, das sowohl im Serum als auch im Liquor gemessen werden kann, unterstützt die Diagnose einer CJD (8). Der 14-3-3 Immunoblot wird üblicherweise ab Tau-Proteinwerten über 1000–1300 pg/ml positiv. Bislang ist allerdings nur der 14-3-3-Immunoblot in die diagnostischen Kriterien mit eingegangen. Als Screening-Verfahren sind diese Messungen nicht geeignet. Sind die klinischen Kriterien nicht vollständig erfüllt, sinkt die diagnostische Sensitivität und Spezifität deutlich. In einigen Subtypen der CJD kann es sein, dass der 14-3-3 Befund negativ ist, allerdings der S-100B-Wert erhöht oder der Tau-Protein-Wert gerade über dem Grenzwert liegt (8,9) Ein erniedrigtes Abeta-1-42 schliesst die Diagnose einer CJD nicht aus. Bei den Patienten mit vCJD finden sich ebenso erhöhte Tau-Protein und S-100B-Werte im Liquor. Die Tau-

TAB. 2 Labortests bei Alzheimer-Krankheit		
Beta-Amyloid (A β 1-42) im Liquor		In symptomat. Pat. erniedrigte A β 42 Werte zusammen mit erhöhtem Tau deutet auf AD
Tau-Protein im Liquor		
Phospho-Tau im Liquor		
β -Amyloid-Quotient i. L.		
Apo E Genotyp	Blut	Apo E4 assoziiert mit symptomatischem late onset AD
PSEN1 (Mutation)	Blut	Early onset AD ursächlich bei etwa 50% aller Early Onset AD
PSEN2 (Mutation)	Blut	Early onset AD, Mutation sehr selten nur in einigen Familien
APP	Blut	Early onset AD Mutation selten in nur wenigen Familien

Proteinwerte liegen zumeist über 600 pg/ml. Der 14-3-3-Immunoblot ist nur selten positiv.

A-Synuclein, ein neuer Biomarker bei Lewy Body Disease (DLB)

Ein neuer Biomarker-Kandidat für Lewy Body Demenz ist α -Synuclein. α Synuclein ist ein Protein von 140 Aminosäuren, welches das pathologische Substrat bei idiopathischer Parkinsons Krankheit, Lewy Body Demenz und einer weiteren Gruppe von Krankheiten, die kollektiv als Synucleopathien bezeichnet werden (10).

Mittlere CSF α -Synuclein-Konzentrationen mittels ELISA gemessen sind deutlich niedriger in der Parkinson-Krankheit, bei Lewy Body Demenz und multipler Systematrophie als in anderen neurologischen Erkrankungen.

Daneben scheint bei Lewy Body Demenz auch A β 42 ein nützlicher Biomarker zur Unterscheidung von nicht dementen Kontrollen zu sein (11).

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Spezifische Labortests zur Abklärung einer Demenz stehen derzeit nicht zur Verfügung
- ◆ Labortests werden nur zum Ausschluss anderer Ursachen angewandt
- ◆ Eine Ausnahme bietet die Alzheimer-Krankheit und die Creutzfeld Jakob Krankheit für die einige Tests eine hohe diagnostische Sensitivität aufweisen. In der praktischen Routine haben sie aber noch keinen festen Platz
- ◆ Niedriges A β 42 und gleichzeitig erhöhtes Protein Tau deutet bei symptomatischen Patienten stark auf eine Alzheimererkrankung hin. Bei normalen Werten hat die Demenz mit hoher Wahrscheinlichkeit eine andere Ursache
- ◆ Protein 14-3-3 weist zusammen mit erhöhtem Tau eine hohe diagnostische Sensitivität für Creutzfeld-Jakob- Krankheit auf
- ◆ A β 42 und Tau sind keine Screeningtests. Sie können das Risiko für eine Person an Alzheimer zu erkranken nicht voraussagen. Eine Bestimmung hat auch bei positiver Familienanamnese daher wenig Sinn

Literatur

1. Shoji M. Biomarkers of the dementia. Int J Alzheimers Dis. 2011;2011:564321. Epub 2011 May 30
2. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. Trends in Neurosciences 1997;20:154-159)
3. Betram L et al Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic metaanalyses. Nat Rev Neurosci 2008;9:768-778
4. Engelborghs S et al Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. Neurobiol Aging 2008;29:1143-59
5. [Lewczuk P, et al. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Aβ₄₂, Aβ₄₂/Aβ₄₀ ratio and total tau. Neurobiol Aging 2004;25:273-81.
6. Frankfort SV et al. Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as biomarkers for dementia: a review of recent literature. Curr. Clin Pharmacol 2008;3:123-131
7. Zerr I, et al Ann Neurol 1998;43:32-40)
8. Otto M et al Tau-protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeld-Jakob disease. Neurology 2002;58:192-7
9. Otto M, Wittfang J Differential diagnosis of neurodegenerative diseases with special emphasis on Creutzfeld-Jakob disease. Restor Neurol Neurosci 2003;21:191-209
10. Eller M, Williams DR. Clin ChemLab Med 2011;49:403-8
11. Mollenhauser B et al. CSF amyloid-β peptides in neuropathologically diagnosed dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2011;24:383-91