

Morbus Alzheimer und aktuelle Demenzdiagnostik

Demenzen-insbesondere die **Alzheimer-Krankheit (AK)**, eine neurodegenerative Erkrankung-sind in der Praxis unterdiagnostiziert. Die Alzheimer Krankheit (AK) ist neben der senilen Demenz die häufigste Ursache für eine schwere progressive Hirnleistungsstörung im höheren Lebensalter. Etwa *jeder zehnte Patient* mit leichter kognitiver Störung entwickelt im Laufe eines Jahres eine Alzheimer Demenz. Die demographische Entwicklung unserer Gesellschaft tut ihr Übriges.

Aktuelle medikamentöse Behandlungsverfahren der Alzheimer-Demenz wie Acetylcholinesterasehemmer (z.B. Donepezil) und NMDA-Rezeptorantagonisten (z.B. Memantine) sowie künftige therapeutische Ansätze fordern eine verbesserte Frühdiagnostik. Diese Therapien sind besonders effektiv, wenn sie frühzeitig erfolgen.

Neurochemische Demenzmarker gewinnen zunehmend an *differenzialdiagnostischer Bedeutung*. Sie haben sich mittlerweile von der Ausschluss- zur Positivdiagnostik entwickelt. Durch die Veränderungen der Konzentrationen bestimmter Liquorproteine kann eine Diagnose bereits gelingen, noch bevor der Patient durch demenztypische Verhaltensmuster auffällig wird. Dabei kann der Laborwert einerseits die Differenzialdiagnose erleichtern, andererseits bietet der frühe Befund die Möglichkeit präventiver Therapiestrategien.

Pathologie

Morphologisch werden neben dem Untergang von Neuronen amyloide Plaques und neurofibrilläre Bündel als pathologische Veränderungen beschrieben. Die extrazellulären Plaques enthalten als wichtigsten Bestandteil das Peptid β -Amyloid₍₁₋₄₂₎, welches durch enzymatische Spaltung aus einem Amyloid-Precursor-Protein (APP) entsteht. Bei Alzheimer Patienten kommt es entweder sporadisch oder aufgrund einer APP-Genmutation zur erhöhten Aktivität dieser Sekretasen. Dies führt in Folge zu einer Erniedrigung der β -Amyloid-Konzentration.

Bei der Abgrenzung benigner Gedächtnisstörungen von einer beginnenden AK (Alzheimer-Krankheit) bieten die folgenden Biomarker eine sehr hohe diagnostische Präzision.

Typische Symptome einer beginnenden Demenz vom Alzheimerstyp:

- Konzentrationsstörungen
- Überforderungsgefühl
- Rasche Erschöpfbarkeit
- Depressivität
- Antriebsarmut
- Interesselosigkeit
- diffuse Ängste

Risikogruppen:

- Patienten >65 Jahre
- depressiv Kranke
- Patienten mit Erkrankungen des ZNS (wie vaskulären Enzephalopathien, Schlaganfall, Parkinson-Syndrom)
- Alkoholiker
- Schädel-Hirn-Verletzte
- gehäufte familiäre Demenzerkrankung

ZNS-Erkrankungen gilt.

Gesamt-Tau Protein

Das intrazelluläre Tau-Protein wird bei M. Alzheimer hyperphosphoryliert und kann seine stabilisierende Funktion auf die Mikrofilamente nicht mehr aufrecht-erhalten. Dies führt letztendlich zur Zerstörung der Nervenzelle, wobei Tau-Protein freigesetzt wird. Der daraus resultierende Anstieg des Tau-Proteins im Liquor lässt sich jedoch auch bei Demenzen anderer Ursache (z.B. Pseudodemenz des Alters, CJE), sowie bei entzündlichen Prozessen nachweisen, weshalb dieser Parameter generell als Prozessmarker der neuronalen Degeneration vieler

Studien zeigen, dass in der Altersgruppe < 70 Jahre das Tau-Protein wertvolle Hinweise in der klinisch oft schwierigen differenzialdiagnostischen Abgrenzung zwischen Demenz und Depression liefern kann. In mehreren Untersuchungen fand sich eine signifikante Erhöhung von Tau-Protein bereits bei Patienten mit beginnender Demenz, die in einem neuropsychologischen Screeningverfahren noch oberhalb des Schwellenwertes für eine Demenz lagen. Sogar bei "Risikopatienten" mit einer leichten kognitiven Störung, die im späteren Verlauf eine AK entwickelten, waren bei der Erstuntersuchung erhöhte Tau-Werte nachweisbar. Diese Befunde haben eine potenzielle Bedeutung für die Frühdiagnose. Eine erhöhte Tau-Konzentration könnte bei ersten klinischen Anhaltspunkten für eine AK ein zusätzliches Argument für die Behandlung mit einem Antidementivum noch in einem prädementiellen Stadium sein.

Phosphoryliertes Tau-Protein

Die Spezifität der Tau-Protein-Messung kann durch die Bestimmung von phosphoryliertem Tau-Protein (Bildung von Neurofibrillen) noch verbessert werden. Während eine Erhöhung des Gesamt-Tau als Indikator für einen unspezifischen Neuronenuntergang betrachtet werden kann, scheint die Hyperphosphorylierung auf krankheitsspezifische Störungen der Enzymaktivität hinzuweisen. Untersuchungen an Hirngewebe legen nahe, dass die Phosphorylierung von Tau-Protein an Threonin 181 (p-Tau₁₈₁) spezifisch für die AK ist und früh im Verlauf der Erkrankung, d.h. noch vor der Bildung gepaarter helikaler Filamente, auftritt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung von p-Tau₁₈₁ die Alzheimer-Patienten von Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen unterscheidet (Sensitivität: 85%, Spezifität: 97%). In Bezug auf die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der fronto-temporalen Demenz (FTD) ist der Test sensitiver (90,2%) und spezifischer (92,3%) als das Gesamt-Tau. Wertvoll zeigte sich dieser Parameter auch in der Frühdiagnostik der AK: Bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) waren die Werte signifikant erhöht bzw. konnte eine Korrelation zur Progression festgestellt werden.

Nicht immer ist es eine Demenz! Folgendes sollte ausgeschlossen werden:

- Endokrinopathien
- Vitaminmangelkrankheiten
- Elektrolytstörungen
- Metabolische Enzephalopathien
- rheologisch bedingte Störungen
- Depression
- Hirntumoren
- Subduralhämatom
- schwere Apnoesyndrome
- gravierende Herzrhythmusstörungen
- chronische Infektionskrankheiten
- Abusus psychotroper Substanzen

β-Amyloid ⁽¹⁻⁴²⁾

Bei der Alzheimer-Krankheit kommt es außerdem zu einer übermäßigen Ablagerung von so genanntem β-Amyloid Protein. Wahrscheinlich beginnt diese Amyloidablagerung bei der Alzheimer-Krankheit bereits um das 50. bzw. bei der seltenen familiären Form sogar bereits um das 30. Lebensjahr und führt schließlich zu einer zunehmenden Amyloidose des Gehirns. Die verminderte Konzentration ist zu einem sehr frühen Zeitpunkt nachweisbar.

Die kombinierte Bestimmung dieser neurochemischen Demenzmarker liefert eine überlegene Sensitivität und Spezifität für die Früh- und Differenzialdiagnose.

Apolipoprotein E (Apo E)

Für Apo E existiert ein genetisch determinierter Polymorphismus (häufigere Allele E2, E3 und E4). Das Allel E4 gilt hierbei als Risikomodulator für das Auftreten sowohl der sporadischen als auch der spätmanifesten familiären Form von M. Alzheimer. Der Anteil homozygoter (bzw. heterozygoter) E4-Allel-Träger ist bei pathologisch bestätigten Alzheimer-Patienten ca. 5-mal (bzw. 2,5-mal) so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung. Verschiedenen Studien zufolge ist das Allel E4 (Penetranz bei Homozygotie 90%!) dosis- abhängig mit einem früheren Krankheitsbeginn (um bis zu 10 Jahre) und einer schnelleren Progredienz bzw. einem aggressiveren Verlauf assoziiert, während dem Allel E2 eine protektive Wirkung zuzukommen scheint. Insbesondere homozygote E4-Träger profitieren offensichtlich von einer Therapie mit Donepezil stärker als Nicht-E4-Träger.

Der Stellenwert der molekulargenetischen Diagnostik des Apo E liegt hauptsächlich in der Erhöhung der Sicherheit der klinischen Diagnose bei denjenigen Patienten, welche die klinischen Kriterien für M. Alzheimer aufweisen. Als Screening-Parameter bei Normalpatienten zur Ermittlung des individuellen Erkrankungsrisikos eignet sich die Apo E-Gendiagnostik hingegen nicht.

Weitere ggf. differenzialdiagnostisch sinnvolle Untersuchungen: Blutbild, BKS, Schilddrüsenwerte, Serumelektrolyte, Leber-, Nierenwerte, Blutzucker, Kalzium, Vit. B12, Folsäure Homocystein.

Anforderung	Normwert	Material	Durchführung	Abrechnung <i>* zzgl. einmalige Auslagen nach §10 GOÄ</i>
Phosphor-Tau-Protein (PLTPR)	<61 pg/ml	Liquor 0,5 ml *** —	1x pro Monat	GOÄ 1,15 (privat):50,28 €* (4069) GOÄ 1,0 (Igel): 43,72 € (4069) EBM: 25,60 € (32416)
Gesamt-Tau (LTPR)	Abh.v. Alter	Liquor 0,5 ml *** —	1x pro Monat	GOÄ 1,15 (privat):50,28 €* (4069) GOÄ 1,0 (Igel): 43,72 € (4069) EBM: 33,20 € (32422)
β-Amyloid ₍₁₋₂₄₎ (LAMY)	>500 pg/ml	Liquor 0,5 ml *** —	1x pro Monat	GOÄ 1,15 (privat):50,28 €* (4069) GOÄ 1,0 (Igel): 43,72 € (4069) EBM: 33,20 € (32422)
Apolipoprotein E-Genotypisierung (APOEMG)	/ Interpretation: siehe Sonderbefund	EDTA-BLUT (PCR-Aufkleber)	1x pro Woche	GOÄ 1,15 (privat):134,07€* (3920, 3922, 3924 x2) GOÄ geänderter Satz (Igel): 46,64 € (3920, 3922, 3924 x2) EBM: 27,27 € (11320)

*** Abnahme in Polypropylen Gefäßen notwendig. Einsendung von tiefgefrorenem Liquor

Ansprechpartner:	Frau Dr. hum. biol. M. Penz	Telefon: 089 54308-0
-------------------------	-----------------------------	----------------------