

Demenzmarker im Liquor zur Frühdiagnose der Alzheimer-Demenz

■ Autor

Dr. med. Dr. phil. II Elsbeth Probst-Müller
Spezialistin für labormedizinische Analytik FAMH

■ Einführung

Demenzen sind die Folge von chronischen, progressiven Erkrankungen des Gehirns, welche vor allem bei älteren Personen auftreten. Die häufigste Ursache der Demenz ist eine Alzheimer-Erkrankung (AD), für welche heute bei frühzeitiger Diagnose Therapiemöglichkeiten bestehen (Acetylcholinesterase-Hemmer und NMDA-Rezeptor-Antagonisten). Heute stehen im Blut keine Parameter zur Verfügung, hingegen sind im Liquor schon früh Veränderungen nachweisbar. Diese Veränderungen kann man bereits bei Patienten mit "mild cognitive impairment" feststellen, einige Jahre bevor die Demenz manifest wird.

■ β -Amyloid₁₋₄₂ im Liquor

Bereits Alzheimer beschrieb die Amyloidplaques im Gehirn bei AD. Sie bestehen aus Abbauprodukten des Amyloiprecursor-Proteins APP. APP kann durch verschiedene Sekretasen gespalten werden, so dass unterschiedliche Fragmente entstehen können. β -Amyloid₁₋₄₂, das aus 42 Aminosäuren besteht, aggregiert besonders leicht und ist neurotoxisch. Wohl nicht nur weil dieses Fragment in den Plaques enthalten ist, ist sein Spiegel im Liquor bei AD erniedrigt. Allerdings findet man auch bei anderen degenerativen ZNS-Erkrankungen erniedrigte Werte, so dass diese Analyse erst in Kombination hilfreich ist.

■ Gesamt-Tau im Liquor

Ein weiteres histologisches Merkmal bei AD sind die Fibrillenbündeln in den Neuronen. Sie bestehen aus Mikrotubuli, die normalerweise durch Tauproteine stabilisiert werden. Erhöhte Konzentrationen im Liquor weisen auf einen Neuronenuntergang hin. Bei AD werden hohe Konzentrationen gemessen, aber auch bei anderen Erkrankungen mit einem Untergang von Neuronen, sei es nun entzündlich, degenerativ, traumatisch, wegen einer Durchblutungsstörung oder wegen eines Tumors. Die höchsten Konzentrationen findet man bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Das Gesamt-Tau ist bei dieser Erkrankung wahrscheinlich ähnlich sensitiv wie der 14-3-3 Immunoblot.

■ Phospho-Tau im Liquor

Bei der AD kommt es zu einer diagnostisch spezifischen Hyperphosphorylierung der Tau-Proteine. Dies destabilisiert die Mikrotubuli und es kommt zur Bildung der Alzheimer-Fibrillen und zum Absterben des Neurons. Bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, die durch sehr hohe Werte für das Gesamt-Tau charakterisiert ist, bleibt Phospho-Tau normal. Wir messen das an Position 181 phosphorylierte Tau, dessen differenzialdiagnostische Aussagekraft gut dokumentiert ist.

■ Typische Befundkonstellation

Die Kombination der drei oben aufgeführten Demenzmarker erlaubt es, eine wahrscheinliche Diagnose zu stellen. (Tabelle)

■ Referenzwerte

Infolge Fehlen von allgemeingültigen Referenzwerten beziehen wir uns auf die Werte des Labors Limbach und seine langjährige Erfahrung mit Demenzmarkern unter Verwendung derselben Tests. Die altersabhängigen Referenzwerte werden in unseren Berichten angegeben.

■ Typische Befundkonstellation der Demenzmarker im Liquor

| Erkrankung | Gesamt-Tau | Phospho-Tau | β -Amyloid ₁₋₄₂ |
|------------------------------|---|-------------|----------------------------------|
| Alzheimer Demenz | ↑ bis ↑↑ | ↑ bis ↑↑ | ↓ bis ↓↓ |
| Normales Alter | n | n | n |
| Depression | n | n | n |
| Alkohol-Demenz | n | n | n |
| M. Parkinson ohne Demenz | n | n | n |
| M. Parkinson mit Demenz | ↑ | ↑ | ↓ |
| Frontotemporale Demenz | n, ↓ oder auch ↑ | n bis ↑ | n bis ↓ |
| Lewy-Body-Demenz | n bis ↑ | n bis ↑ | n bis ↓ |
| Vaskuläre Demenz | n bis ↑ | n | n bis ↓ |
| Akuter Hirninfarkt | ↑ bis ↑↑ (korreliert mit Infarktgrösse) | n | n |
| Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung | ↑↑↑ | n bis ↑ | n bis ↓↓ |

■ Methode

Enzym-Linked-Immuno-Assays (ELISA) von Innogenetics: Innotest β -Amyloid₍₁₋₄₂₎
Innotest hTau für das Gesamt-Tau
Innotest Phospho-Tau für das an Position 181 phosphorylierte Tau

■ Material: Liquor (mind. 1 ml)

■ Präanalytik

Unbedingt **Polypropylen-Röhrchen** verwenden, da es sonst zu Verlusten von β -Amyloid₁₋₄₂, Gesamt-Tau und Phospho-Tau kommen kann. Ihr Labor stellt Ihnen Liquor-Sets gratis zur Verfügung. Liquor-Proben uneingefroren schnellstmöglich ins Labor bringen. **Bei Postversand** die Proben sofort zentrifugieren und abgossen, bevor sie verschickt werden.

■ Tarif: CHF 480.-, nicht krankenkassenpflichtig

■ Test-Frequenz: Wöchentlich

■ Literatur

Literatur auf Anfrage

■ Informationen

Dr. med. Dr. phil. II Elsbeth Probst-Müller 071 227 45 23
Spezialistin für labormedizinische Analytik FAMH

■ Redaktion

Prof. em. Raymond Auckenthaler, Medizinischer Direktor