

Beta-Amyloid-(1-42)/(1-40)-Ratio

Erhöhte Spezifität der Labordiagnostik für die Alzheimer-Demenz durch Erkennung einer selektiven Erniedrigung des „Plaque-Proteins“ Beta-Amyloid (1-42) im Liquor

Klinischer Hintergrund

Ca. 6–8% der Über-65-Jährigen leiden an einer Demenz, etwa die Hälfte davon an Morbus Alzheimer. Die Zahl der durch Alzheimer-Demenz (AD) verursachten Todesfälle nimmt mit dem Alter exponentiell zu.

Beta-Amyloid (1-42) und Tau-Protein spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese der AD. Dabei kommt es zu extrazellulären Beta-Amyloid- und intrazellulären Tau-Protein-Anreicherungen. Bereits mehrere Jahre vor der Erhöhung von Gesamt-Tau-Protein und Phospho-Tau-Protein im Liquor ist eine selektive Erniedrigung von Beta-Amyloid (1-42) im Liquor nachweisbar. Die frühe Beta-Amyloid-(1-42)-Verminderung ist ein stabiles Merkmal in Assoziation mit der spezifischen, molekularen Pathophysiologie der Alzheimer-Demenz.

Beta-Amyloid-(1-42)/(1-40)-Ratio

Durch eine Beta-Amyloid-(1-42)/(1-40)-Ratio werden individuelle Konzentrationsunterschiede der Beta-Amyloid-(1-42)-Konzentration eliminiert. Die Ratio ist ein Maß für die Patienten-spezifische Erniedrigung der Beta-Amyloid-(1-42)-Konzentration. Wird die Ratio zusammen mit den Analyten Tau-Protein und Phospho-Tau-Protein im Liquor bestimmt, verbessert sich die diagnostische Aussagekraft für Morbus Alzheimer deutlich. Dieses Vorgehen folgt direkt den Empfehlungen der „Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie“ (DGLN).

Das Wichtigste auf einen Blick

Das Absinken der Beta-Amyloid-(1-42)-Konzentration im Liquor eines Patienten korreliert mit der Bildung von Alzheimer-Plaques. Die Beta-Amyloid-(1-42)/(1-40)-Ratio eliminiert Schwankungen des Gesamt-Amyloidspiegels. Sie verbessert die diagnostische Aussagekraft für Alzheimer-Demenz gegenüber der alleinigen Bestimmung der Beta-Amyloid-(1-42)-Konzentration. Differenzialdiagnostisch sollte die Ratio in Kombination mit den Analyten Tau-Protein und Phospho-Tau-Protein im Liquor bestimmt werden.

Die Bestimmung von Amyloid Beta (1-42) und Amyloid Beta (1-40) wird mittels spezifischer Immunoassays durchgeführt. Außerhalb der Ratio besitzt die Beta-amyloid-(1-40)-Bestimmung keine diagnostische Bedeutung.

Indikation

Die im Liquor bei Demenzverdacht bestimmbareren Biomarker erlauben prinzipiell eine präklinische Erkennung pathologischer Veränderungen. Da bisher jedoch keine spezifischen präventiven therapeutischen Ansätze verfügbar sind, ist die Anwendung zumeist der Differenzialdiagnostik früher klinischer Stadien der verschiedenen Demenzformen vorbehalten.

Tabelle 1: Befundbewertung nach Vorgaben der DLGN

Beta-Amyloid-(1-42)/(1-40)-Ratio	Tau-Protein	Phospho-Tau-Protein	Befundbewertung
●	●	●	Kein Hinweis auf organische ZNS-Erkrankung
▼	●	●	Neurochemisch mögliche Alzheimer-Demenz
●	▲	▲	Verdacht auf rapid progrediente Neurodegeneration
●	▲▲	●	
▼	▲	▲	Neurochemisch wahrscheinliche Alzheimer-Demenz

● Analyt im Normalbereich, ▼ Analyt erniedrigt, ▲ Analyt erhöht, ▲▲ Analyt stark erhöht

Befundbewertung

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (Januar 2016) empfiehlt zur ätiologischen Zuordnung neben dem Basislabor die Bestimmung der Neurodegenerationsmarker Beta-Amyloid (1-42) und Tau-Protein bzw. Beta-Amyloid (1-42) und Phospho-Tau-Protein im Liquor. Die kombinierte Messung der drei Biomarker ergibt bei erniedrigtem Beta-Amyloid (1-42) und erhöhtem Gesamt- und Phospho-Tau eine „diagnostische Signatur“ für die Alzheimer-Demenz mit einer Sensitivität und Spezifität im Bereich von 80–90 %.

Die kombinierte Messung ist in der Aussagekraft den Einzelbestimmungen klar überlegen, erlaubt jedoch – auch nach Ergänzung der Beta-Amyloid-Ratio – keine absolut zuverlässige Trennung der unterschiedlichen Demenzformen. Die Befundbewertung richtet sich nach den Vorgaben der DGLN (s. Tabelle 1).

Internationales Referenzmaterial

Beta-Amyloid-(1-42)-Assays werden an ein internationales Referenzmaterial der Europäischen Kommission angeglichen. Dadurch werden Konzentrationen, die mit verschiedenen Testsystemen gemessen werden, zukünftig besser miteinander vergleichbar sein.

Präanalytik

Der Liquor muss in Polypropylenröhrchen (zu erkennen an einer leichten inhärenten Trübung des Plastikmaterials) abgenommen und gelagert werden. Glas- oder Polystyrol-Röhrchen adsorbieren Beta-Amyloid sehr schnell, was zu falschen Messergebnissen führen kann. Daher sind Röhrchen aus diesen Materialien grundsätzlich ungeeignet.

Autoren:

Dr. med. J. Bartel, Dr. med. A. Krebs, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Deuschl F et al.: S3-Leitlinie „Demenzen“. Herausgebende Fachgesellschaften: DGPPN und DGN 2016.
2. Lewczuk P et al.: Amyloid- β 42/40 cerebrospinal fluid concentration ratio in the diagnostics of Alzheimer's disease: validation of two novel assays. *J Alzheimers Dis.* 2015; 43(1):183-91.
3. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, et al. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *J Neurochem* 2007; 101(4):1053-9.
4. Wiltfang J. Klinisch-validierte molekulare Biomarker neurodegenerativer Demenzerkrankungen. *Nervenarzt* 2014; 85:1372-1381.
5. Fargo K, Bleiler L, Alzheimer's Associationreport. *Alzheimers Dement* 2014; 10:e47-e92.
6. Demenz vom Alzheimer-Typ. <http://www.dgln.de/Leitlinien-Demenz> (22. Februar 2016).

Stand: Januar/2020

Für Sie vor Ort

Laboratorien

Aachen

MVZ Dres. Riebe & Cornely
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen

Berlin

MDI Limbach Berlin
www.mdi-limbach-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund
Dr. Niederau und Kollegen
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen
www.labor-eveld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen
www.labor-clotten.de

Hannover

MVZ Medizinisches Labor Hannover
www.mlh.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg
www.mvz-labor-lb.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Labor Limbach
Vorpommern-Rügen
www.labor-stralsund.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm
www.humangenetik-ulm.de

Klinische Zentren

Freiburg

Infektionsmedizin Freiburg
Zweigpraxis MVZ Clotten
www.infektionsmedizin-freiburg.de

Füssen

MVZ Limbach Füssen
Praxis für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
www.dialyse-schweiger.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus
Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie,
Andrologie, Kinder- und Jugendmedizin
und Pädiatrische Endokrinologie
www.praxis-chilehaus.de

Hamburg

MVZ für Rheumatologie und Autoimmunmedizin
www.rheuma-hh.de

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Praxis für Reproduktionsmedizin, Endometriose
und Pränatalmedizin
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Stoffwechselmedizin
www.stoffwechselmedizin-leipzig.de

Leipzig

Praxis für Klinische Transfusionsmedizin
und Immundefizienz
www.labor-leipzig.de

Leipzig

Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
www.gerinnungspraxis-leipzig.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg
Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
und Gefäßkrankheiten
www.gerinnungszentrum-md.de

Münster

MVZ Gynäkologie und Hormonzentrum
www.hormonzentrum-muenster.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Praxis für Endokrinologie und Rheumatologie
www.endokrinologie-wuppertal.de

Humangenetische Beratung

Berlin

MVZ Humangenetik Limbach Berlin
www.mvz-humangenetik-limbach-berlin.de

Ingolstadt

MVZ Humangenetik Ulm | Standort Ingolstadt
www.humangenetik-ulm.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen
www.laborvolkmann.de

Leipzig

Praxis für Humangenetik
www.genetik-praxis.de

Mainz

Medizinische Genetik Mainz
www.medgen-mainz.de

Passau

MVZ Humangenetik Ulm | Standort Passau
www.humangenetik-ulm.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm
www.humangenetik-ulm.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com