

Marker für aktuelle und zukünftige zerebrale Amyloidablagerung

Vielversprechender Bluttest auf Alzheimer

Fragestellung: Kann anhand der Messung von Amyloid- β 42/40 im Blutplasma die aktuelle und zukünftige zerebrale Amyloidablagerung quantifiziert werden?

Hintergrund: Die Ablagerung von β -Amyloid (A β) wird als einer der wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen der Alzheimer-Erkrankung angesehen. Ein wichtiges Merkmal ist dabei die extrazelluläre Ablagerung von Plaques, die unter anderem aus A β -Peptiden mit einer Länge von 42 und 40 Aminosäuren bestehen. In der Routinediagnostik des Morbus Alzheimer hat sich inzwischen die Bestimmung verschiedener Abbauparameter im Liquor etabliert. So zeigt die Erkrankung typischerweise eine deutliche Erhöhung von Tau- und Phospho-Tau-Protein sowie eine Erniedrigung von A β 42. Diese Veränderungen können teilweise bereits vor dem Auftreten messbarer kognitiver Defizite beobachtet werden. In den letzten Jahren hat sich ferner das Amyloid-PET als aussagekräftiges diagnostisches Instrument etabliert, es wird jedoch aufgrund der hohen Kosten seltener genutzt. Jüngste Studien zeigten, dass eine frühe, gegen die A β -Aggregation gerichtete Therapie die Erkrankungsprogression deutlich verlangsamen kann. Die gleiche Therapie scheint jedoch bei einem späteren Einsatz nicht mehr zu wirken. Der Schlüssel zu einer erfolgreichen Therapie des Morbus Alzheimer scheint in der möglichst frühen

Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V et al. High precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology* 2019; 93: e1659

Diagnose und Therapie zu liegen. Eine Blutuntersuchung, die repräsentativ den Grad der Amyloidablagerung im Gehirn widerspiegelt, könnte einen extrem wertvollen Beitrag zur frühestmöglichen Therapie leisten.

Patienten und Methodik: Die Teilnehmer wurden aus einem Kollektiv von Personen rekrutiert, die an langfristigen Studien der Gedächtnisfunktion und des Alterns der Washington University teilnahmen. Allen wurde innerhalb von 18 Monaten vor oder nach Durchführung eines Amyloid-PET eine Blutprobe entnommen. Eine Subgruppe erhielt über einige Jahre mehrere PET-Messungen. Die Teilnehmer waren 46–87 Jahre alt und hatten verschiedene Diagnosen. Eingeschlossen wurden auch kognitiv normale Probanden. Die Patienten wurden bei Einschluss standardisiert klinisch untersucht, neuropsychologisch getestet und lumbal punktiert, zur Bestimmung der einschlägigen Abbauparameter. Ferner wurde das genetische Amyloidprofil bestimmt. Drei A β -Isoformen (A β 38, A β 40 und A β 42) wurden analysiert.

Ergebnisse: Die Ergebnisse von 158 Teilnehmern konnten ausgewertet werden. Plasma-A β 42/A β 40-Werte korrelierten hochsignifikant mit der Amyloidkonzentration im PET sowie der Phospho-Tau- und A β 42-Konzentration im Liquor. Die Amyloidkonzentration im Plasma stieg parallel zur zerebralen Amyloidablagerung im PET. Patienten mit negativem Amyloid-PET, aber hoher Konzentration im Plasma, hatten ein 15-fach höheres Risiko als Patienten mit einem niedrigen Amyloidspiegel im Plasma, bis zur PET-Verlaufsuntersuchung konvertiert zu haben und Amyloidablagerungen aufzuweisen. Die Kombination von Amyloidspiegeln im Plasma und genetischem Amyloidprofil korrelierte signifikant mit hohen zerebralen Amyloidablagerungen.

Schlussfolgerung: Die Bestimmung von A β 42/A β 40 im Plasma, insbesondere in Kombination mit dem genetischen Amyloidprofil, scheint sehr spezifisch das Ausmaß der zerebralen Amyloidablagerung widerzuspiegeln.

– **Kommentar** von Volker Limmroth, Köln

Ein sehr wichtiger Schritt in die richtige Richtung

Die Diagnose des Morbus Alzheimer ist durch die Etablierung der Abbauparameter aus dem Liquor deutlich einfacher geworden, aber eben nicht immer eindeutig. Weitere, weniger invasiv erhältliche Parameter wären daher extrem hilfreich. Die hier vorgestellten Daten sind ein sehr wichtiger Schritt in genau diese Richtung. Einschränkend muss man hinzufügen, dass das hier verwendete technische Verfahren alles andere als simpel ist. Derzeit ist es schlecht vorstellbar, dass sich jedes Krankenhauslabor eine Flüssigchromatografie und Massenspektrometrie anschafft. Aber grundsätzlich wäre es gut denkbar, dass einige Zentren zentral diese Bestimmungen in großer Zahl für viele Praxen und Kliniken vornehmen. Der große Charme dieser Methode wäre in der Tat, mit einem einfachen Bluttest – auch wenn eine komplexe Analytik dahintersteckt – bereits frühzeitig die Disposition für eine spätere Entwicklung eines Morbus Alzheimer zu erkennen. Dies würde auch den Weg dafür ebnet, potenzielle Alzheimer-Patienten zu er-

kennen, bevor sie symptomatisch werden und sie dann auch rechtzeitig therapieren zu können. Frühe, nicht invasive Diagnostik ist zweifellos der wahrscheinlich einzige Weg, um die Alzheimer-Erkrankung auch in der breiten Masse in naher Zukunft behandelbar zu machen.



Prof. Dr. med. Volker Limmroth,
Köln-Merheim

Chefarzt der Klinik für Neurologie und
Palliativmedizin Köln-Merheim
E-Mail: LimmrothV@kliniken-koeln.de