



Christof A. Wenger und Stefan Klöppel¹

Labordiagnostik bei Demenz

Demenz ist nach ICD-10 eine Folge einer chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Beeinträchtigung höherer kortikaler Funktionen, einschliesslich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Die korrekte und frühzeitige Differentialdiagnose einer Demenzerkrankung ist die Voraussetzung für die spezifische Therapie und Beratung. Neben den Basis-Laboruntersuchungen spielt insbesondere die Liquoranalytik eine wichtige Rolle.

Das dementielle Syndrom kommt am häufigsten bei der Alzheimer-Krankheit (AD) vor, aber auch bei zerebrovaskulären Störungen und anderen Zustandsbildern, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen. Die Diagnosesstellung einer Demenz bedingt eine durch die kognitiven Defizite verursachte signifikante Beeinträchtigung bzw. Abnahme der Alltagskompetenz [1].

Durch dieses Kriterium kann von den Demenzen die Milde Kognitive Störung (MCI) abgegrenzt werden. Diese nimmt zwischen «Normal» und «Demenz» eine Zwischenstellung ein und wird definiert als objektivierbare kognitive Einbussen bei erhaltener Alltagskompetenz (Aktivitäten des täglichen Lebens, ADL). Nur komplexe instru-

Relevanz ist es zudem wichtig, reversible (i.d.R. sekundäre, z.B. durch Hirntumor, Normaldruckhydrozephalus u.a. bedingte) dementielle Syndrome von irreversiblen neurodegenerativen Demenzen zu unterscheiden.

Nach heutigem Wissensstand entwickelt sich die Pathologie der AD schleichend über Jahrzehnte. Als pathogene Mechanismen werden eine extrazelluläre Aggregation von Beta-Amyloid in senilen Plaques sowie eine intrazelluläre Aggregation von Tau-Proteinen in neurofibrillären Tangles vermutet. In den letzten Jahren wurden von verschiedenen Seiten neue diagnostische Forschungskriterien vorgestellt. Bei diesen werden neben den klinisch-manifesten Alzheimer-Demenzstadien (leichtgradig, mittelschwer, schwer) ein Prädemenzstadium (MCI) mit AD-typischer Biomarkerkonstellation sowie präklinische Stadien differenziert, wobei die verschiedenen Forschergruppen das diagnostische Gewicht der Biomarker unterschiedlich beurteilen (z.B. [5–6] vs. [7–9]). Diese Forschungskriterien sind insofern relevant, als künftige Behandlungen bereits in präklinischen Stadien (d.h. AD noch ohne Demenz) ansetzen könnten, bevor ein erheblicher Teil der Neuronen irreversibel verloren ist.

Serologische und biochemische Diagnostik im Blut

In einigen Fällen reichen klinische und neuropsychologische Untersuchung allein zur ätiologischen Zuordnung einer Demenz nicht. Zwecks möglichen Aufdeckens einer reversiblen Demenzursache wird von vielen Leitlinien eine Untersuchung von Blutparametern empfohlen. Die S3-Leitlinie nennt als Basis-Laboruntersuchungen Blut-

bild, Elektrolyte, Nüchtern-Blutzucker, TSH, BSR/CRP, GOT, γ -GT, Kreatinin, Harnstoff und Vitamin B12 [4]. Der aktuelle Schweizer Konsensus von 2012 empfiehlt zudem Diff.-Blutbild, HbA1c, ALAT und Folsäure [10]. Gegebenenfalls sollen gezielt weitere Laboruntersuchungen erfolgen. Für die primären Demenzen werden diagnostische Blutmarker gesucht (z.B. Proteomics). Sie sind aber bislang klinisch nicht etabliert [4].

Liquordiagnostik

Neben anderen Biomarkern spielt bei der ätiologischen Diagnostik von Demenzerkrankungen die Liquoranalytik eine wichtige Rolle. Wie in der aktuellen S3-Leitlinie beschrieben, hat sie hierbei folgende zwei Funktionen:

Erstens soll die Liquordiagnostik Erkrankungen (z.B. entzündliche ZNS-Erkrankungen), für deren Vorliegen sich anamnestisch, klinisch oder in der Zusatzdiagnostik Hinweise ergeben, diagnostizieren oder ausschliessen. Zudem kann sie Hinweise für andere nicht-degenerative Demenzursachen liefern. Wenn im Rahmen einer Demenzabklärung eine Liquorpunktion durchgeführt wird, sollten Zellzahl, Gesamtprotein, Laktatkonzentration, Glukose, Albuminquotient, intrathekale IgG-Produktion und oligoklonale Banden bestimmt werden, gegebenenfalls zudem die intrathekale IgA- und IgM-Produktion.

Zweitens unterstützt die Liquordiagnostik die Diagnosesstellung einer neurodegenerativen Erkrankung und insbesondere der AD, indem sie in klinisch unklaren Fällen für die Differenzierung zwischen primär neurodegenerativen Demenzerkrankungen und anderen Demenzursachen eingesetzt werden kann [4].

In einigen Fällen reichen klinische und neuropsychologische Untersuchung allein zur ätiologischen Zuordnung einer Demenz nicht.

mentale Funktionen (IADL) dürfen minimal beeinträchtigt sein [2]. Aufgrund der klinischen Bedeutung (z.B. Sorgen oder Konflikte der Patienten und Angehörigen aufgrund wahrgenommener Veränderungen) und des erhöhten Risikos für eine Demenz (jährliche Progressionsrate MCI => Alzheimerdemenz von circa 5–10%, z.B. [3]) bedürfen Betroffene mit MCI gemäss der deutschen S3-Leitlinie 2016 im weiteren Verlauf erhöhter Aufmerksamkeit [4]. Hinsichtlich der therapeutischen

¹ Dr. med. Christof A. Wenger und Prof. Dr. med. Stefan Klöppel, Universitätsklinik für Alterspsychiatrie und Psychotherapie, Universitäre Psychiatrische Dienste Bern AG (UPD)



Bei der Bestimmung der Neurodegenerationsmarker als Liquor-Korrelat der Alzheimer-Neuropathologie stellen Beta-Amyloid₁₋₄₂ ($A\beta_{1-42}$), Gesamt-Tau (tTau) und Phospho-Tau (pTau) die aktuell klinisch relevanten bzw. ausreichend sicher validierten Parameter dar [11]. In vielen grossen Studien konnten eine hohe Sensitivität und Spezifität dieser Marker in der Abgrenzung von Patienten mit Demenz bei AD gegenüber gesunden Personen gezeigt werden [4]. Ein typischer Liquor bei AD ist unauffällig bezüglich der Ausschlussdiagnostik (z.B. Liquoröffnungsdruck, Entzündung), $A\beta_{1-42}$ ist erniedrigt, pTau und tTau sind erhöht.

Während eine selektive frühe Abnahme von $A\beta_{1-42}$ eher als *trait marker* mit der molekularen Pathophysiologie der AD assoziiert ist, ist eine Erhöhung von tTau unspezifisch für AD. Eine tTau-Erhöpfung findet sich allgemein bei neuronaler Zellschädigung bzw. geht einer solchen – im Sinne eines Surrogatmarkers – voraus. pTau nimmt eine Intermediärstellung ein und ist bedingt spezifisch für AD [12].

Eine kombinierte Bestimmung der Parameter ($A\beta_{1-42}$ und tTau bzw. $A\beta_{1-42}$ und pTau) ist der Bestimmung nur eines einzelnen Parameters deutlich überlegen und wird in der S3-Leitlinie empfohlen [4]. Nach neueren Arbeiten übertrifft auch der $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Peptid-Quotient eine isolierte Messung von $A\beta_{1-42}$ [12]. Bateman und Kollegen zeigten, dass eine selektive Erniedrigung von $A\beta_{1-42}$ im Liquor mehrere Jahre vor der Erhöhung von tTau und pTau im Liquor auftritt, und dass erste Biomarkerveränderungen ($A\beta_{1-42}$ im Liquor) schon etwa 20 Jahre vor einer Demenz auftreten [13]. Mehrere unabhängige Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass bei vorliegendem MCI eine (prädementielle) AD mittels kombinierter Neurodegenerationsmarker-Bestimmung mit negativ- und positivprädiktiven Werten von circa 90% vorhergesagt werden kann [11].

Die differentialdiagnostische Trennschärfe dieser Marker ist jedoch sowohl innerhalb der Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen als auch in Abgrenzung zur vaskulären Demenz noch unzureichend. Für $A\beta_{1-42}$, pTau und tTau existieren bisher keine standardisierten Schwellenwerte zur Dis-

krimination der Demenz bei AD von anderen Demenzformen; die eingesetzten Quantifizierungsverfahren und Schwellenwerte variieren von Labor zu Labor erheblich [14]. Bisher sind deshalb die Referenzwerte individueller Labore massgeblich.

Nach heutigem Kenntnisstand eignen sich die genannten Parameter auch nicht als Verlaufsmarker. Zudem können nicht eindeutig interpretierbare Befundkonstellationen auftreten (grenzwertige Befunde, Veränderung nur einzelner Marker). Liquormarker sollen daher – so die S3-Leitlinie – immer im Kontext aller zur Verfügung stehender diagnostischer Befunde interpretiert werden [4].

Ziel der aktuellen Entwicklung bzw. Bemühungen ist eine Standardisierung obiger Schwellenwerte. Zudem soll die Liquordiagnostik durch eine Integration mehrerer Parameter in Multiplex-Formaten sowie durch hochgradig automatisierte Immuno-Essays weiter verbessert werden [4], [12].

Korrespondenz:
Christof.Wenger@upd.ch

Diagnostic de laboratoire en cas de démence

Le diagnostic différentiel précoce et correct d'une pathologie démentielle est le prérequis pour pouvoir proposer un traitement spécifique et des conseils spécifiques. Outre la collecte des antécédents médicaux, l'examen neuropsychologique et l'imagerie structurale, les analyses du sang et du liquide céphalo-rachidien (LCR) jouent un rôle capital. La combinaison d'un faible taux de peptide amyloïde (plus précisément $A\beta_{1-42}$) et d'un taux accru de protéine tau phosphorylée dans le LCR est décisive pour déceler la maladie d'Alzheimer, qui est le plus souvent présente. Toutefois, la différenciation des différentes formes de démence ainsi que la standardisation entre les différents laboratoires sont problématiques. L'analyse sanguine sert jusqu'à présent plutôt à l'exclusion des maladies systémiques. Des études analysent toutefois la combinaison de différents paramètres sanguins (protéomique) afin de pouvoir déterminer avec fiabilité le profil spécifique à la maladie.

Referenzen

- Dilling et al (Hrsg.), «WHO: Internationale Klassifikation psychischer Störungen, Kapitel V(F), Klinisch-Diagnostische Leitlinien», Bern: Verlag Hans Huber, 8., überarbeitete Auflage, 2011.
- Winblad B et al., «Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment», *Journal of Internal Medicine*, 2004; 256:240–246. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M, «Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies», *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2009; 119:252–265. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x.
- Deuschl G, Maier W et al., «S3-Leitlinie Demenzen», 2016. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), «Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie». Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 02.02.2017).
- Dubois B et al., «Research Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria», *Lancet Neurology*, 2007; 6(8):734–746. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
- Dubois B et al., «Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon», *Lancet Neurology*, 2010; 9(11):1118–1127. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
- McKhann GM et al., «The diagnosis of dementia due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease», *Alzheimer's & Dementia*, 2011; 7(3):263–269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Albert MS et al., «The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease», *Alzheimer's & Dementia*, 2011; 7(3):270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- Sperling RA et al., «Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease», *Alzheimer's & Dementia*, 2011; 7(3):280–292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- Monsch AU et al., «Consensus 2012 – Diagnosis and Treatment of Patients with Dementia in Switzerland», *Praxis*, 2012; 101(19):1239–1249. doi: 10.1024/1661-8157/a001085.
- Blennow K, Hampel H, «CSF markers for incipient Alzheimer's disease», *Lancet Neurology*, 2003; 2(10):605–613. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00530-1.
- Wiltfang J, Lewczuk P, Otto M, «Biomarker bei Demenzen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen – Aktuelle Entwicklungen», *Nervenarzt*, 2016; 87:1305–1309. doi: 10.1007/s00115-016-0238-2.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL et al., «Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease», *N Engl J Med*, 2012; 367:795–804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753.
- Mattsson N, Andreasson U, Persson S et al., «CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program», *Alzheimer's & Dementia*, 2013; 9(3):251–261. doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.010.