

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.

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	1 ml Liquor (Polypropylenröhrchen)				
Probentransport	tiefgefroren				
Methode	Immunoassay				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Beta-Amyloid-(1-42)/(1-40)-Ratio	2 x 32416	€ 49,80	2 x A4070	€ 104,92	€ 120,66
Tau-Protein	32416	€ 24,90	A4070	€ 52,46	€ 60,33
Phospho-Tau-Protein	32416	€ 24,90	A4070	€ 52,46	€ 60,33

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 Association report. Alzheimers Dement 2014; 10:e47-e92.
6. Demenz vom Alzheimer-Typ. <http://www.dgln.de/Leitlinien-Demenz> (22. Februar 2016).

Stand: Januar/2020

Ihr Ansprechpartner:
Fachärzte für Laboratoriumsmedizin
Abteilung für Immunologie
 E-Mail: info@labor-gaertner.de
 Telefon: +49 751 502-0