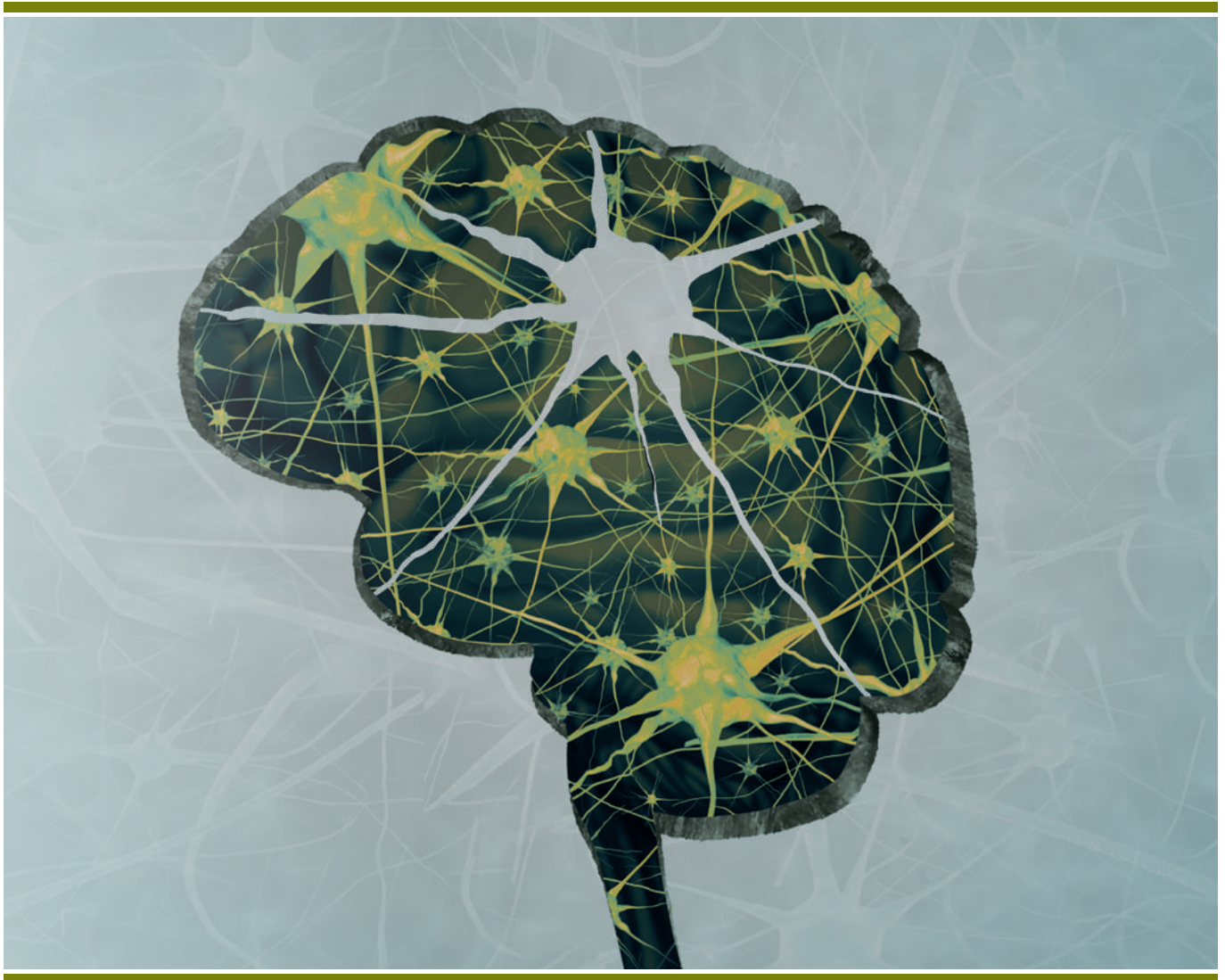




# Alzheimer-Diagnostik

Eine neue Testgeneration von EUROIMMUN



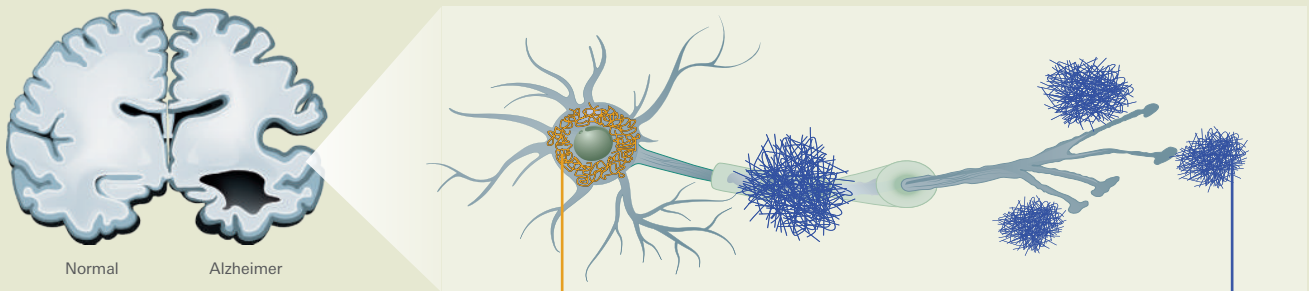
- ELISA und ChLIA zum Nachweis von Beta-Amyloid, Gesamt-Tau und pTau
- RT-PCR für den molekulargenetischen Nachweis des APOE-Genotyps
- Effiziente Abarbeitung der Antigen-Bestimmungen u.a. durch einheitliche Protokolle
- Komfortable Automatisierungslösungen für alle Testsysteme
- Verbesserte Diagnostik 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

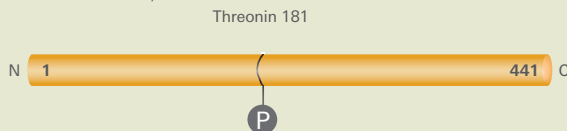
Im Gehirn des Alzheimer-Patienten kommt es innerhalb und außerhalb der Nervenzellen zu Protein-Ablagerungen, die mit einer Zerstörung der Nervenzellen assoziiert sind:



### Tau

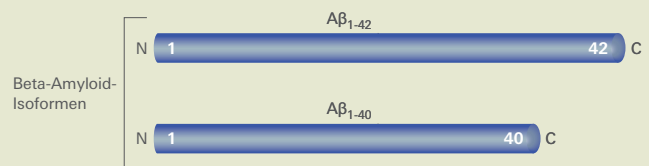
Das Tau-Protein wird in Neuronen exprimiert, um dort die Mikrotubuli des Cytoskeletts zu stabilisieren. Durch fehlerhafte Phosphorylierung dieses Proteins bilden sich Aggregate, die sich als sogenannte Neurofibrillenbündel in den Nervenzellkörpern ablagern. In der Folge kommt es zur Störung des axonalen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

### RISIKOFAKTOREN

ApoE ist am Abbau von Beta-Amyloid beteiligt. Träger eines APOE-ε4-Allels haben ein erhöhtes Risiko, an Alzheimer zu erkranken und Nebenwirkungen (ARIA) bei einer Anti-Beta-Amyloid-Antikörpertherapie zu entwickeln.

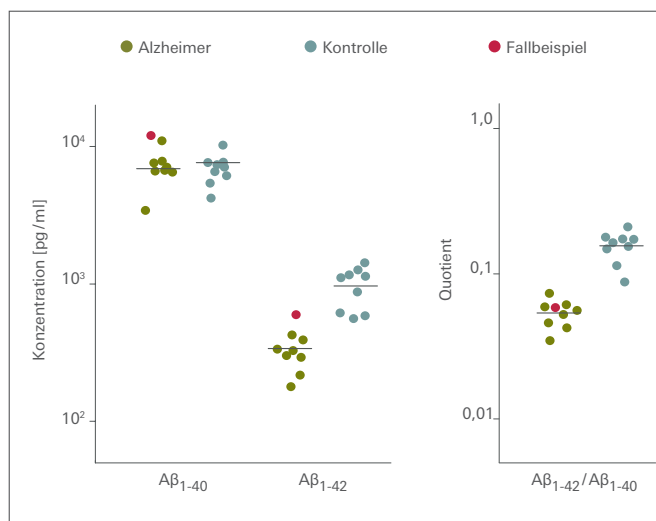
# Verbesserte Früh- und Differenzialdiagnostik durch Amyloid-Quotienten

## 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).

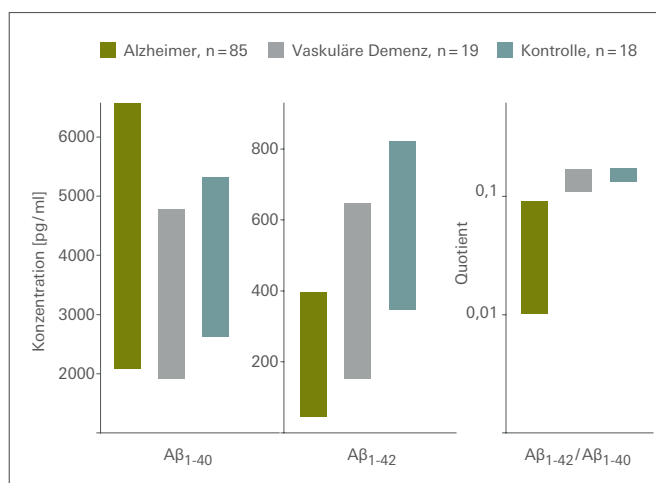
Janelidze S, et al. Ann Clin Transl Neurol 3(3):154-65 (2016).



## 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



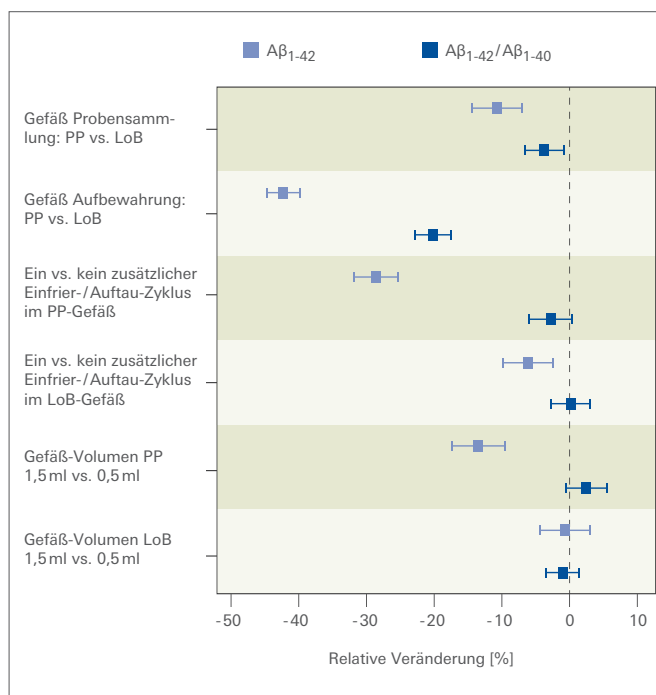
## Einfluss äußerer Faktoren auf $A\beta_{1-42}$

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 Analysemethode, da sie stabiler gegenüber Veränderungen durch äußere Einflussfaktoren ist. Dies konnte unter anderem in einer Studie von Vanderstichele et al. gezeigt werden: Die Abbildung rechts stellt den Einfluss von verschiedenen Parametern auf die Konzentration von  $A\beta_{1-42}$  und auf den  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ -Quotienten dar.

Vor diesem Hintergrund hat die Alzheimer's Association in Zusammenarbeit mit führenden Wissenschaftlern 2021 eine [internationale Leitlinie für die Präanalytik in der Alzheimer-Diagnostik](#) herausgegeben. Sie fasst bisherige Empfehlungen in einem vereinheitlichten Protokoll mit Fokus auf Routineabläufe in spezialisierten Analyselaboren zusammen.

Hansson O, et al. Alzheimers Dement 17(9):1575-1582 (2021).

Ergänzende Informationen zu dem Thema hat EUROIMMUN in einer umfangreichen Broschüre zusammengestellt: [Präanalytik in der Demenzdiagnostik \(auf Anfrage erhältlich\)](#).



PP: Polypropylen-Gefäß (Sarstedt); LoB: Low-Binding-Gefäß (Eppendorf)  
Nach Vanderstichele H, et al. J Alzheimers Dis 53(3):1121-32 (2016).



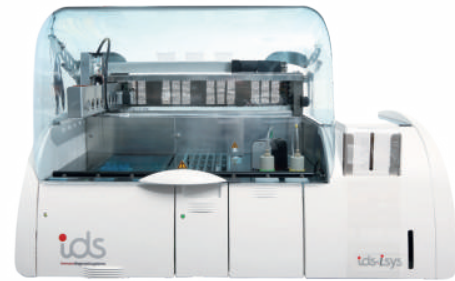
## Alzheimer-Diagnostik von EUROIMMUN – komfortabel und präzise

EUROIMMUN bietet für eine umfassende Alzheimer-Diagnostik ELISA und ChLIA zum Nachweis von Beta-Amyloid-Isoformen, Gesamt-Tau und phosphoryliertem Tau (pTau) an. Des Weiteren stehen ein Microarray sowie eine RT-PCR 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-Bestimmungen u.a. durch identische Inkubationsprotokolle
- Vollständig automatisierbare Abarbeitung aller Testsysteme
- Kontinuierliches Laden von Proben während des Laufs für die ChLIA-Systeme

### Mehr Effizienz für Ihr Labor mit unseren ChLIA-Systemen

- Mit maximaler Flexibilität im Laboralltag schnell zum Ergebnis dank Random-Access
- Höchstpräzise Ergebnisse aufgrund der Standard-Kalibrationskurve mit 7 bis 8 Kalibratoren
- Hoher Standardisierungsgrad durch die ausschließlich vollautomatisierte Abarbeitung
- Komplettes ChLIA-Portfolio aus einer Hand zur Analyse der etablierten Liquor-Biomarker:  $A\beta(1-40)$ ,  $A\beta(1-42)$ , Gesamt-Tau und pTau(181)
- Sehr gute Korrelation der Ergebnisse im Vergleich mit entsprechenden Lumipulse-Testsystemen



IDS-iSYS Multi-Discipline Automated System

### Random-Access-Lösungen

- Komfortable Benchtop-Systeme
- Hoher Durchsatz von bis zu 85 Proben pro Stunde und das erste Ergebnis nach nur 25 Minuten
- Automatische Identifikation von Patientenproben und Reagenzien durch Barcodeerkennung für vollständige Rückverfolgbarkeit
- Zeitersparnis in der Laborroutine durch permanente Lagerung der Reagenzien an Bord
- Anbindung an eine Probenstraße möglich (IDS-i10)
- Paralleles Laden von STAT-Proben möglich (IDS-i10)



IDS-i10

Analyt	Probenmaterial	Bestell-Nr.			
		ELISA	ChLIA	Microarray	RT-PCR
Beta-Amyloid-(1-40)	Liquor	EQ 6511-9601-L	LQ 6511-10010-L	–	–
Beta-Amyloid-(1-42)	Liquor	EQ 6521-9601-L	LQ 6521-10010-L	–	–
Gesamt-Tau	Liquor	EQ 6531-9601-L	LQ 6531-10010-L	–	–
pTau(181)	Liquor	EQ 6591-9601-L	LQ 6591-10010-L	–	–
APOE ( $\epsilon 2$ , $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ )	Blut	–	–	MN 5710-####	MP 5710-####

BESTELLUNG

**MIT UNS AM PULS DER NEUROLOGIE**  
neurodiagnostics@euroimmun.de

