

## 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-Proteinanreicherungen. 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. Es soll sich bei dieser frühen Beta-Amyloid-(1-42)-Verminderung um einen „Trait-Marker“ handeln, also um ein stabiles Merkmal in Assoziation mit der spezifischen molekularen Pathophysiologie der Alzheimer-Demenz. Die Bestimmung der Beta-Amyloid-(1-42)/(1-40)-Ratio erlaubt eine Normierung des Beta-Amyloid (1-42) auf den durch die Amyloid-(1-40)-Bestimmung erfassten Gesamt-Amyloidspiegel des Patientenliquors, was die Aussagekraft für M. Alzheimer deutlich verbessert.

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

Das Absinken der Beta-Amyloid-(1-42)-Konzentration im Liquor eines Patienten korreliert mit der Bildung der Alzheimer-Plaques. Die Beta-Amyloid-(1-42)/(1-40)-Ratio ist ein Quotient aus Beta-Amyloid (1-42) und dem neu verfügbaren Beta-Amyloid (1-40) – als Maß des Gesamt-Amyloidspiegels. Die Ratio verbessert die diagnostische Aussagekraft für Alzheimer-Demenz. Sie sollte in Kombination mit den etablierten Markern Tau-Protein und Phospho-Tau-Protein im Liquor bestimmt werden.

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

Die Bestimmung von Beta-Amyloid (1-42) und Beta-Amyloid (1-40) wird mittels spezifischer Immunoassays durchgeführt. Der Quotient der beiden Parameter ist als Beta-Amyloid-(1-42)/(1-40)-Ratio ein Maß für die selektive Erniedrigung von Beta-Amyloid (1-42) im Liquor.

Außerhalb der Ratio besitzt die Beta-Amyloid-(1-40)-Bestimmung keine diagnostische Bedeutung. Die Bewertung erfolgt im Einklang mit den Hulstaert-Kriterien unter Berücksichtigung der Tau-Proteine.



### Indikation

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



## Befundbewertung

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (November 2009) empfiehlt zur ätiologischen Zuordnung neben dem Basislabor die Bestimmung der Neurodegenerationsmarker Beta-Amyloid (1-42) und Gesamt-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.

## 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 und sind daher grundsätzlich ungeeignet.

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung					
<b>Probenmaterial</b>			Liquor, 1 ml, in Polypropylenröhrchen		
<b>Probentransport</b>			bevorzugt tiefgefroren (-20 °C), bis 48 h bei Raumtemperatur möglich		
<b>Methode</b>			ELISA		
	<b>EBM</b>		<b>GOÄ</b>	<b>1-fach</b>	<b>1,15-fach</b>
<b>Beta-Amyloid (1-42)</b>	32416	€ 24,90	4069	€ 43,72	€ 50,28
<b>Beta-Amyloid (1-40)</b>	32416	€ 24,90	4069	€ 43,72	€ 50,28
<b>Tau-Protein</b>	32416	€ 24,90	4069	€ 43,72	€ 50,28
<b>Phospho-Tau-Protein</b>	32416	€ 24,90	4069	€ 43,72	€ 50,28
<b>Budgetbefreiungsziffer</b>			keine		

Autoren:  
Dr. J. Bartel, Dr. A. Krebs, Limbach Gruppe

- Literatur:
1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Hrsg.): S3-Leitlinie „Demenz“. Entwicklungsstufe: 3. AWMF online 2009.
  2. Lewczuk P, Lelental N, Spitzer P, et al. Amyloid- $\beta$  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. Wilfang 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. Wilfang 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

Stand: April / 2015

**Ihr Ansprechpartner:**  
**Dr. med. Alexander Krebs**  
**Leitung Immunoassays**  
E-Mail: a.krebs@laborvolkmann.de  
Telefon: 0721 85000 118

