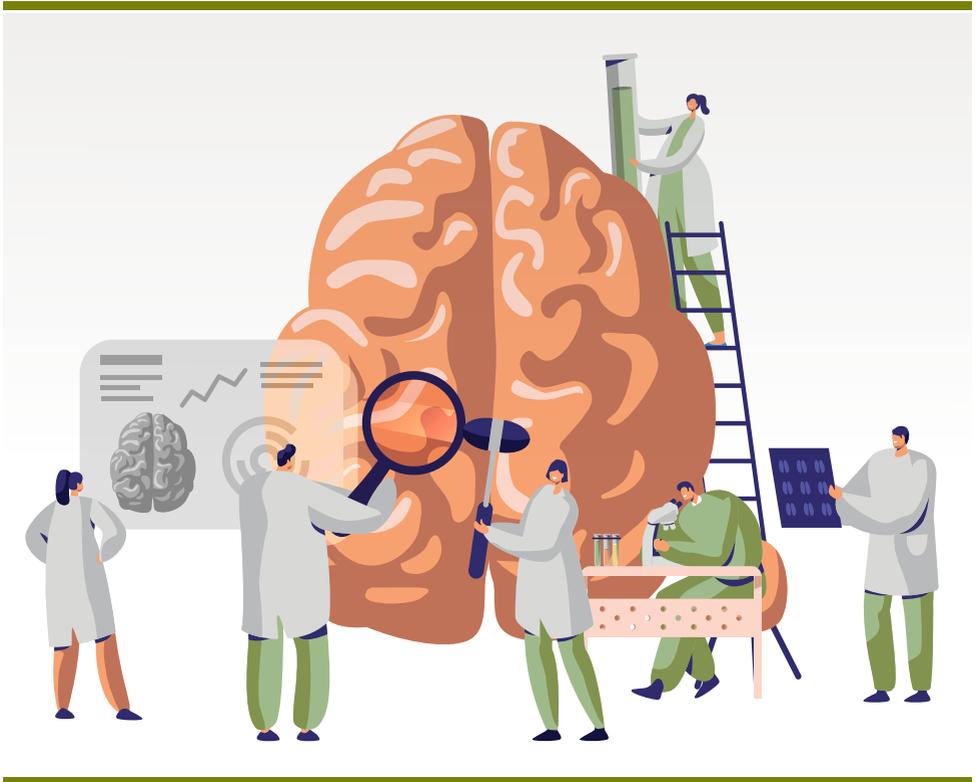




Präanalytik in der Demenzdiagnostik

Äußere Einflussfaktoren erkennen, Arbeitsabläufe optimieren



- **Verschiedene äußere Faktoren können das Ergebnis der Demenzmarker-Analyse stark beeinträchtigen**
- **Empfehlungen für die klinische Routine: Standardisierte Arbeitsabläufe von der Lumbalpunktion bis zur Analyse des Liquors**

VORWORT



Die Liquoranalyse steht nun im Mittelpunkt der diagnostischen Kriterien für die Diagnose der Alzheimer-Krankheit.

Engelborghs et al., 2017.



Gegenwärtig sind die Biomarker $A\beta_{1-42}$, Gesamt-Tau und pTau(181) [...] klinisch validiert und etabliert und können vor allem zur Positivdiagnostik verwendet werden.

S1-Leitlinie „Lumbalpunktion und Liquordiagnostik“, 2019

Die Analyse von Biomarkern im Liquor hat sich in den letzten Jahren zu einem wichtigen Baustein in der Diagnostik der Alzheimer-Demenz entwickelt. Insbesondere Beta-Amyloide im Liquor gelten als exzellenter Biomarker für die Amyloid-Pathologie, sodass ihre Relevanz auch in diagnostischen Leitlinien hervorgehoben wird.

Beta-Amyloide unterliegen jedoch in so hohem Maße präanalytischen Einflüssen, dass eine Übertragung üblicher Prozesse der Liquoranalyse in die Alzheimer-Diagnostik unter Umständen zu Fehldiagnosen führt. Um diesem Risiko entgegenzuwirken, ist ein fundamentales Verständnis der unterschiedlichen Einflussfaktoren in der Präanalytik entscheidend. Dies gilt für das direkt beteiligte Laborpersonal sowie den Kliniker gleichermaßen. Denn die umsichtige Ausführung jedes Arbeitsschritts zwischen Lumbalpunktion und Analyse des Liquors trägt zur Qualität der Biomarkerergebnisse bei.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden durch intensive Forschung erhebliche Fortschritte beim Verständnis präanalytischer Einflussfaktoren gemacht und die Zahl publizierter Forschungsarbeiten ist stark steigend.

Diese Broschüre soll Klinikern und Laborärzten daher als Kompendium dienen und einen Überblick zum aktuellen Stand rund um die Präanalytik in der Alzheimer-Diagnostik geben und auch ein Stück darüber hinaus informieren – von der diagnostischen Leitlinie über praktische Arbeitsschritte im Labor bis zur multiparametrischen Interpretation der Ergebnisse. Im Detail wird über die größten Fallstricke in der liquorbasierten Demenzdiagnostik aufgeklärt. Anhand anschaulicher Beispiele aus repräsentativen Studien wird dargelegt, welchen Einfluss verschiedene Laborpraktiken auf die gemessene Beta-Amyloid-Konzentration haben.

INHALT

Diagnostische Leitlinien	4
Lumbalpunktion	5
Präanalytische Einflussfaktoren	6
Probennahme	
Der Einfluss des Röhrchens	7
Adsorptionskinetik	8
Das richtige Volumen	9
Blutkontamination	10
Empfehlungen auf einen Blick	11
Transport	
Die richtige Lagerung	12
Im Labor	
Aliquotieren von Proben	13
Die richtige Lagerung: Temperatur	14
Die richtige Lagerung: Einfrier-Auftau-Zyklen	15
Additive Effekte präanalytischer Faktoren	16
Probenhandhabung	
Standardarbeitsanweisung (SOP)	17
Qualitätskontrolle intern	
Kontrollmaterial	19
Qualitätskontrolle extern	
Ringversuche	20
Befundung	
Der bessere Biomarker	21
Interpretationsalgorithmen	22
Literaturempfehlungen	24
Geeignete Röhrchen	33



Diagnostische Leitlinien

S3-Leitlinie „Demenzen“, 2016¹

Herausgegeben von der DGPPN und der DGN: Ausführliche S3-Leitlinie (aktuell in Überarbeitung) u. a. mit Empfehlungen zur liquorbasierten neurochemischen Demenzdiagnostik

IWG-Empfehlungen zur klinischen Diagnose der Alzheimer-Krankheit, 2021²

Herausgegeben von der IWG: Leitfaden für die Befundung der Alzheimer-Krankheit in der diagnostischen Routine auf Basis von Klinik und Biomarkerprofilen

NIA-AA-Empfehlungen für diagnostische Richtlinien zur Alzheimer-Krankheit, 2011³

Herausgegeben vom NIA und der AA (USA): Aktuelle Kriterien für Demenz in der diagnostischen Routine mit Hauptaugenmerk auf die klinischen Faktoren

S1-Leitlinie „Lumbalpunktion und Liquordiagnostik“, 2019⁴

Herausgegeben von der DGN und der DGLN: Detaillierte Empfehlungen zur diagnostischen Lumbalpunktion, Liquorgrunddiagnostik und deren Einsatz in der Differenzialdiagnostik von u. a. Demenzen

Welche Parameter sind relevant?

Routinemäßig empfohlen:

Zellzahl, Differenzialzellbild, Glukose, Laktat, oligoklonale Banden, Reiber-Diagramm (Albumin-Quotient, IgG, IgA, IgM)

Bei Verdacht auf Alzheimer-Demenz:

A β_{1-42} , A β_{1-40} , Gesamt-Tau, pTau(181)

AA: Alzheimer's Association; **DGLN:** Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V.; **DGN:** Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.; **DGPPN:** Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.; **IWG:** International Working Group; **NIA:** National Institute on Aging

1. DGPPN und DGN. AWMF-Register-Nr. 038-013 (2016). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-013.html>

2. Dubois B, et al. Lancet Neurol S1474-4422(21)00066-1 (2021). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)

3. McKhann GM, et al. Alzheimers Dement 7(3): 263–269 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>

4. DGN und DGLN. AWMF-Register-Nr. 030/141 (2019). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-141.html>



Lumbalpunktion

Konsensus-Leitlinie zur Lumbalpunktion, 2017⁵

Empfehlungen zur Durchführung einer Lumbalpunktion bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen mit dem Ziel, das Risiko von Komplikationen zu minimieren und die Zurückhaltung gegenüber diesem Eingriff zu verringern

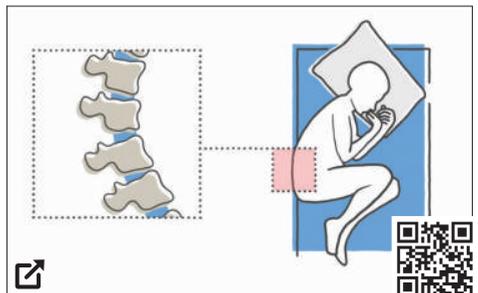
Didaktisches Video zur Lumbalpunktion für Kliniker (5:08 min)

Herausgegeben vom VUmc Amsterdam: Lumbalpunktion in der Routine – für Ausbildungszwecke, als Update zum Stand der Technik und im Sinne einer Verfahrensstandardisierung, um Liquorbiomarker in der klinischen Praxis zu implementieren; in englischer Sprache; plus Begleitartikel⁶



Aufklärungsvideo zur Lumbalpunktion für Patienten und Pflegepersonal (3:45 min)

Herausgegeben vom VUmc Amsterdam: Informiert Patienten zusätzlich zum Arztgespräch über das Verfahren der Lumbalpunktion, um ihnen zu helfen, sich auf den Eingriff vorzubereiten und möglichen Ängsten entgegenzuwirken; in englischer Sprache; plus Begleitartikel⁷



VUmc: VU University Medical Center

5. Engelborghs S, et al. *Alzheimers Dement (Amst)* 8:111-126 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.04.007>

6. Babapour Mofrad R, et al. *Alzheimers Dement (Amst)* 8:108-110 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.04.008>

7. Babapour Mofrad R, et al. *Alzheimers Dement (Amst)* 11:435-438 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.04.005>



Präanalytische Einflussfaktoren

Probennahme	Transport	Labor
<ul style="list-style-type: none">■ Abnahmemethode■ Material des Sammelröhrchens■ Röhrchengröße/ Probenvolumen■ Blutkontamination	<ul style="list-style-type: none">■ Schütteln■ Temperatur	<ul style="list-style-type: none">■ Röhrchentransfer■ Material des Probenröhrchens■ Röhrchengröße/ Probenvolumen■ Temperatur■ Einfrieren/Auftauen■ Pipettenspitze

Typische präanalytische Einflussfaktoren bei der Liquoranalyse in der Alzheimer-Diagnostik

Vor allem Beta-Amyloide unterliegen präanalytischen Einflüssen

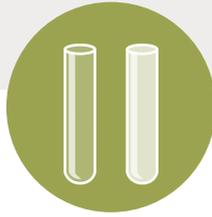
Von den relevanten Analyten in der Alzheimer-Diagnostik sind vor allem Beta-Amyloide ($A\beta$) anfällig für präanalytische Effekte. Es gibt viele Einflussfaktoren, die insbesondere kumuliert eine erhebliche negative Auswirkung auf die messbare Konzentration der Analyten im Liquor haben können und dadurch falsch positive Ergebnisse begünstigen. So kann z. B. die Wahl ungeeigneter Verbrauchsmaterialien das Analyseergebnis stark beeinflussen. Dies sollte bei allen Stationen der Probenhandhabung bedacht werden: bei der Probennahme, beim Transport und im Labor.

Da die Isoformen $A\beta_{1-42}$ und $A\beta_{1-40}$ in ähnlichem Maße den präanalytischen Einflüssen unterliegen, bleibt das Verhältnis der Analyten zueinander stabil. Durch die Quotienten-Bildung von $A\beta_{1-42}$ und $A\beta_{1-40}$ werden daher zuverlässigere Ergebnisse erzielt als mit $A\beta_{1-42}$ allein. Sie sollte der Einzelbestimmung stets vorgezogen werden.

Siehe auch ► [Befundung](#) (S. 21)



Auf den folgenden Seiten werden relevante Erkenntnisse aus ausgewählten Veröffentlichungen und aktuelle Empfehlungen zur Präanalytik vorgestellt.

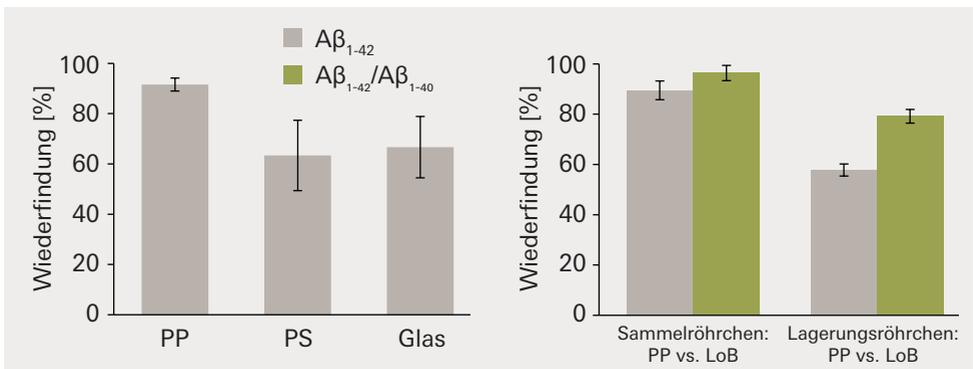


Probennahme

Der Einfluss des Röhrchens

Das Material der Wahl: LoB und Polypropylen

Studien zeigen, dass Beta-Amyloide irreversibel an Oberflächen adsorbieren können.^{8,9} Für zuverlässige Ergebnisse darf der Liquor daher nur mit Oberflächen aus Polypropylen (PP) oder Protein-Low-Bind-Material (LoB) in Kontakt kommen. Letzteres gilt in der A β -Analytik als Goldstandard, weil die Adsorption hiermit auf ein Minimum reduziert wird. Polystyrol (PS), Polyethylen (PE) oder Glas müssen unter allen Umständen vermieden werden, da ihre Nutzung zu falsch positiven Ergebnissen führt – mit entsprechenden diagnostischen Konsequenzen. ► Durch die Quotienten-Bildung von A β ₁₋₄₂ und A β ₁₋₄₀ werden auch bei der Nutzung von geeignetem Material stabilere Ergebnisse erzielt.⁹



Einfluss des Röhrchenmaterials auf die gemessene Beta-Amyloid-Konzentration (modifiziert nach Andreasen et al., 1999 und Vanderstichele et al., 2016)

	Polypropylen, LoB intransparent, „milchig“ ► Beispiele (S. 33)		Polystyrol, Polyethylen, Glas klar, durchsichtig	
--	---	---	--	--

8. Andreasen N, et al. Arch Neurol 56(6):673-80 (1999). <https://doi.org/10.1001/archneur.56.6.673>

9. Vanderstichele H, et al. J Alzheimers Dis 53(3):1121-32 (2016). <https://doi.org/10.3233/JAD-160286>



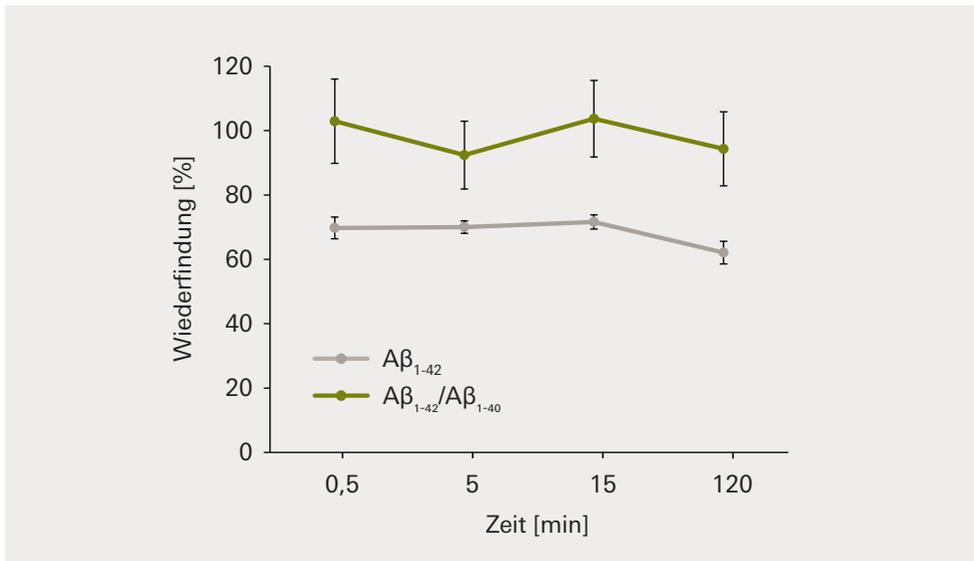
Probennahme

Adsorptionskinetik

Adsorption bereits nach 30 Sekunden

Beta-Amyloid wird schon nach kurzem Kontakt mit Oberflächen aus verschiedenen Materialien von diesen adsorbiert und dann bei der Analyse nicht mehr erfasst. Die gemessene Konzentration des Analyten entspricht dann nicht der ursprünglichen Menge in der Liquorprobe. In einer Studie wurde gezeigt, dass die Adsorption innerhalb von 30 Sekunden erfolgte und Gefäßwandungen bereits nach dieser kurzen Zeit abgesättigt waren.¹⁰

► Der $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotient blieb weitestgehend stabil.



Messbare Beta-Amyloid-Menge in Abhängigkeit von der Kontaktdauer mit dem Probenröhrchen (modifiziert nach Willemse et al., 2017)

10. Willemse E, et al. *Alzheimers Dement* 13(8):885-892 (2017). <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.010>



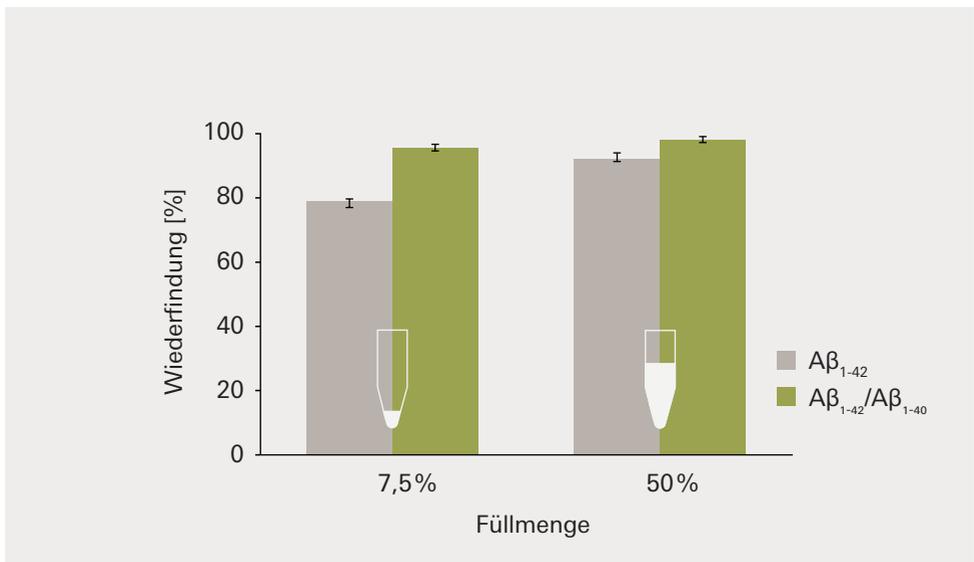
Probennahme

Das richtige Volumen

Geringes Probenvolumen führt zu erhöhter Adsorption

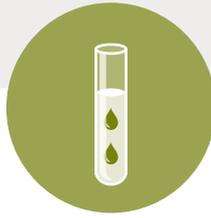
Auch das Probenvolumen kann die messbare Beta-Amyloid-Menge beeinflussen. Ausschlaggebend hierbei ist das Verhältnis zwischen dem Probenvolumen und der Fläche, mit der die Probe in Kontakt kommt. In einer Studie führten höhere Verhältnisse von Kontaktfläche zu Volumen (150 μ l vs. 1.000 μ l) zu mehr Adsorption von $A\beta_{1-42}$. Die getesteten Volumina entsprachen einer Röhrcchenfüllmenge von 7,5% bzw. 50%.¹⁰

► Der $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotient blieb selbst bei geringem Volumen konstant.



Messbare Beta-Amyloid-Menge in Abhängigkeit vom Probenvolumen (modifiziert nach Willemse et al., 2017)

10. Willemse E, et al. *Alzheimers Dement* 13(8):885-892 (2017). <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.010>



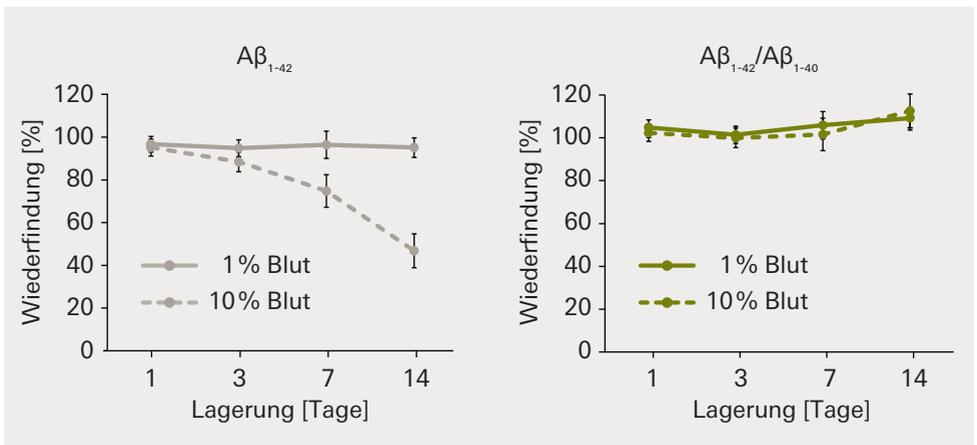
Probennahme

Blutkontamination

Blut in der Probe verringert die messbare Beta-Amyloid-Konzentration

Bei der Lumbalpunktion kann es durch mechanische Traumen zu Blutbeimengungen im Liquor kommen. Abhängig von der Blutmenge sowie der Lagerungstemperatur und -dauer der Proben können starke Einflüsse auf die messbare Beta-Amyloid-Konzentration festgestellt werden. Studiendaten belegen, dass ein zunehmender Grad der Blutkontamination zu einer verminderten Messung von $A\beta_{1-42}$ führt. Selbst bei optimaler Probenlagerung ist dieser Effekt bereits nach wenigen Tagen messbar.¹¹

► Das Ausmaß der Verluste von $A\beta_{1-42}$ und $A\beta_{1-40}$ im Liquor ist vergleichbar und folglich bleibt der $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotient auch bei höheren Blutbeimengungen unbeeinflusst und ermöglicht eine stabile Messung. Bei adäquater Lagerung (+4°C oder -20°C) konnte die zusätzliche Zentrifugation der Proben den negativen Effekt des Blutes auf die messbare Analytmenge verhindern.



Einfluss von Blutkontaminationen auf die messbare Beta-Amyloid-Menge im Liquor; Lagerung bei +4°C (modifiziert nach Janelidze et al., 2019)

11. Janelidze S, et al. *Alzheimers Res Ther* 11(1):63 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0517-9>



Probennahme

Empfehlungen auf einen Blick

Der richtige Weg: Von der Punktionsnadel bis zur Probenlagerung

Um die Adsorption von Beta-Amyloiden durch unnötigen Kontakt mit Verbrauchsmaterialien wie u. a. Spritzen zu vermeiden, sollte der Liquor mittels Schwerkraft getriebener „Tropfmethode“ direkt in dem Röhrchen gesammelt werden, aus dem er für die spätere Analyse entnommen wird. Die Verwendung einer atraumatischen Punktionsnadel mit geringem Durchmesser (22G) und das Aussparen der ersten 2 ml Liquor verringern darüber hinaus das Risiko von Blutkontaminationen. Die Röhrchen – ausschließlich LoB oder PP – sollten mindestens zu 50% gefüllt sein.

Sofern die Analytik nicht unmittelbar vor Ort erfolgt, empfiehlt es sich, Liquorproben umgehend einzufrieren. Auf diese Weise kann dem Einfluss verschiedener Faktoren vorgebeugt werden (z. B. Schütteln oder zu hohe Temperaturen). Durch diese Standardisierung werden Proben unterschiedlicher Einsender vergleichbarer. Weiterhin werden Cut-offs vieler Hersteller von Labordiagnostika mit einmalig eingefrorenen Proben etabliert.

Punktionsnadel Atraumatisch, kleiner Durchmesser (22G) 	Entnahmemethode Per „Tropfmethode“ direkt ins Röhrchen 	Material der Probenröhrchen LoB oder Polypropylen 
Liquorfraktion Die ersten 2 ml nicht für die Biomarkeranalyse verwenden 	Probenvolumen Probenröhrchen mind. zu 50% füllen 	Nach der Probennahme Kein Aliquotieren, sofort einfrieren (-20°C) 

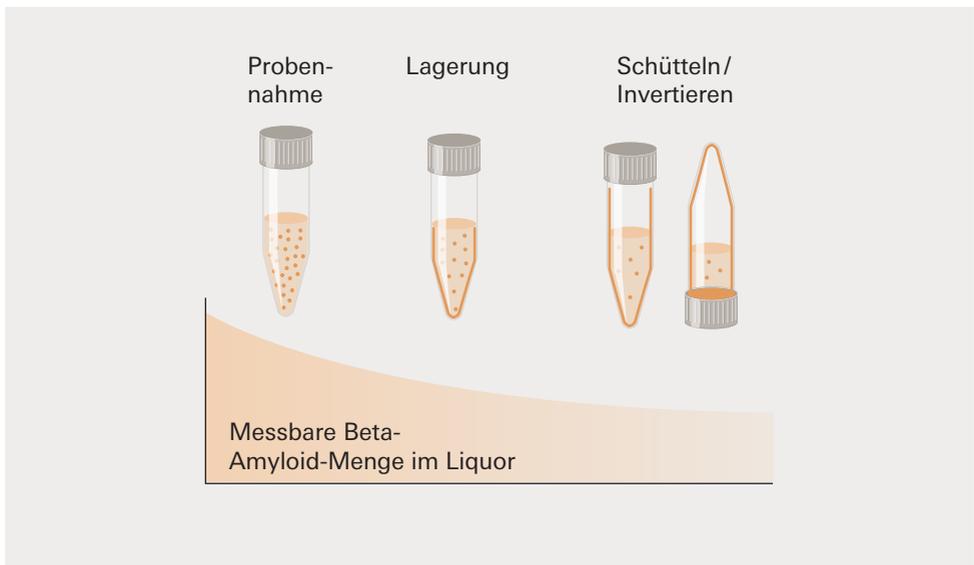


Transport

Die richtige Lagerung

Unnötigen Materialkontakt vermeiden

In einer Studie wurde deutlich, dass z. B. das Invertieren und die horizontale Lagerung von Liquorproben zu einer Reduktion der messbaren $A\beta_{1-42}$ -Menge führt.¹² Auch schüttelnde Bewegungen beim Transport spielen eine Rolle. Diesem Einfluss kann durch Lagerung und Transport der Probe im gefrorenen Zustand entgegengewirkt werden. Dies gilt auch bei der Nutzung von Schraubröhrchen aus geeignetem LoB-Material, da diese von manchen Herstellern mit Deckeln aus ungeeignetem Material (z. B. PE) vertrieben werden.



Schematische Darstellung der Abnahme der messbaren Beta-Amyloid-Menge durch Adsorption an Gefäßwänden im Verlauf der Liquorhandhabung

12. Hansson O, et al. *Alzheimers Dement (Amst)* 12(1):e12137 (2020). <https://doi.org/10.1002/dad2.12137>



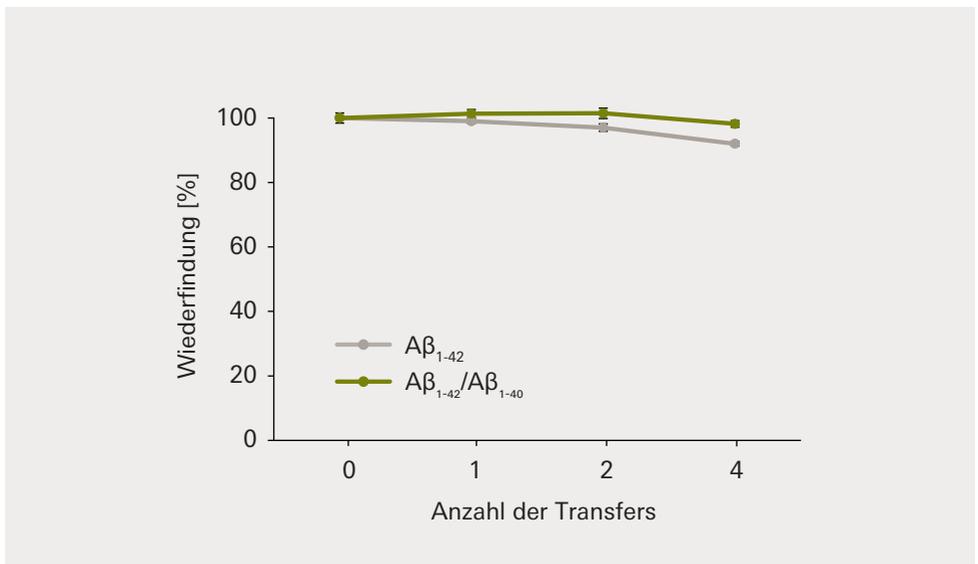
Im Labor

Aliquotieren von Proben

Anzahl der Probentransfers minimieren

Die Adsorption von $A\beta_{1-42}$ ist ein repetitiver Vorgang, der jedes Mal stattfindet, wenn die Probe mit einer neuen Oberfläche in Kontakt kommt – z. B. nach dem Transfer in ein neues Röhrchen. In einer Studie wurde bei einem Aliquotvolumen von 1.000 μl (50% Füllmenge des Röhrchens) nach jedem Probenttransfer ein Verlust von ca. 5% $A\beta_{1-42}$ beobachtet. Dabei erfolgte ca. die Hälfte dieser Einbuße in der Pipettenspitze.¹⁰

► Der $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotient blieb über die Transfers hinweg konstant.



Messbare Beta-Amyloid-Menge in Abhängigkeit von der Anzahl der Probentransfers (modifiziert nach Willemse et al., 2017)

10. Willemse E, et al. *Alzheimers Dement* 13(8):885-892 (2017). <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.010>

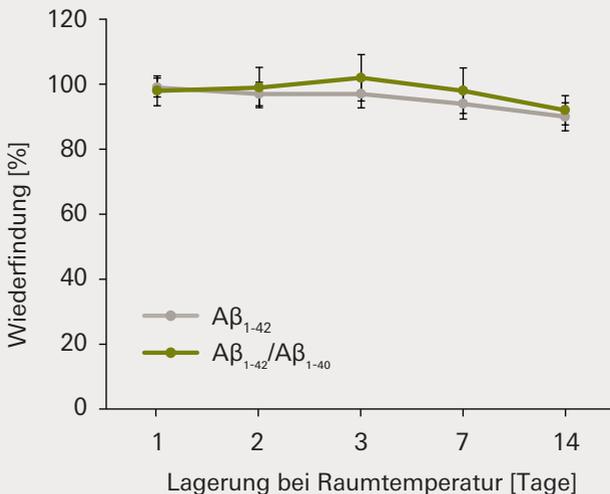


Im Labor

Die richtige Lagerung: Temperatur

Stabilere Konzentrationen bei niedrigen Temperaturen

In Abhängigkeit von der Lagerungsdauer zwischen Probenahme und Analyse hat vor allem die Aufbewahrung bei Raumtemperatur einen negativen Einfluss auf die messbare Beta-Amyloid-Konzentration in der Liquorprobe. Ungekühlt verringerten sich z. B. die gemessenen $A\beta_{1-42}$ -Level nach einer Woche um 6% und nach zwei Wochen um 10%. Insgesamt waren die Beta-Amyloid-Konzentrationen mindestens innerhalb eines Zeitraums von 72 Stunden bei Raumtemperatur, einer Woche bei +4°C und zwei Wochen bei -20°C und -80°C stabil (95–105% des Ausgangswertes).¹¹



Messbare Beta-Amyloid-Menge bei Lagerung bei Raumtemperatur 1, 2, 3, 7 und 14 Tage nach Probenahme (modifiziert nach Janelidze et al., 2019)

11. Janelidze S, et al. *Alzheimers Res Ther* 11(1):63 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0517-9>

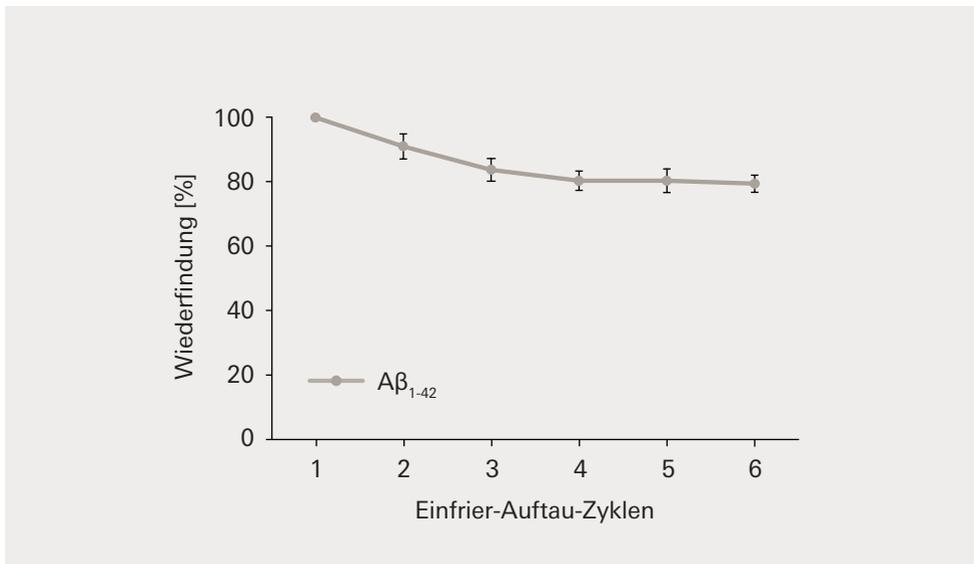


Im Labor

Die richtige Lagerung: Einfrier-Auftau-Zyklen

Wiederholtes Einfrieren und Auftauen vermeiden

In einer Studie wurde der Einfluss von Einfrier-Auftau-Zyklen auf die messbare $A\beta_{1-42}$ -Menge gezeigt. Während das einmalige Einfrieren des Liquors nach Probennahme bis zur Analyse keinen Unterschied in Bezug auf die gemessene Konzentration von $A\beta_{1-42}$ ausmachte, sank diese jedoch nach drei zusätzlichen Einfrier-Auftau-Zyklen um 20%. Weiteres Einfrieren und Auftauen verringerte die Beta-Amyloid-Menge dagegen kaum noch.¹³



Einfluss von Einfrier-Auftau-Zyklen auf die messbare Beta-Amyloid-Menge (modifiziert nach Schoonenboom et al., 2005)

13. Schoonenboom NS, et al. Clin Chem 51(1):189-95 (2005). <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.039735>



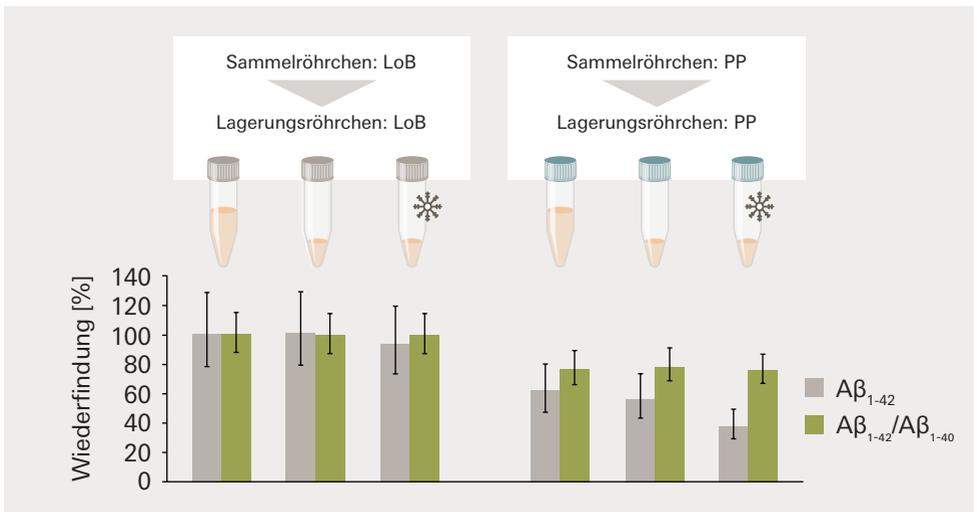
Im Labor

Additive Effekte präanalytischer Faktoren

Bessere Wiederfindung mit LoB-Röhrchen

In einer Analyse wurde der kumulative Einfluss verschiedener präanalytischer Faktoren auf die messbare Beta-Amyloid-Konzentration untersucht. Unterschiedliche Faktorkombinationen wurden getestet. Die Nutzung von PP-Röhrchen für die Probennahme und Lagerung führte zu wesentlich niedrigeren Konzentrationen im Vergleich zur Nutzung von LoB-Röhrchen. Eine geringere prozentuale Füllmenge und ein zusätzlicher Einfrier-Auftau-Zyklus hatten vor allem in PP-Röhrchen eine weitere erhebliche Verminderung der messbaren Beta-Amyloid-Menge zur Folge.⁹

► Der $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotient war insgesamt sehr viel stabiler als die $A\beta_{1-42}$ -Messergebnisse.



Einfluss verschiedener Kombinationen aus Röhrchenmaterial (PP vs. LoB), Füllmenge (40% vs. 13%) und Anzahl der Einfrier-Auftau-Zyklen (einer vs. zwei) auf die messbare Beta-Amyloid-Menge (modifiziert nach Vanderstichele et al., 2016)

9. Vanderstichele H, et al. J Alzheimers Dis 53(3):1121-32 (2016). <https://doi.org/10.3233/JAD-160286>



Probenhandhabung

Standardarbeitsanweisung (SOP)

Konsensus-Artikel für die Präanalytik in der Alzheimer-Diagnostik, 2012¹⁴

Konsens der ABSI zum Einfluss präanalytischer Faktoren auf die Konzentrationen von $A\beta_{1-42}$, Gesamt-Tau und pTau(181) im Liquor und detaillierte Empfehlungen u. a. zu Röhrchentypen sowie Lagerungstemperatur und -dauer für Liquorproben

Review zu aktuellen Empfehlungen für die Präanalytik in der Demenzdiagnostik, 2012¹⁵

Umfassender Artikel, der die Inhalte zweier Konsensus-Protokolle^{14,16} mit neuen Erkenntnissen vereint und daraus Empfehlungen zu standardisierten Arbeitsverfahren in der Präanalytik der Demenzdiagnostik ableitet

Protokoll für die Präanalytik im Rahmen der Analyse von Alzheimer-Biomarkern, 2020¹²

Vereinfachtes, standardisiertes Protokoll für die Handhabung frischer Liquorproben vor der Messung von Alzheimer-Biomarkern zur Implementierung in der klinischen Routine



Um reproduzierbare Ergebnisse zu garantieren, wird jedem Labor empfohlen, ein Standardvorgehen für die Handhabung von Liquorproben zu etablieren. Dieses muss bereits bei der Probennahme greifen und setzt daher eine zielorientierte Kommunikation mit den Einsendern voraus.

ABSI: Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative

14. Vanderstichele H, et al. *Alzheimers Dement* 8(1):65-73 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.07.004>

15. del Campo M, et al. *Biomark Med* 6(4):419-30 (2012). <https://doi.org/10.2217/bmm.12.46>

16. Teunissen CE, et al., *Neurology* 1;73(22):1914-22 (2009). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c47cc2>

12. Hansson O, et al. *Alzheimers Dement (Amst)* 12(1):e12137 (2020). <https://doi.org/10.1002/dad2.12137> 



Probenhandhabung

Standardarbeitsanweisung (SOP)

Internationale Leitlinie für die Präanalytik in der Alzheimer-Diagnostik, 2021¹⁷

Herausgegeben von der AA: Leitlinie zur präanalytischen Handhabung von Liquorproben in Vorbereitung auf den Nachweis von Beta-Amyloid und Tau mit dem Ziel, die Variabilität der Messergebnisse zu reduzieren. Fasst bisherige Empfehlungen in einem vereinheitlichten Protokoll mit Fokus auf Routineabläufe in spezialisierten Analyselaboren zusammen.

Ort der Probennahme		Ort der Testung		
Lumbalpunktion	Probenhandhabung	Transport/Lagerung	Probenhandhabung	Messung
Ersten 2 ml Liquor verwerfen, per „Tropfmethode“ direkt ins LoB-Röhrchen*	Keine weitere Handhabung wie Zentrifugation, Mischen, Gefäßtransfer	Bei -20 °C oder -80 °C lagern und transportieren**	Auftauen, rollend mischen, sofort analysieren	Nutzung von Hochpräzisionsystemen
				
* Entsprechend den Empfehlungen des Herstellers zum Röhrchentyp und Füllvolumen ** Entsprechend der Gebrauchsanweisung des Röhrchen- und Testsystemherstellers				

Empfohlenes präanalytisches Protokoll für die Entnahme, Handhabung, Lagerung und Analyse von Liquorproben, die nach der Probennahme eingefroren werden (modifiziert nach Hansson et al., 2021)

AA: Alzheimer's Association

17. Hansson O, et al. Alzheimers Dement 17(9):1575-1582 (2021). <https://doi.org/10.1002/alz.12316> 



Qualitätskontrolle intern

Kontrollmaterial

Um die Qualität der Analyseergebnisse in Bezug auf die gemessenen Analytkonzentrationen zu überprüfen, ist Kontrollmaterial mit Zielwerten für die Analyten erhältlich:

Alzheimer-Liquor-Kontrollenset (EUROIMMUN-Produkt; Bestell-Nr.: CK 6500-0502-L)*

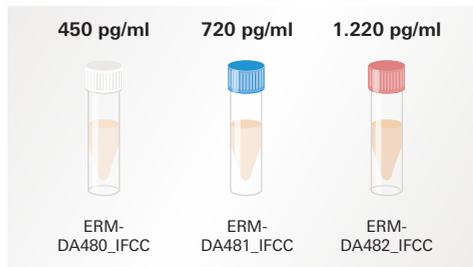
Fünf lyophilisierte Liquor-pools mit Zielwerten für $A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-40}$, Gesamt-Tau und pTau(181) über den gesamten Messbereich der entsprechenden EUROIMMUN-ELISA. Nur in Verbindung mit den ELISA von EUROIMMUN zu verwenden.



Zertifiziertes Referenzmaterial (CRM) für Beta-Amyloid (1-42)

Etabliert vom *Global Biomarker Standardization Consortium* (GBSC) der *Alzheimer's Association* in Zusammenarbeit mit EUROIMMUN und kommerziell erhältlich über das *Joint Research Centre* der Europäischen Kommission.

<https://crm.jrc.ec.europa.eu/?q=amyloid>



* Nur für Forschungszwecke, nicht zur In-vitro-Diagnostik im Sinne der EU-Richtlinie 98/79/EG



Qualitätskontrolle extern

Ringversuche

INSTAND-Ringversuch: Demenzmarker (466)

Das Angebot richtet sich hauptsächlich an Routinelabore. Pro Jahr finden zwei Durchläufe statt. Bei Erfüllen der Qualitätsanforderungen wird ein Zertifikat ausgestellt. Fünf Parameter der Demenzdiagnostik stehen für die Qualitätsprüfung zur Verfügung: $A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotient, Gesamt-Tau und pTau(181).

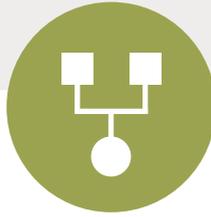
<https://www.instand-ev.de/ringversuche/ringversuchsprogramm/>



Alzheimer's Association QC

Das 2009 gestartete Programm richtet sich hauptsächlich an Labore aus dem akademischen Umfeld. Die Teilnahme ist kostenfrei, es werden keine Zertifikate ausgestellt. Das Programm wird angeboten für die Demenzdiagnostik-Parameter $A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotient, Gesamt-Tau und pTau(181) sowie den Neurodegenerationsmarker NfL (Neurofilament light).

<https://www.gu.se/en/neuroscience-physiology/the-alzheimers-association-qc-program-for-csf-and-blood-biomarkers>



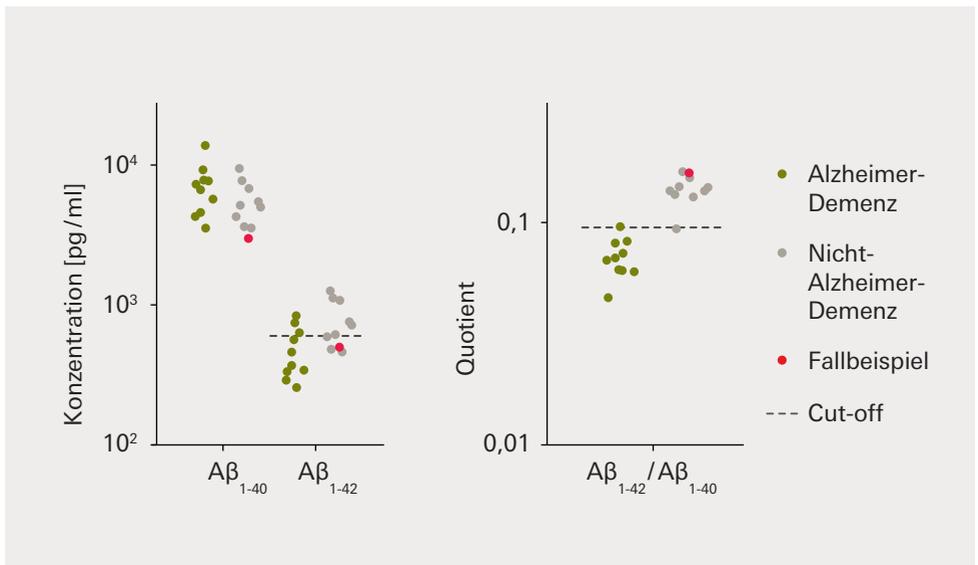
Befundung

Der bessere Biomarker

Quotienten-Bildung von $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ kann die Effizienz der Frühdiagnostik steigern

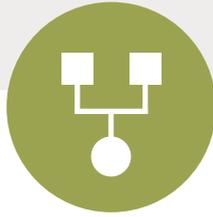
$A\beta_{1-40}$ dient bei der Quotienten-Bildung als Maß für die individuelle Beta-Amyloid-Expression und ist durch eine Alzheimer-Erkrankung nicht verändert. Das Fallbeispiel zeigt den Liquor eines Patienten, der aufgrund einer niedrigen Basalexpression oder in Folge des Einflusses präanalytischer Faktoren vergleichsweise geringe Beta-Amyloid-Konzentrationen aufweist. Durch die ausschließliche Betrachtung von $A\beta_{1-42}$ ist der Patient nicht eindeutig zuzuordnen, erst durch die Quotienten-Bildung wird dies möglich.¹⁸

► 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.¹⁹



18. EUROIMMUN. Interne Daten.

19. Janelidze S, et al. Ann Clin Transl Neurol 3(3):154-65 (2016). <https://doi.org/10.1002/acn3.274>



Befundung

Interpretationsalgorithmen

Für die diagnostische Auswertung der Demenzbiomarker-Analyse wurden verschiedene Algorithmen entwickelt, die jedoch bisher nicht bindend sind. Unabhängig vom angewendeten Interpretationsalgorithmus ist eine Diagnose ausschließlich anhand der Laborparameter nicht möglich und nur bei Vorliegen eines Demenzsyndroms unter Einbezug aller klinischen und diagnostischen Ergebnisse zu stellen.

PLM_R-Skala ^{20, 21}

Die Konzentrationen der drei Liquorbiomarker $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotient, Gesamt-Tau und pTau(181) werden über ein 3-Punkte-System bewertet. 0 steht für ein normales Profil, 1 entspricht einem abnormalen und zwei normalen Analyseergebnissen usw. Je höher die Bewertung ausfällt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Alzheimer-Erkrankung.

Erlangen-Score ^{22, 23, 24}

Die Ergebnisse der Beta-Amyloid- ($A\beta_{1-40}$ und $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotient) und Tau-Analysen (Gesamt-Tau und pTau(181)) werden in Kombination betrachtet und anhand einer Skala von 0 bis 4 bewertet – abhängig vom Grad der Abweichung vom Normalwert. 0 steht dabei für Werte im Normalbereich, 4 für pathologische Werte in beiden Biomarkergruppen und dementsprechend für eine wahrscheinliche Alzheimer-Erkrankung.

ATN-System ^{25,26}

Die relevanten Biomarker werden in drei Kategorien eingeteilt, basierend auf der Art der Pathophysiologie, die jeder widerspiegelt: Amyloid-Pathologie (A) beurteilt durch Amyloid-PET oder Liquor- $A\beta_{1-42}$, Tauopathie (T) ermittelt anhand von Tau-PET oder pTau im Liquor sowie Neurodegeneration (N) bestimmt durch [18F]-Fluorodesoxyglukose-PET, MRT oder Gesamt-Tau im Liquor. Jede Kategorie wird als positiv oder negativ bewertet. Von den unterschiedlichen ATN-Profilen leiten sich Befundvorschläge ab. Der Algorithmus fungiert im Sinne eines Rahmenwerks für die Forschung.

20. Lehmann S, et al. *Alzheimers Res Ther* 6(3):38 (2014). <https://doi.org/10.1186/alzrt267>

21. Lehmann S, et al. *Front Aging Neurosci* 10:138 (2018). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00138>

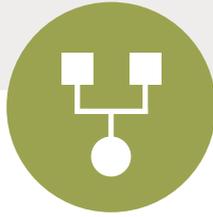
22. Lewczuk P, et al. *J Neural Transm (Vienna)* 116(9):1163-7 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0277-y>

23. Lewczuk P, et al. *J Alzheimers Dis* 48(2):433-41 (2015). <https://doi.org/10.3233/JAD-150342>

24. Lewczuk P, et al. *Pharmacol Rep* 72(3):528-542 (2020). <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00107-0>

25. Jack Jr CR, et al. *Neurology* 87(5):539-47 (2016). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>

26. Jack Jr CR, et al. *Alzheimers Dement* 14(4):535-562 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>



Befundung

Interpretationsalgorithmen

IWG-Empfehlungen, 2021 ²⁷

Leitfaden für eine klinisch-biologische Befundung der Alzheimer-Krankheit in der diagnostischen Routine. Sieht Beschränkung der Alzheimer-Diagnose auf Personen vor, die biomarkerpositiv sind und spezifische Alzheimer-Phänotypen aufweisen. Biomarkerpositive, aber kognitiv nicht beeinträchtigte Personen werden dagegen nur in die Risikogruppe für die Progression zur Alzheimer-Krankheit eingestuft.

Publikation zur Vereinheitlichung der klinischen Berichterstattung, 2021 ²⁸

Empfehlungen für eine einheitliche Terminologie bei der Meldung biochemischer Biomarker zur Harmonisierung der klinischen Berichterstattung in der Alzheimer-Diagnostik. Die Formulierungen wurden auf Basis von (prä-)analytischen Protokollen und Musterberichten von 40 Analysezentren weltweit erarbeitet.

Amyloid	Gesamt-Tau	pTau (181)	Einheitliche Anmerkungen
N	N	N	Liquor-Demenzmarker-Profil unauffällig.
P	P	P	Liquor-Demenzmarker-Profil mit Alzheimer-Krankheit vereinbar.
P	N	N	Liquor-Demenzmarker-Profil mit Amyloidopathie vereinbar.
N	P	N	Liquor-Demenzmarker-Profil ist vereinbar mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen und/oder neuronaler Schädigung. Wenn t-tau nahe/über der oberen Nachweisgrenze mit einem hohen t-tau/p-tau(181)-Verhältnis liegt, kann das Profil auf die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit hinweisen.
P	P	N	Atypisches Liquor-Demenzmarker-Profil, mit Alzheimer-Krankheit vereinbar.
P	N	P	Atypisches Liquor-Demenzmarker-Profil, mit Alzheimer-Krankheit vereinbar.
N	P	P	Atypisches Liquor-Demenzmarker-Profil, nicht mit Alzheimer-Krankheit vereinbar.
N	N	P	Atypisches Liquor-Demenzmarker-Profil, nicht mit Alzheimer-Krankheit vereinbar.

Bei jedem Profil anzumerken: Dieses biochemische Profil muss in seinem klinischen Kontext gemeinsam mit einem Arzt interpretiert werden.

Zusammenfassung der vereinheitlichten Anmerkungen für die Interpretation biochemischer Profile von Alzheimer-Biomarkern im Liquor (Delaby et al., 2021). N: Normal; P: Pathologisch

27. Dubois B, et al. Lancet Neurol S1474-4422(21)00066-1 (2021). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)

28. Delaby C, et al. Alzheimers Dement (2021). <https://doi.org/10.1002/alz.12545>



Literatureempfehlungen

Diagnostische Leitlinien

- 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.** *Alzheimers Dement* 7(3):270-9 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- DGN + DGLN. **S1-Leitlinie „Lumbalpunktion und Liquordiagnostik“.** AWMF-Register-Nr. 030/141 (2019). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-141.html>
- DGPPN + DGN. **S3-Leitlinie „Demenzen“.** AWMF-Register-Nr. 038-013 (2016). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-013.html>
- Dubois B, et al. **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group.** *Lancet Neurol* S1474-4422(21)00066-1 (2021). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- Jack Jr CR, et al. **Introduction to revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: National Institute on Aging and the Alzheimer Association Workgroups.** *Alzheimers Dement* 7(3):257-62 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- 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.** *Alzheimers Dement* 7(3):263-9 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Sorbi S, et al. **EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia.** *Eur J Neurol* 19(9):1159-79 (2012). <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03784.x>
- 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.** *Alzheimers Dement* 7(3):280-92 (2011). <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>



Literatureempfehlungen

Lumbalpunktion

- Babapour Mofrad R, et al. **Cerebrospinal fluid collection: an informative animation video for patients and caregivers.** *Alzheimers Dement (Amst)* 11(1):435-438 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.04.005>
- Babapour Mofrad R, et al. **Lumbar puncture in patients with neurologic conditions.** *Alzheimers Dement (Amst)* 8(1):108-110 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.04.008>
- DGN + DGLN. **S1-Leitlinie „Lumbalpunktion und Liquordiagnostik“.** AWMF-Register-Nr. 030/141 (2019). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-141.html>
- Engelborghs S, et al. **Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases.** *Alzheimers Dement (Amst)* 8(1):111-126 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.04.007>
- Rembach A, et al. **Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers are not influenced by gravity drip or aspiration extraction methodology.** *Alzheimers Res Ther* 7(1):71 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0157-7>
- Shaw LM, et al. **Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement* 14(11):1505-1521 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.220>
- Teunissen CE, et al. **A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking.** *Neurology.* 73(22):1914-22 (2009). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c47cc2>



Literatureempfehlungen

Probenhandhabung (SOP)

- del Campo M, et al. **Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimer's and Parkinson's disease cerebrospinal fluid biomarkers: an update** *Biomark Biomark Med* 6(4):419-30 (2012). <https://doi.org/10.2217/bmm.12.46>
- Hansson O, et al. **The impact of preanalytical variables on measuring cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis: a review.** *Alzheimers Dement* 14(10):1313-1333 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.05.008>
- Hansson O, et al. **Pre-analytical protocol for measuring Alzheimer's disease biomarkers in fresh CSF.** *Alzheimers Dement (Amst)* 12(1):e12137 (2020). <https://doi.org/10.1002/dad2.12137> 
- Hansson O, et al. **The Alzheimer's Association international guidelines for handling of cerebrospinal fluid for routine clinical measurements of amyloid β and tau.** *Alzheimers Dement* 17(9):1575-1582 (2021). <https://doi.org/10.1002/alz.12316> 
- Vanderstichele H, et al. **Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative.** *Alzheimers Dement* 8(1):65-73 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.07.004>



Literatureempfehlungen

Präanalytik

- Andreasen N, et al. **Cerebrospinal Fluid β -Amyloid(1-42) in Alzheimer Disease. Differences Between Early- and Late-Onset Alzheimer Disease and Stability During the Course of Disease.** Arch Neurol 56(6):673-80 (1999). <https://doi.org/10.1001/archneur.56.6.673>
- Bellomo G, et al. **Measurement of CSF core Alzheimer disease biomarkers for routine clinical diagnosis: do fresh vs frozen samples differ?** Alzheimers Res Ther 12:121 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00689-0>
- Bjerke M, et al. **Confounding Factors Influencing Amyloid Beta Concentration in Cerebrospinal Fluid.** Int J Alzheimers Dis 2010:986310 (2010). <https://doi.org/10.4061/2010/986310>
- Cicognola C, et al. **No diurnal variation of classical and candidate biomarkers of Alzheimer's disease in CSF.** Mol Neurodegener 11(1):65 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0130-3>
- del Campo M, et al. **Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimer's and Parkinson's disease cerebrospinal fluid biomarkers: an update.** Biomark Med 6(4):419-30 (2012). <https://doi.org/10.2217/bmm.12.46>
- Gervaise-Henry C, et al. **Cerebrospinal Fluid $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ as a Means to Limiting Tube- and Storage-Dependent Pre-Analytical Variability in Clinical Setting.** J Alzheimers Dis 57(2):437-445 (2017). <https://doi.org/10.3233/JAD-160865>
- Hansson O, et al. **The impact of preanalytical variables on measuring cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis: a review.** Alzheimers Dement 14(10):1313-1333 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.05.008>
- Hansson O, et al. **Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β ($A\beta$) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease.** Alzheimers Res Ther 11(1):34 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0485-0>



Literatureempfehlungen

Präanalytik

- Hansson O, et al. **Pre-analytical protocol for measuring Alzheimer's disease biomarkers in fresh CSF.** *Alzheimers Dement (Amst)* 12(1):e12137 (2020). <https://doi.org/10.1002/dad2.12137>
- Hansson O, et al. **The Alzheimer's Association international guidelines for handling of cerebrospinal fluid for routine clinical measurements of amyloid β and tau.** *Alzheimers Dement* 17(9):1575-1582 (2021). <https://doi.org/10.1002/alz.12316>
- Janelidze S, et al. **CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease.** *Ann Clin Transl Neurol* 3(3):154-65 (2016). <https://doi.org/10.1002/acn3.274>
- Janelidze S, et al. **Towards a unified protocol for handling of CSF before β -amyloid measurements.** *Alzheimers Res Ther* 11(1):63 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0517-9>
- Kuhlmann J, et al. **CSF A β ₁₋₄₂ – an excellent but complicated Alzheimer's biomarker – a route to standardisation.** *Clin Chim Acta* 467:27-33 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.014>
- Le Bastard N, et al. **Importance and Impact of Preanalytical Variables on Alzheimer Disease Biomarker Concentrations in Cerebrospinal Fluid.** *Clin Chem* 61(5):734-43 (2015). <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.236679>
- Lehmann S, et al. **Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis.** *Alzheimers Dement* 10(5 Suppl):S390-S394.e2 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.06.008>
- Leitão MJ, et al. **Chasing the effects of pre-analytical confounders – a multicenter study on CSF-AD biomarkers.** *Front Neurol* 6:153 (2015). <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00153>



Literatureempfehlungen

Präanalytik

- Lewczuk P, et al. **Effect of Sample Collection Tubes on Cerebrospinal Fluid Concentrations of Tau Proteins and Amyloid β Peptides.** Clin Chem 52(2):332-4 (2006). <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.058776>
- Perret-Liaudet A, et al. **Risk of Alzheimer's Disease Biological Misdiagnosis Linked to Cerebrospinal Collection Tubes.** J Alzheimers Dis 31(1):13-20 (2012). <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120361>
- Rembach A, et al. **Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers are not influenced by gravity drip or aspiration extraction methodology.** Alzheimers Res Ther 7(1):71 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0157-7>
- Schauer SP, et al. **Preanalytical approaches to improve recovery of amyloid- β peptides from CSF as measured by immunological or mass spectrometry-based assays.** Alzheimers Res Ther 10(1):118 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0445-0>
- Schoonenboom NS, et al. **Effects of Processing and Storage Conditions on Amyloid β (1–42) and Tau Concentrations in Cerebrospinal Fluid: Implications for Use in Clinical Practice.** Clin Chem 51(1):189-95 (2005). <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.039735>
- Toombs J, et al. **Identification of an important potential confound in CSF AD studies: aliquot volume.** Clin Chem Lab Med 51(12):2311-7 (2013). <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0293>
- Toombs J, et al. **Amyloid β peptides are differentially vulnerable to preanalytical surface exposure, an effect incompletely mitigated by the use of ratios.** Alzheimers Dement (Amst) 10:311–321 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.02.005>
- Vanderstichele H, et al. **Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative.** Alzheimers Dement 8(1):65-73 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.07.004>



Literaturempfehlungen

Präanalytik

- Vanderstichele H, et al. **Optimized Standard Operating Procedures for the Analysis of Cerebrospinal Fluid A β 42 and the Ratios of A β Isoforms Using Low Protein Binding Tubes.** J Alzheimers Dis 53(3):1121-32 (2016). <https://doi.org/10.3233/JAD-160286>
- Vanderstichele H, et al. **Recommendations for cerebrospinal fluid collection for the analysis by ELISA of neurogranin trunc P75, α -synuclein, and total tau in combination with A β (1-42)/A β (1-40).** Alzheimers Res Ther 9(1):40 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0265-7>
- Vanderstichele H, et al. **Standardization of measurement of β -amyloid₍₁₋₄₂₎ in cerebrospinal fluid and plasma.** Amyloid 7(4):245-58 (2000). <https://doi.org/10.3109/13506120009146438>
- Willemse E, et al. **How to handle adsorption of cerebrospinal fluid amyloid β (1-42) in laboratory practice? Identifying problematic handlings and resolving the issue by use of the A β 42/A β 40 ratio.** Alzheimers Dement 13(8):885-892 (2017). <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.010>
- Zimmermann R, et al. **Preanalytical Sample Handling and Sample Stability Testing for the Neurochemical Dementia Diagnostics.** J Alzheimers Dis 25(4):739-45 (2011). <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110212>



Literaturempfehlungen

Zertifiziertes Referenzmaterial

- Joint Research Centre. <https://crm.jrc.ec.europa.eu/?q=amyloid>
- Andreasson U, et al. **Commutability of the certified reference materials for the standardization of β -amyloid 1-42 assay in human cerebrospinal fluid: lessons for tau and β -amyloid 1-40 measurements.** Clin Chem Lab Med 56(12):2058-2066 (2018). <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0147>
- Bjerke M, et al. **Assessing the commutability of reference material formats for the harmonization of amyloid- β measurements.** Clin Chem Lab Med 54(7):1177-91 (2016). <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0733>
- Boulo S, et al. **First amyloid β 1-42 certified reference material for re-calibrating commercial immunoassays.** Alzheimers Dement 16(11):1493-1503 (2020). <https://doi.org/10.1002/alz.12145>
- Kuhlmann J, et al. **CSF $A\beta_{1-42}$ – an excellent but complicated Alzheimer's biomarker – a route to standardisation.** Clin Chim Acta 467:27-33 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.014>



Literatureempfehlungen

Interpretationsalgorithmen

- Dubois B, et al. **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group.** Lancet Neurol S1474-4422(21)00066-1 (2021). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- Ekman U, et al. **The A/T/N biomarker scheme and patterns of brain atrophy assessed in mild cognitive impairment.** Sci Rep 8(1):8431 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26151-8>
- Jack Jr CR, et al. **A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers.** Neurology 87(5):539-47 (2016). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>
- Jack Jr CR, et al. **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.** Alzheimers Dement 14(4):535-562 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Lehmann S, et al. **A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles.** Alzheimers Res Ther 6(3):38 (2014). <https://doi.org/10.1186/alzrt267>
- Lehmann S, et al. **Relevance of A β 42/40 Ratio for Detection of Alzheimer Disease Pathology in Clinical Routine: The PLM_R Scale.** Front Aging Neurosci 10:138 (2018). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00138>
- Lewczuk P, et al. **Neurochemical dementia diagnostics: a simple algorithm for interpretation of the CSF biomarkers.** J Neural Transm (Vienna) 116(9):1163-7 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0277-y>
- Lewczuk P, et al. **Validation of the Erlangen Score Algorithm for the Prediction of the Development of Dementia due to Alzheimer's Disease in Pre-Dementia Subjects.** J Alzheimers Dis 48(2):433-41 (2015). <https://doi.org/10.3233/JAD-150342>
- Delaby C, et al. **Clinical reporting following the quantification of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: An international overview.** Alzheimers Dement (2021). <https://doi.org/10.1002/alz.12545>



Geeignete Röhren

Die Verwendung geeigneter Röhren ist die wichtigste Voraussetzung für eine repräsentative Analytik, da ungeeignete Röhrentypen zu Fehldiagnosen führen können.

Beispiele geeigneter Röhren für die Alzheimer-Liquordiagnostik*

Hersteller	Sarstedt	Sarstedt	Sarstedt	Sarstedt	Eppendorf	Eppendorf	Sarstedt
Röhrentyp	Zwischenbodenröhren	Zwischenbodenröhren	Mikroschraubröhren	Mikroschraubröhren	Konisches Zentrifugenröhren	Konisches Zentrifugenröhren	Rundbodenröhren
Deckeltyp	Schraubdeckel	Schraubdeckel	Schraubdeckel	Schraubdeckel	Schraubdeckel	Schraubdeckel	Schraubdeckel
Röhrenmaterial	LoB	PP	LoB	PP	LoB	LoB	PP
Deckelmaterial	LoB	PP	HDPE**	PP	HDPE**	HDPE**	HDPE**
Volumen, ml	2,5	2,5	2	2	5	15	10
Maße (L x Ø), mm	75 x 13	75 x 13	44 x 10,8	44 x 10,8	66,1 x 15,5	119,4 x 15,5	92 x 15,3
Bestell-Nr.	63.614.625	60.614.011	72.703.600	72.694.006	0030 112 356	0030 112 216	62.610.201

* Dargestellt ist lediglich eine Auswahl geeigneter Röhren; EUROIMMUN übernimmt keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit und Vollständigkeit der bereitgestellten Informationen.

** Andere Materialien als PP oder LoB können negative Auswirkungen auf die messbare Beta-Amyloid-Konzentration haben.



Röhren mit Zwischenboden sind aufgrund ihres geringen Volumens bei gleichzeitig großem Durchmesser ideal für die Probennahme (weniger Kontaktfläche).



EUROIMMUN-Testsysteme für die Analyse von Demenzmarkern im Liquor

Parameter	Beschreibung	Test-system	Bestell-Nr.
Beta-Amyloid (1-40)	Marker für die individuelle Amyloid-Expression. Beta-Amyloid-(1-42)/(1-40)-Quotient als präziserer Marker für die Unterstützung der Diagnose einer Amyloid-Pathologie (Alzheimer-Krankheit)	ELISA	EQ 6511-9601-L
Beta-Amyloid (1-42)	Marker zur Unterstützung der Diagnose einer Amyloid-Pathologie (Alzheimer-Krankheit)	ELISA	EQ 6521-9601-L
Gesamt-Tau	Marker zur Unterstützung der Diagnose von Neurodegeneration	ELISA	EQ 6531-9601-L
pTau(181)	Marker zur Unterstützung der Diagnose einer Tauopathie	ELISA	EQ 6591-9601-L

Weitere Produkte (nur für Forschungszwecke*)

Produkt	Beschreibung	Bestell-Nr.
Alzheimer-Liquor-Kontrollenset	Liquorprobensatz mit Sollwerten für Beta-Amyloid (1-40) und (1-42) sowie für Gesamt-Tau und pTau(181). Hilfreich bei Schulungen und der regelmäßigen internen Qualitätskontrolle von Amyloid- und Tau-Messungen	CK 6500-0502-L

* Nur für Forschungszwecke, nicht zur In-vitro-Diagnostik im Sinne der EU-Richtlinie 98/79/EG

EUROIMMUN übernimmt keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit und Vollständigkeit der in dieser Broschüre bereitgestellten Informationen.