

## Die Rolle der Neurodegenerationsmarker beta-Amyloid und Tau im Liquor bei der Demenzdiagnostik

Dr. sc. nat. Hannah Rieger und OÄ Anja Effenberger-Klein

**Hintergrund:** Die Demenz umfasst mehr als 70 Krankheitsformen mit vielfältigen Ursachen. Man unterscheidet zwischen den primären Demenzen mit einem Ursprung im Gehirn und den sekundären Demenzen in Folge einer anderen Grunderkrankung. Bei den primären Demenzformen ist die Alzheimer-Demenz die häufigste Ursache (ca. 60-70% aller Demenzerkrankungen) (1)

**Indikation:** Bei der Demenzdiagnostik spielen psychometrische Tests, bildgebende Verfahren (MRT, CCT, PET), klinisch-chemische Routine-Diagnostik und Routine-Liquor-Diagnostik eine Rolle (1,2). Eine zusätzliche Bestimmung der Amyloid-beta-Peptide und des Tau-Proteins im Liquor kann bei klinisch unklaren Fällen im Rahmen der Erstdiagnostik zur Differenzierung zwischen primären und sekundären Demenzerkrankungen eingesetzt werden (2). Für die Differentialdiagnose innerhalb der primären Demenzen sind diese Parameter nicht ausreichend, während es für eine Verwendung bei der Prädiktion einer Alzheimer-Demenz noch keine allgemein gültigen Empfehlungen gibt (2).

**Beta-Amyloid und Tau-Protein:** Beta-Amyloid und Tau-Protein spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz. Die typische Bildung von Amyloid-Plaques bei der Alzheimer-Demenz korreliert mit erniedrigten Liquor-Konzentrationen des Amyloid-beta-Peptids-1-42 (A<sub>42</sub>), einem Abbauprodukt des Amyloid-Precursorproteins (APP), welches aggregiert und die Hauptkomponente der Plaques darstellt. Ein löslicheres APP-Abbauprodukt, das Amyloid-beta-Peptid-1-40 (A<sub>40</sub>) bleibt dagegen unverändert.

Auf der anderen Seite korreliert die für die Alzheimer-Demenz charakteristische Bildung von intraneuronalen Fibrillenbündeln mit erhöhten Konzentrationen von Gesamt- und Phospho-Tau-Protein im Liquor.

Diese neuro-pathologischen Veränderungen sind bereits Jahre bis zu Jahrzehnte vor Beginn kognitiver Veränderungen messbar. Insbesondere die Verminderung von A<sub>42</sub> im Liquor ist derzeit der früheste bekannte Biomarker für die Alzheimer-Demenz (1).

**Laboranalytik:** Die Bestimmung im Liquor von A<sub>42</sub>, A<sub>40</sub>, Gesamt- und Phospho-Tau-Protein (Threonin 181) erfolgt in unserem Partnerlabor, MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen (Karlsruhe), mittels quantitativem ELISA.

**Befundinterpretation:** Die auf den Befunden angegebenen Grenzwerte für A<sub>42</sub>, Gesamt- und Phospho-Tau-Protein im Liquor sind laborspezifisch. Durch einen Abgleich der A<sub>42</sub> Konzentration auf die Konzentration von A<sub>40</sub> (A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub>-Ratio) werden Unterschiede im Amyloid-Metabolismus und prä-analytische Einflüsse ausgeglichen und die Aussagekraft verbessert (1,2). Die Ergebnisse der Neurodegenerationsmarker sollten immer in Kombination beurteilt werden. 1,2 So spricht die „Signatur“ eines erniedrigten A<sub>42</sub>-Wertes oder einer erniedrigten A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub>-Ratio, eines erhöhten Gesamt-Tau-Proteins und eines erhöhten Phospho-Tau-Proteins für eine Alzheimer-Demenz mit Sensitivitäten und Spezifitäten im Bereich von 80-90% (1,2). A<sub>42</sub> Verminderungen treten jedoch auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen auf (z.B. zerebraler Amyloidangiopathie, Lewy-Körperchen-Demenz, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung). Ebenso kommen erhöhte Gesamt-Tau-Proteinwerte bei diversen anderen Erkrankungen mit Neuronenuntergang vor (z.B. vaskuläre, entzündliche, tumoröse oder traumatische Veränderungen, Lewy-Körperchen-Demenz, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung). Die erhöhte Konzentration von Phospho-Tau ist dabei etwas spezifischer für eine Alzheimer-Demenz als die erhöhte Konzentration des Gesamt-Tau-Proteins und ist vor allem bei einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung nicht im gleichen Maße vorhanden (1).

Erkrankung	Gesamt-Tau	Phospho-Tau	β-Amyloid <sub>1-42</sub>
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 ↓↓

**Typische Befundkonstellationen der Demenzmarker im Liquor (Quelle: Unilabs, Dr. Dr. E. Probst-Müller, 2011; [www.unilabs.ch](http://www.unilabs.ch))**

## LabTOPs

Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

21. Ausgabe – Januar 2017

### Die Rolle der Neurodegenerationsmarker beta-Amyloid und Tau im Liquor bei der Demenzdiagnostik

Dr. sc. nat. Hannah Rieger und OÄ Anja Effenberger-Klein

### Muss heute vor der Lipidanalytik noch 12 Stunden gefastet werden?

Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Aufgrund der geringen Trennschärfe müssen Neurodegenerationsmarker daher in der klinischen Praxis immer im Kontext aller anderen Befunde interpretiert werden und sollten z.B. nicht die Diagnosestellung einer Alzheimer-Demenz begründen.

**Prä-Analytik:** beta-Amyloide adsorbieren an Glas- und Polystyrolröhrchen, der Liquor sollte daher in Polypropylenröhrchen abgenommen werden. Die Proteine sind 48 Stunden bei Raumtemperatur stabil, bei längerer Lagerung sollte der Liquor tiefgefroren (-20°C) versendet werden.

#### Literatur:

1. Wiltfang et al. (2016): Biomarker bei Demenzen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Nervenarzt. Online 14. Nov. 2016 [Epub ahead of print]
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Hrsg.): S3-Leitlinie „Demenzen“. Entwicklungsstufe 3. AWMF online 2016.

### Muss heute vor der Lipidanalytik noch 12 Stunden gefastet werden?

Prof. Dr. med. Eberhard Wieland

Die meisten Menschen nehmen über den Tag verteilt mehrmals Nahrung zu sich. Häufig wird noch bis in die Nacht z.B. vor dem Fernsehapparat etwas gegessen. In der Regel dominiert daher ein postprandialer Status. Dies hat bei den Mitgliedern der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Überlegung geführt, ob es nicht auch möglich wäre, die Analytik der Lipide nicht nüchtern, also ohne eine Nahrungskarenz von 8-12-Stunden durchzuführen (1). Die Frage stand im Raum, ob das unter realen Lebensbedingungen gemessene Lipidprofil nicht auch für die Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen geeignet und vielleicht sogar relevanter für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos ist? Für die letztere Vermutung gibt es ernstzunehmende Hinweise in der Literatur (2,3). Die Evidenz, dass Messungen nach 8-12-stündigem Fasten tatsächlich aussagekräftiger als postprandiale Lipidwerte sind, fehlt. Die Forderung vor der Blutentnahme nichts zu essen war in der Vergangenheit vor allem der Methodik zur Messung der Lipide geschuldet. Proben mit erhöhten Triglyceriden (TG) hatten Störpotential vor allem für die Bestimmung der Lipoproteine mit der Lipoproteinelektrophorese oder mit Fällungsmethoden.

**Neue Methoden:** Moderne Methoden zur direkten Bestimmung von LDL-Cholesterin (LDL-C) und HDL-Cholesterin (HDL-C) auf klinisch-chemischen Geräten sind heute gegenüber Störungen durch Triglyceride wesentlich weniger anfällig als früher.

Auch die Friedewaldformel zur Berechnung des LDL-C ist erst ab TG-Konzentrationen von über 400 mg/dl gestört. Gesamtcholesterin (TC), LDL-C und HDL-C sind durch die Nahrungsaufnahme klinisch nicht relevant betroffen. Damit kann aus analytischer Sicht auf die Nahrungskarenz vor der Blutentnahme heutzutage in den meisten Fällen verzichtet werden, was für die Patienten und das Labor einige praktische Vorteile bietet. Niemand muss mehr auf das Frühstück verzichten bevor Blut entnommen wird, die Untersuchung kann zu jeder Tageszeit durchgeführt werden. Bei erstmaliger Bestimmung der Lipide empfiehlt sich mit Ausnahme des Lipoproteins (a) (Lp (a)) grundsätzlich eine Kontrolle nach 4 Wochen.

**Neues Konsensudokument:** Die EAS hat zusammen mit der European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) kürzlich ein gemeinsames Konsensudokument veröffentlicht, das die Gewinnung von Serum- und Plasmaproben ohne vorherige Nahrungskarenz unterstützt (1). Das Dokument beruht auf Studien, die gezeigt haben, dass sich die Lipidwerte 1-6 Stunden nach einer gewöhnlichen Mahlzeit nicht relevant von denen in Nüchternproben unterscheiden. Die TG lagen durchschnittlich ca. 25 mg/dl höher, das TC- und LDL-C 8 mg/dl niedriger. Das HDL-C, die Apolipoproteine A1 und B sowie das Lp (a) waren unverändert. Metaanalysen großer Studien haben gezeigt, dass postprandiale Lipidprofile den Nüchternlipidwerten als Risikoprädiktoren für die koronare Herzkrankheit (KHK) nicht unterlegen sind (1). Blutentnahmen nach 8-12-stündigem Fasten werden nur noch empfohlen, wenn die TG-Konzentration im postprandialen Zustand über 440 mg/dl liegen.

**Welche Werte?:** Welche Werte gelten unter den Nicht-Nüchternbedingungen als auffällig? Die Einschätzung variiert in Abhängigkeit von der individuellen Situation des einzelnen Patienten. Die empfohlenen risikoabhängigen Ziel- und Idealwerte internationaler Leitlinien sind im Labor für das Individuum nicht darstellbar, da in der Regel keine klinische Informationen wie z.B. das Vorliegen einer Gefäßerkrankung oder Hinweise auf andere Risikofaktoren bei der Anforderung der Analytik vorliegen. Vom Labor können daher im Befund nur empfohlene Konsenszielwerte oder Cut-Offs aus der Literatur angegeben werden. Das Konsensudokument der EAS-EFLM (1) empfiehlt für Nüchternblut und Nicht-Nüchternblut (Serum und Plasma) separate Zielwerte, für TG und TG-reiche Lipoproteine, die wir in Zukunft als Bewertungskriterium in unseren Befunden für postprandiale Blutentnahmen verwenden werden (Tabelle):

Messgröße	Nicht-Nüchtern mg/dl	Nüchtern mg/dl
Triglyceride	175	150
Cholesterin	190	190
LDL-C	115	115
HDL-C	40	40
Remnant-C	35	-
Nicht HDL-C	150	-

**Neue Zielgrößen:** In der Tabelle sind auch zwei neue Parameter aufgeführt, die von Expertengruppen vorgeschlagen wurden. Es handelt sich um die errechneten Größen Remnant-Cholesterin (Remnant-C) und Nicht-HDL-Cholesterin (Nicht-HDL-C). Das Remnant-C repräsentiert die TG-reichen Lipoproteine und wird durch die Formel  $TC - LDL-C - HDL-C$  errechnet, das Nicht HDL-C durch die Formel  $Gesamt-C - HDL-C$  und entspricht der Summe  $LDL-C + Remnant-C + Lp(a)-C$ . Besonders das Remnant-C gilt als relevanter Risikofaktor für die KHK (4). Aber auch das Nicht-HDL-C hat für die Risikobeurteilung in Leitlinien Eingang gefunden (5).

**Wie anfordern?:** Wir werden in Zukunft auf unseren Order-Entry-Belegen die Möglichkeit vorsehen ein Nicht-Nüchtern Lipidprofil anzufordern, das die in der o.g. Tabelle aufgelisteten gemessenen und errechneten Parameter enthält. Bei der selektiven Anforderung der Einzellipide gehen wir von Nüchtern-Blut aus.



#### Literatur:

1. Nordestgard et al. Eur Heart J. 2016;37:1944-1958
2. Langsted et al. Circulation 2008;118:2047-2056
3. Mora et al. Circulation 2008;118:993-1001
4. Varbo et al. J Am Coll Cardiol 2013;61:427-436
5. Perk et al. Eur Heart J 2012;33:1635-1701.

#### Kontakt:

Redaktion: Dr. med. Maria Shipkova  
 Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin mit Laborpraxis,  
 Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland  
 Zentrum für Diagnostik  
 Klinikum Stuttgart, Kriegsbergstraße 60, 70174 Stuttgart  
 Tel. 0711 278-34801  
 E-Mail: [e.wieland@klinikum-stuttgart.de](mailto:e.wieland@klinikum-stuttgart.de)

[www.klinikum-stuttgart.de](http://www.klinikum-stuttgart.de)  
[www.labor-wieland.de](http://www.labor-wieland.de)