

Laboruntersuchungen bei Alzheimer-Demenz

Hilfestellung bei der Differenzialdiagnose

Liquor-Tests erlauben eine relativ frühe Erkennung der Alzheimer-Demenz, kommen aber wegen des technischen Aufwands und Entnahmerisikos nicht für breit angelegte Screeningtests infrage. Genetische Untersuchungen eignen sich zur Risikoabschätzung, Bluttests sind noch Gegenstand der Forschung.

Vor wenigen Jahren erschien eine Früh-erkennung der Alzheimer-Demenz (AD) noch wenig attraktiv, da es so gut wie keine therapeutischen Optionen gab. Inzwischen kann man den Krankheitsverlauf aber durch eine Reihe von Medikamenten* immerhin verlangsamen, so dass die Notwendigkeit einer gezielten Diagnostik zunehmend erkannt wird. Heute gilt, dass eine Behandlung bereits im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung (*mild cognitive impairment*, MCI) sinnvoll ist.

β-Amyloide und Tau-Protein

War die Demenzdiagnostik früher eine Domäne klinischer und psychometrischer Verfahren, so tragen heute Laboruntersuchungen aus der Hirnflüssigkeit (*Liquor*) immer häufiger zur Erkennung und Differenzierung von Demenzerkrankungen bei. In der gemeinsamen S3-Leitlinie der neurologischen Fachgesellschaften DGN und DGPPN aus dem Jahr 2009 werden für die begleitende Diagnostik Parameterkombinationen empfohlen. Besonderes Augenmerk verdienen dabei die sachgerechte Probengewinnung in Polypropylen- oder Polyethylenröhrchen (nicht aber zum Beispiel in Glas- oder Polycarbonatgefäßen) sowie ein zügiger Kühltransport oder portioniertes Tiefrieren bei -80°C .

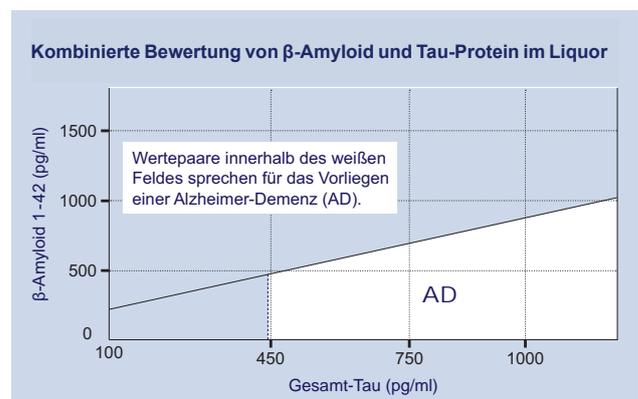
Im Liquor von Patienten mit Alzheimer-Demenz finden sich typischerweise bereits in frühen Krankheitsstadien erniedrigte Werte des löslichen $\text{A}\beta_{1-42}$ -Peptids ($\text{A}\beta_{42}$).

Der ursächliche Zusammenhang mit den Amyloidplaques und Demenzsymptomen ist nicht abschließend geklärt, und neben AD findet man Erniedrigungen auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie zerebraler Amyloidangiopathie, Lewy-Körperchen-Demenz und Amyotropher Lateralsklerose (S. 88). Nach jüngeren Studien lassen sich allerdings Sensitivität und Spezifität für AD durch den Quotienten der Peptide $\text{A}\beta_{42}$ und $\text{A}\beta_{40}$ verbessern, und in vielen Fällen ist dieser Quotient bereits im MCI-Stadium pathologisch.

Neben den Amyloidplaques sind Fibrillenbündel in den Neuronen ein typisches Merkmal der Alzheimer-Krankheit. Bei ihrer Bildung spielen Tau-Proteine eine wichtige Rolle (Tau ist der griechische Buchstabe T): Eine Erhöhung der Gesamt-Tau-Konzentration im Liquor spricht ganz allgemein für Nervenzelluntergang und tritt mit zunehmendem Alter sowie bei einer Vielzahl degenerativer, entzündlicher, vaskulärer und bösartiger Neuronenschädigungen auf. Die höchsten Werte findet man bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und bei Hirninfarkten.

Bei der Alzheimer-Demenz kommt es nun aber zu einer recht typischen Hyperphosphorylierung von Tau-Protein. Im

Labor misst man meist den Phosphorylierungsgrad einer ganz bestimmten Aminosäure (Threonin 181) und findet erhöhte Werte speziell bei der Alzheimer-Demenz, nur selten aber bei anderen Demenzformen. Selbst bei maximaler Erhöhung des Gesamt-Tau im Rahmen einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung bleibt der Phospho-Tau-Wert in der Regel normal.



Für sich allein genommen ist keiner der genannten Tests ausreichend empfindlich und spezifisch für Morbus Alzheimer. Das gilt vor allem in frühen Krankheitsstadien sowie beim Vorliegen anderer Demenzen. Deshalb schlugen Hulstaert et al. 1999 eine Entscheidungsgerade für Wertekombinationen aus β-Amyloid und Tau-Protein vor, die Alzheimer-Patienten von Gesunden mit einer Sensitivität und Spezifität von über 80 Prozent unterschied. 2002 erzielten Rösler et al. mit einer modifizierten Entscheidungsgeraden sogar Werte über 90 Prozent; für Alzheimer- versus Non-

* ACE-Hemmer (Donepezil), NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Memantine), Antidiabetica (Metformin), künftig evtl. Beta- und Gammasekretasehemmer



Eine Langfassung dieses Beitrags mit ausführlichen Literaturzitate finden Sie in der Trillium-Bibliothek (www.trillium.de).

Alzheimer-Demenz wurden 75 Prozent Sensitivität und Spezifität erzielt, wenn das Tau-Protein über 445 pg/ml lag. Zur weiteren Verbesserung der Differenzialdiagnostik zieht man auch Phospho-Tau heran, doch gibt es dafür noch keinen allgemein akzeptierten Algorithmus.

Apolipoprotein E

Metaanalysen umfangreicher Studien weisen auf eine Reihe genetischer Risikofaktoren für Alzheimer-Demenz hin, darunter mutiertes Amyloid-Precursor-Protein sowie Presenilin 1 und 2. Am besten charakterisiert sind Varianten des Apolipoproteins E. Das Vorliegen des Allels 4

(APO E4) bedingt offenbar ein stärkeres Alzheimer-Risiko als andere Allele und verlagert den Beginn der Erkrankung um 8 bis 16 Jahre nach vorn. Alzheimer-Patienten mit APO E4 zeigen in der Liquoranalyse noch niedrigere β -Amyloidwerte als solche mit anderen APO-E-Allelen. Die homozygote Ausprägung APO E4/4 verstärkt diese Faktoren weiter.

Doch bei weitem nicht jeder E4-Merkmalsträger erkrankt an AD. Die Bestimmung wird deshalb in den Leitlinien nicht als Screeninguntersuchung empfohlen. Setzt man sie nach der Liquoranalytik zur weiteren Einschätzung eines Erkrankungsrisikos oder des künftigen Verlaufs ein, bedarf es einer umfassenden Aufklärung des Patienten mit Einwilligung nach dem Gendiagnostikgesetz.

Da Liquor für eine breite Anwendung ungeeignet ist, arbeitet die Forschung heute mit Hochdruck an aussagekräftigen

Bluttests. So sollen A β -Autoantikörper, Biomarker der zerebralen Mikrozirkulation sowie ein Multiplextest mit über 100 Serumproteinen in Pilotstudien ähnlich wie die etablierten Liquorverfahren abgeschnitten haben. Auch der neuronale Cholesterinstoffwechsel, die Verwertung von metallischen Spurenelementen oder die Phagozytose von Amyloidpeptiden sind Gegenstand von Testentwicklungen. Bis zur routinemäßigen Verfügbarkeit von Bluttests scheint es aber noch ein weiter Weg zu sein. 



Dr. med. Andreas Gerritzen

Medizinisches Labor Bremen

andreas.gerritzen@mlhb.de, www.mlhb.de

Die Alzheimer Gesellschaften

Hilfe für Betroffene

Auch wenn der Trillium-Report als Innovations-Magazin in dieser Titelgeschichte diagnostische, therapeutische und technologische Aspekte der Alzheimer-Demenz in den Vordergrund gestellt hat, so soll am Ende nicht versäumt werden, das große Leid zu erwähnen, das die Krankheit zumeist für die Betroffenen bringt. Dabei sind die Patienten selbst oft weniger „betroffen“ als die Angehörigen, die den Verfall eines lieben Menschen bei vollem Bewusstsein miterleben und nicht aufhalten können.

Als besonders schmerzlich wird oft empfunden, dass es der schleichende Verlauf in den Frühstadien schwer macht, die Grenze zwischen normalen und pathologischen Reaktionen zu ziehen. Im Nachhinein wird dann klar, dass man dem Ehemann oder der Mutter womöglich jahrelang zu Unrecht Vorwürfe gemacht hat, wenn sie beispielsweise ständig etwas verlegten und dann andere des Diebstahls beschuldigten.

Rat und Hilfe finden Patienten und Angehörige bei vielen spezialisierten Einrichtungen, wobei häufig die Deutsche Alzheimer Gesellschaft Berlin (DAG e. V., www.deutsche-alzheimer.de) mit ihren lokalen Organisationen erste Anlaufstelle ist. Wer akute oder langfristige ärztliche Betreuung benötigt, wendet sich am besten an eine Klinik mit Gedächtnissprechstunden und/oder mit einer gerontopsychiatrischen Abteilung.

Für den Einstieg in die umfangreiche Thematik ist das nebenstehend abgebildete Buch *Abschied vom Ich* zu empfehlen, das man im Internet mittlerweile nur noch antiquarisch findet. Es schildert neben den allgemeinen Grundlagen in eindringlichen und fachlich kommentierten Fallgeschichten die „Stationen der Alzheimer Krankheit“ von den ersten, schwer erkennbaren Symptomen bis hin zum Endstadium, in dem womöglich Entscheidungen über Leben und Tod gefällt werden müssen.

Die vielleicht wichtigste Botschaft dieses Buchs ist, dass Laien – und oftmals auch Ärzte – die Herausforderung einer häuslichen Betreuung Demenzkranker meist unterschätzen. Je früher man professionellen Rat sucht, umso geringer ist das Risiko, unmerklich in eine hoffnungslos überfordernde Lebenssituation zu geraten, in der am Ende der Pflegenden zum Patienten wird.



Fuhrmann Ingrid et al.

Alzheimer Gesellschaft

Berlin e. V.: *Abschied vom Ich*

Herder Verlag 2000

ISBN 3-451-04865-5