



Alzheimer-Diagnostik

Eine neue Testgeneration von EUROIMMUN



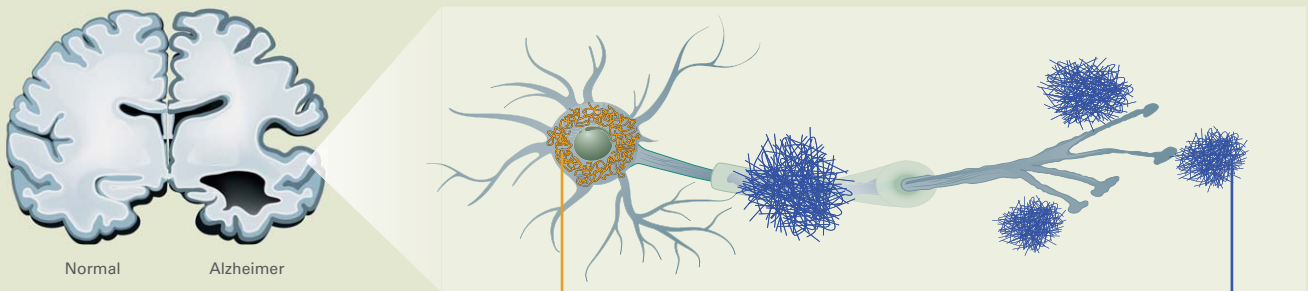
- **Verfügbare Tests:** ELISA zum Nachweis von Beta-Amyloid ($A\beta_{1-42}$ / $A\beta_{1-40}$), Gesamt-Tau und pTau; Microarray für den molekulargenetischen Nachweis des APOE-Genotyps
- **Effiziente Abarbeitung der ELISA** durch einheitliche Protokolle
- **Komfortable Automatisierungs-Lösungen** für alle ELISA-Tests
- **Verbesserte Diagnostik** durch Amyloid-Quotient

Morbus Alzheimer

Die neurodegenerative Erkrankung ist mit 60–70% die häufigste Ursache für das Auftreten von Demenz im Alter. Morbus Alzheimer ist charakterisiert durch eine zunehmende und irreversible Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten. Die Krankheit beginnt meist mit milden Symptomen und endet mit schweren Gehirnschäden.

Pathologie

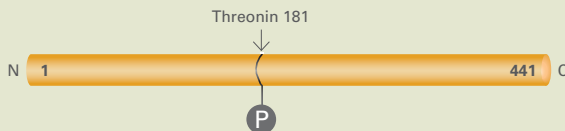
Im Gehirn des Alzheimer-Patienten kommt es innerhalb und außerhalb der Nervenzellen zu Protein-Ablagerungen, die mit einer Zerstörung der Nervenzellen assoziiert sind:



Tau

Das Tau-Protein wird in Neuronen exprimiert, um dort die Mikrotubuli des Cytoskeletts zu stabilisieren. Durch fehlerhafte Phosphorylierung dieses Proteins bilden sich Aggregate, die sich als sogenannte Neurofibrillenbündel in den Nervenzellkörpern ablagern. In der Folge kommt es zur Störung des axonalen Transports.

Phosphoryliertes Tau (pTau)
(z. B. an der Aminosäure 181)



Beta-Amyloid

Durch die Prozessierung des neuronalen, membranständigen Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP) entstehen verschiedene Isoformen des Peptids Beta-Amyloid (u. a. $A\beta_{1-42}$ und $A\beta_{1-40}$). Bei der Alzheimer-Erkrankung ist der Abbau dieser Peptide gestört. Dabei aggregiert die $A\beta_{1-42}$ -Isoform und setzt sich außerhalb der Neuronen als Plaques ab.



Diagnose

Die Verdachtsdiagnose basiert in erster Linie auf der Feststellung **klinischer Symptome**. Zur Unterstützung des Befundes werden **bildgebende Verfahren** eingesetzt. Insbesondere in frühen und präsymptomatischen Krankheitsstadien einer Alzheimer-Erkrankung ist die klinische Diagnosestellung unsicher und bedarf zusätzlicher messbarer **Biomarker**. Für die Befundung werden alle verfügbaren diagnostischen Informationen im Zusammenhang betrachtet und ausgewertet.

Klinische Symptome

Anzeichen für eine Alzheimer-Erkrankung können sehr unterschiedlich sein. Übliche Symptome sind u. a. Gedächtnisverluste, die das tägliche Leben erschweren, Probleme, visuelle und räumliche Zusammenhänge zu begreifen, Beschwerden bei der Wortfindung, Rückzug von sozialen Aktivitäten und Persönlichkeitsveränderungen bis hin zur Depression.

Bildgebende Verfahren

Sind Symptome vorhanden, sollte eine strukturelle Bildgebung z. B. durch MRT oder CT erfolgen um typische Atrophie-Muster zu identifizieren und andere Ursachen für die kognitive Beeinträchtigung auszuschließen. Mittels PET können zudem Amyloid-Anreicherungen im Gehirn nachgewiesen und quantifiziert werden.

Biomarker

Beta-Amyloid: Der Liquor von Personen, die eine Alzheimer-Erkrankung entwickeln werden, weist bereits vor Beginn der kognitiven Veränderungen signifikant verringerte Konzentrationen der $A\beta_{1-42}$ -Isoform bzw. ein erniedrigtes Verhältnis von $A\beta_{1-42}$ zu $A\beta_{1-40}$ auf.

Tau: Die Konzentrationen von unphosphoryliertem (Gesamt-Tau) und phosphoryliertem Tau (pTau) im Liquor von Alzheimer-Patienten steigen mit fortschreitender Neurodegeneration und kognitiver Beeinträchtigung an.

APOE: Die molekulargenetische Bestimmung der APOE-Allele $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ kann die Diagnose unterstützen. Das Gen codiert für das Lipoprotein ApoE, das am Abbau von Beta-Amyloid beteiligt ist. Träger eines APOE- $\epsilon 4$ -Allels haben ein erhöhtes Risiko, an Alzheimer zu erkranken.

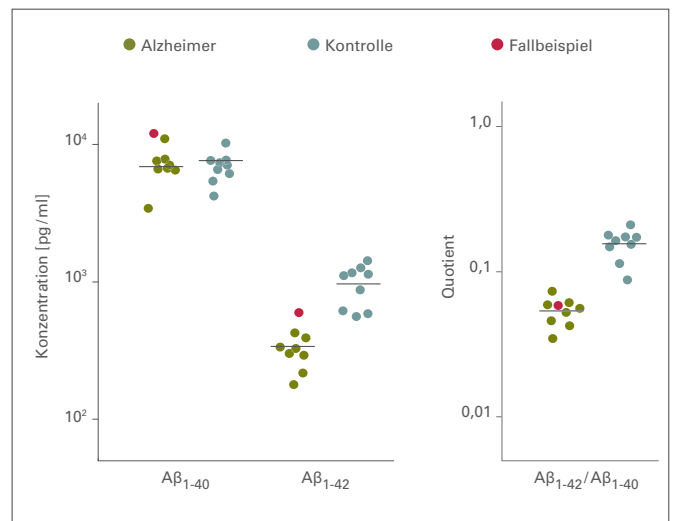
Verbesserte Früh- und Differenzialdiagnostik durch Amyloid-Quotienten

Amyloid-Konzentration und Quotienten-Bildung

Die Quotienten-Bildung von $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ kann die Effizienz der Frühdiagnostik steigern. $A\beta_{1-40}$ dient dabei als Maß für die individuelle Amyloid-Expression und ist durch eine Alzheimer-Erkrankung nicht verändert. Das Fallbeispiel zeigt den Liquor eines Patienten, der eine hohe Basalexpression von Beta-Amyloiden aufweist. Durch die ausschließliche Betrachtung von $A\beta_{1-42}$ ist der Patient nicht eindeutig zuzuordnen, erst durch die Quotienten-Bildung wird dies möglich.

Studien haben außerdem gezeigt, dass Diagnosen auf Basis des $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotienten besser mit Amyloid-PET-Ergebnissen korrelieren, als die Befundung über die $A\beta_{1-42}$ -Konzentration allein (93% vs. 83% Übereinstimmung).

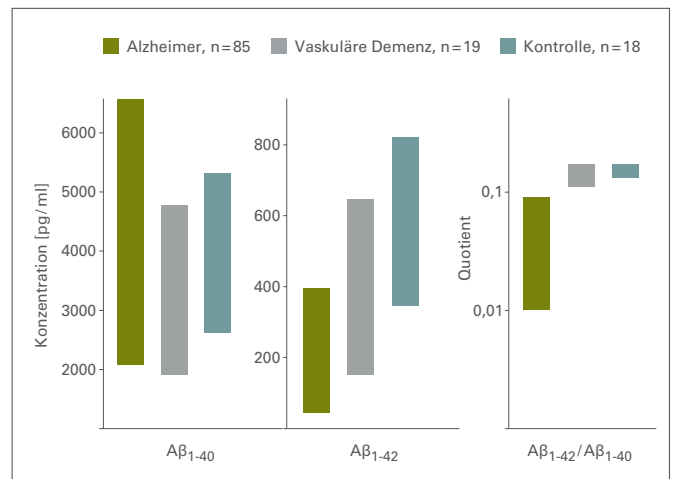
Janelidze et al. Ann Clin Transl Neurol. 2016 Jan 1;3(3):154-65.



Differenzialdiagnose

Die Abbildung zeigt, dass die Bildung des Amyloid-Quotienten auch hilfreich bei der klinisch schwierigen Differenzierung zwischen Alzheimer- und vaskulärer Demenz sein kann. Der Cut-off für den $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotienten liegt bei 0,1 (für ELISA von EUROIMMUN):

- Quotient < 0,1: abnormaler $A\beta$ -Wert, verringerte $A\beta_{1-42}$ -Konzentration
- Quotient > 0,1: normaler $A\beta$ -Wert

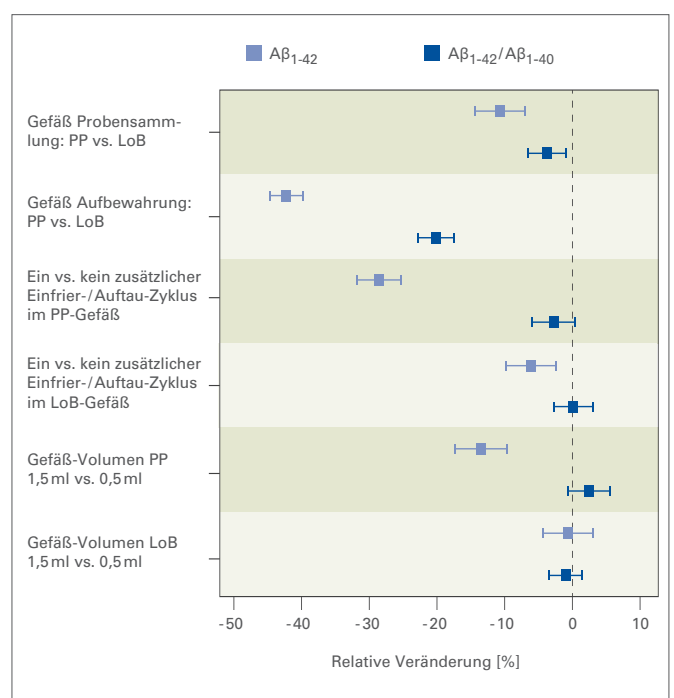


Einfluss äußerer Faktoren auf $A\beta_{1-42}$

Insbesondere die Bestimmung der $A\beta_{1-42}$ -Konzentration im Liquor wird in der Laborpraxis durch verschiedene äußere Faktoren beeinflusst. Unter anderem haben Material und Volumen der Reaktionsgefäße sowie die Anzahl der Einfrier-/Auftau-Zyklen einen teils erheblichen Einfluss auf die Beta-Amyloid-Menge. Dabei unterliegen die Isoformen $A\beta_{1-42}$ und $A\beta_{1-40}$ in gleichem Maße diesen Beeinflussungen (z. B. Adsorption durch Polypropylen-Gefäße). Auch aus diesem Grund ist die Quotienten-Bildung von $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ die geeignetere Analyseverfahren, da sie stabiler gegenüber Veränderungen durch äußere Einflussfaktoren ist.

In einer Studie wurde der Einfluss von verschiedenen Parametern auf die Konzentration von $A\beta_{1-42}$ und auf den $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotienten untersucht. Berechnet wurde jeweils die Veränderung der Konzentration bzw. des Quotienten, die durch die Variation eines Parameters zustande kommt. Werden z. B. die Liquor-Proben in einem Polypropylen-Gefäß gesammelt, fällt die $A\beta_{1-42}$ -Ausbeute um 11% geringer aus als mit einem Low-Binding-Gefäß. Durch Anwendung des Amyloid-Quotienten kann der Einfluss des Reaktionsgefäßes auf das Ergebnis auf 4% reduziert werden.

Vanderstichele et al. J Alzheimers Dis. 2016 May 31;53(3):1121-32.



PP: Polypropylen-Gefäß (Sarstedt); LoB: Low-Binding-Gefäß (Eppendorf)



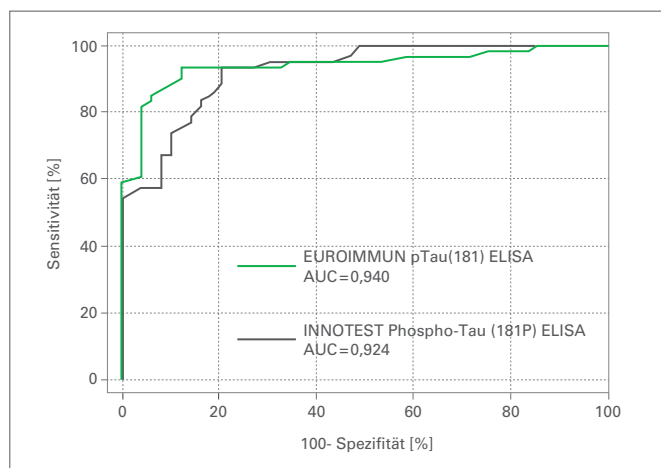
Alzheimer-Diagnostik von EUROIMMUN – komfortabel und präzise

EUROIMMUN bietet für eine umfassende Alzheimer-Diagnostik ELISA zum Nachweis von Beta-Amyloid-Isoformen, Gesamt-Tau und phosphoryliertem Tau (pTau) an. Des Weiteren steht ein Microarray für den molekulargenetischen Nachweis der APOE-Allele $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ zur Verfügung. Die Tests entsprechen den hohen Anforderungen der modernen Laborroutine:

- Parallele Durchführung der Beta-Amyloid- und Tau-ELISA durch identische Inkubationsprotokolle
- ELISA-Ergebnisse in weniger als 5 Stunden
- Vollständig automatisierbare Abarbeitung der ELISA-Testsysteme

NEU pTau(181) ELISA

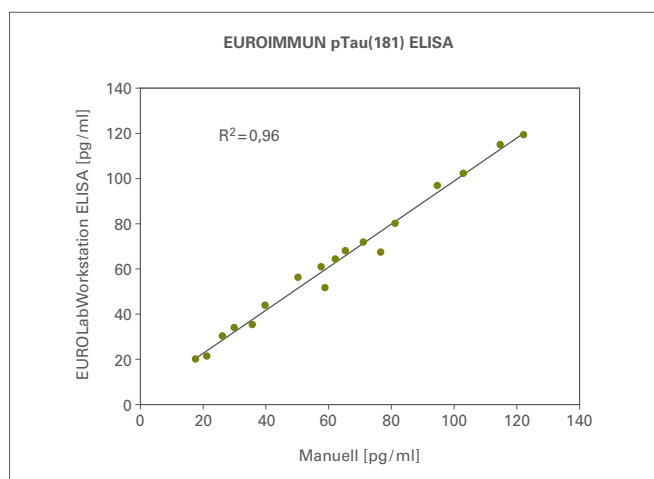
In einer Studie mit 110 klinisch charakterisierten Proben (61 Alzheimer-Patienten, 49 gesunde Patienten) wurde der EUROIMMUN pTau(181) ELISA mit dem INNOTEST Phospho-Tau (181P) ELISA verglichen. Der EUROIMMUN-Test zeigte eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 84 %. Der ELISA von INNOTEST hatte eine Sensitivität von 67 % und eine Spezifität von 92 % (Cut-off: 61 pg/ml). In einer ROC-Analyse mit einer definierten Spezifität von 92 % übertraf der EUROIMMUN-ELISA den Test von INNOTEST mit einer Sensitivität von 87 % vs. 67 %.



n = 110 klinisch charakterisierte Proben		Klinischer Befund	
		Alzheimer positiv	Alzheimer negativ
EUROIMMUN pTau(181) ELISA	Positiv	57	8
	Negativ	4	41
	Sensitivität	93 %	
	Spezifität	84 %	
	Pos. Vorhersagewert	88 %	
INNOTEST Phospho-Tau (181P) ELISA	Neg. Vorhersagewert	91 %	
	Positiv	41	4
	Negativ	20	45
	Sensitivität	67 %	
	Spezifität	92 %	
Pos. Vorhersagewert	91 %		
Neg. Vorhersagewert	69 %		

Automatisierung

Die EUROIMMUN-ELISA können mit dem EUROIMMUN Analyser I und I-2P sowie der EUROLabWorkstation ELISA vollautomatisch abgearbeitet werden.



Testsysteme von EUROIMMUN	Bestellnummer	BESTELLUNG
Beta-Amyloid-(1-40)-ELISA	EQ 6511-9601-L	
Beta-Amyloid-(1-42)-ELISA	EQ 6521-9601-L	
Gesamt-Tau-ELISA	EQ 6531-9601-L	
pTau(181) ELISA	EQ 6591-9601-L	
EUROArray APOE Direct	MN 5710-0803/0505/1005/2005-V	