

Asmus Finzen

Die Blut-Diagnostik bei beginnender Demenz durch Predemtec-Serumtest

Zusammenfassung

Die Demenzdiagnostik, insbesondere die Diagnose der Alzheimerschen Erkrankung, im Blut ist lange eine Utopie gewesen. Noch 2013 hielt der österreichische Demenzforscher Josef Marksteiner fest, nach allem was bekannt sei, sei ein Bluttest mit Hilfe von Biomarkern theoretisch möglich. Aber die Entwicklung eines alltagstauglichen Tests sei unrealistisch. Mehrere internationale Arbeitsgruppen (Hye et al. 2014, Mapstone et al. 2014), darunter die Wissenschaftler der Hennigsdorfer Predemtec GmbH, haben sich von dieser Prognose nicht schrecken lassen. Nach der Vorstellung einer ersten Validierungsstudie für einen Serumtest beim Vollbild der alzheimerschen Erkrankung (Finzen 2016) legt die Hennigsdorfer Arbeitsgruppe hier ihre Untersuchungsergebnisse zur Validierung des Predemtec-Serumtests bei beginnender Demenz vor. Der derzeitige Entwicklungsstand ist ermutigend. Er belegt die Zuverlässigkeit des Tests. Die Implikationen für die Praxis werden diskutiert.

Demenzkrankungen, seien sie nun vaskulär bedingt oder alzheimersche Erkrankungen, werden heute standardmäßig nach einer entsprechenden ärztlichen Untersuchung mit Hilfe neuropsychologischer Testung, MRT-Scan und Untersuchung des Liquors (Nervenwassers) nach Punktion des Rückenmarkkanals abgeklärt. Auf diese Weise kann die Erkrankungsdiagnose in 60-80 % der Fälle gesichert werden. Angesichts des hohen Aufwandes und der Belastung für die Kranken ist das unbefriedigend. Hinzu kommt, dass Liquoruntersuchung und MRT im klinischen Alltag wegen dieses hohen Aufwandes oft unterbleiben. Das gilt vor allem für Kranke mit einer beginnenden Demenz, die ambulant untersucht. Angesichts dieser unbefriedigenden Situation haben sich im letzten Jahrzehnt verschiedene Gruppen in England, den Vereinigten Staaten und Deutschland (z. B. Hye et al. 2014, Mapstone et al. 2014, Predemtec 2012)) die Entwicklung eines Bluttests zum Ziel gesetzt, um damit zugleich die Belastung für die Kranken (und die Kosten) verringern und eine höhere Zuverlässigkeit zu erreichen. Diese Arbeitsgruppen beschreiten unterschiedliche Wege. Sie sind auch unterschiedlich weit fortgeschritten.

Zuverlässiger Serumtest bei Alzheimerscher Erkrankung

Unsere Gruppe von der Predemtec GmbH, Hennigsdorf – in Zusammenarbeit mit der Memory Klinik der Charité Berlin und der Klinik für Altersmedizin Prenzlau ist weit fortgeschritten. Sie hat die Zuverlässigkeit eines solchen Serumtests unter Verwendung von jeweils 1 ml Venenblut bei der Alzheimer Krankheit in einer klinischen Studie bereits nachgewiesen. Die Ergebnisse haben nicht nur eine Zuverlässigkeit und eine Spezifität von über 90 %, sie zeigen zugleich, dass der Test die Alzheimersche Erkrankung und die vaskuläre Demenz voneinander unterscheiden kann (Finzen 2016). In Verbindung mit einer gründlichen ärztlichen Untersuchung und einer neuropsychologischen Testung kann man sagen: die so gewonnenen Diagnosen sind sicher.

Validierung bei beginnender Demenz (MCI)

In einem zweiten Schritt prüfen wir jetzt die Tauglichkeit des Tests bei beginnenden Demenzerkrankungen (MCI). Der Weg dahin ist mit einigen Schwierigkeiten bei der Gewinnung der Proben verbunden. Zum einen ist die beginnende Demenz eine weiche Diagnose. Die Diagnosekriterien sind unterschiedlich. Das zeigt sich auch bei den Institutionen, von denen wir unsere Serumproben erhalten: Die eine Klinik nimmt eine beginnende Demenz an, wenn der klinische Befund durch ein neuropsychologisches Testergebnis mit einem MMSE-Wert im Bereich von 22-28 ergänzt wird. In der anderen liegt der Wert bei 25 und 28 MMSE-Punkten. Für unsere Untersuchung übernahmen wir die Diagnosen der jeweiligen Institutionen.

Wir zogen für unsere Validierungsstudie nur Proben von Kranken bei, bei denen eine beginnende Alzheimersche diagnostiziert worden war. Die Diagnose musste durch eine ärztliche und neuropsychologische Untersuchung sowie durch Liquor-Analyse und MRT-Scan abgesichert sein. Die Serumproben wurden von uns anonym (also von unserer Seite blind) untersucht. Diese Kriterien schränkten das Angebot an Seren ein: Gerade bei beginnenden Demenzerkrankungen verzichten Kliniken und Ambulanzen häufig auf eine so umfassende Abklärung – auch weil Patienten in diesem Stadium eingreifende Untersuchungen nicht selten ablehnen. Immerhin gibt gelang es uns bis jetzt, auswertbare Serumproben von 41 Kranken zu gewinnen.

Die Serumuntersuchung erfolgte mit dem von uns entwickelten Predemtec Serumtest, bei dem sechs ausgewählte Biomarker analysiert werden, die in der Literatur neben anderen schon lange mit der alzheimerschen Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Die sechs Marker werden auf einer Elisa-Platte zusammengefügt. Die

Analyse-Ergebnisse werden mit jenen der Proben aus der Kontrollgruppe mittels einer komplexen Algorithmus verglichen. Die abweichenden Werte schlagen sich in einem typischen Muster jeweils für die Alzheimer Demenz und die vaskuläre Demenz nieder. Die eingefügte Tabelle zeigt diese Muster (wobei die nach unten gerichteten Pfeile erniedrigte Werte gegenüber der Kontrollgruppe, die nach oben gerichteten erhöhte Werte ergeben).

Indication	BM1	BM2	BM3	BM4	BM5	BM6
AD	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Vascular Dementia	↓	↓	↑	↓	↓	↑
AD-MCI	↓	↓	↓	↓	↑	↑
VaD-MCI	↓	↓	↑	↓	↓	↑
MDE	↓	○	○	○	○	○

Tab. 1: Profilmuster im Serum bei verschiedenen Demenzerkrankungen und Stadien (und MDE manisch depressiven Erkrankungen). ↑ Werte erhöht. ↓ Werte erniedrigt

Vorläufige Ergebnisse

Die Ergebnisse sind und nicht wissenschaftlich publiziert. Sie müssen deshalb als vorläufig betrachtet werden: Unsere Untersuchung bestätigte bei allen 41 Proben das Vorliegen einer beginnenden Demenz. Die klinische Diagnose einer alzheimerschen Erkrankung bestätigte sich im Serumtest bei 31 von ihnen. Bei den übrigen 10 (24,4 %) wiesen die serologischen Befunde auf eine beginnende vaskuläre Demenz hin.

Diese von der Ursprungsdiagnose abweichende Feststellung im Test wurde bei allen Patienten von den zuweisenden Institutionen nach entsprechenden ergänzenden klinischen Untersuchungen bestätigt. Die veränderten Diagnosen wurden nach ergänzenden Untersuchungen nachträglich von den Kliniken bestätigt.

Diese Ergebnisse zeigen neben der Zuverlässigkeit auch die Differenzierungsfähigkeit unseres Tests. Die statistischen Absicherungen zeigen bei einer Spezifität von über 90 % eine Sensitivität des Tests für die beginnende alzheimersche Demenz von 77 %. Für die vaskuläre Demenz ist sie deutlich höher. In Verbindung mit klinischer neuropsychologischer Untersuchung lässt sich auch bei diesen Werten eine sichere Diagnose stellen. Die Erklärung dafür ist wahrscheinlich nicht in der verminderten Sensitivität Tests bei der beginnenden Alzheimer Demenz zu suchen. Der Blick auf die Kon-

trollgruppen zeigt nämlich, dass die verminderte Sensibilität sich vor allem auf die alterskorrigierte Gruppe bezieht: Es besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass unter diesen bei gründlicher Abklärung Hinweise auf das Vorliegen von Demenzrisiken gefunden würden. In einem Einzelfall konnten wir das sogar nachweisen.

Was bedeuten unsere Ergebnisse?

In zwei Validierungsstudien haben wir zeigen können, dass unser Serumstest zur Demenzdiagnostik ein taugliches Mittel zur Vereinfachung und zur Verbesserung der Demenzdiagnostik ist. Das gilt für das Vollbild der Demenzerkrankung. Es gilt aber auch für die beginnende Demenz. Zugleich erweist sich der Test als taugliches differenzialdiagnostische Mittel. Er unterscheidet zwischen vaskulärer Demenz und alzheimerischen Erkrankung – und zwar auch und besonders bei Patienten, bei denen die vaskuläre Ursache ihrer Krankheit bei herkömmlicher Standarddiagnostik nicht erkannt worden ist. Dabei handelt es sich nicht um eine akademische Frage. Diese Differenzierung eröffnet andere Behandlungsmöglichkeiten und andere Rehabilitationsmöglichkeiten für die betroffenen Kranken. Der verhältnismäßig hohe Anteil an nichterkannten vaskulären Demenzen wird im Übrigen auch in der internationalen Literatur berichtet.

Vereinfachung der Demenzdiagnostik

Unsere Ergebnisse zeigen, dass es möglich ist, die Demenzdiagnostik erheblich zu vereinfachen. Die Anwendung des Predemtec-Serumtests bedeutet für die Kranken eine wichtige Erleichterung. Sie ermöglicht es, die Diagnostik durch einfache Blutabnahme in der ärztlichen Praxis durchzuführen – wobei die neuropsychologische Untersuchung selbstverständlich weiterhin erforderlich ist. Der Test ist so zuverlässig, dass er es möglich macht, auf die belastende Punktion des Rückenmarkkanals zur Gewinnung von Liquor und auf das MRT im Routinebetrieb zu verzichten. In Ausnahmefällen sind beide unter Umständen dennoch erforderlich. Die Untersuchung mit dem Test reduziert die Belastung für die Kranken drastisch. Aber nicht nur das. Sie reduziert die mit der Diagnostik verbundenen Kosten erheblich. Vor allen Dingen aber macht sie es möglich, eine sehr viel größere Zahl von Kranken mit Verdacht auf eine beginnende Demenz routinemäßig zu erfassen und abzuklären sowie eine Frühbehandlung, Frührehabilitation und Maßnahmen psychosozialen Trainings gegen das weitere Fortschreiten der Erkrankung zu beginnen.

Nächster Schritt: Subjective Memory Complaint

Unsere wissenschaftliche Publikation wird zeigen, dass unsere Ergebnisse statistisch tragfähig sind, auch wenn wir eine größere Fallzahl anstreben. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch die Konstanz der Befunde sowohl für die ausgeprägte wie die beginnende alzhaimersche Erkrankung unterstrichen. Die Stabilität der Befunde lässt erwarten, dass der Test auch bei Patienten aussagekräftig ist, die die Gedächtnisambulanz und Memory Kliniken aufsuchen, weil sie über subjektiv wahrgenommene Gedächtnisausfälle beunruhigt sind, weil sie unter dem leiden, was in der internationalen Literatur als subjektive Memory Complaint genannt wird. Deren Zahl hat in den letzten Jahren drastisch zugenommen. Bei ihnen wird häufig jenseits der neuropsychologischen Untersuchung auf weitergehende Diagnostik verzichtet; sei es, dass die Patienten solcher Eingriffe ablehnen oder dass die Behandelnden sie als unnötig oder als unzumutbar ansehen. Das ist verständlich. Für sie ist die Entwicklung eines Serumtestes, der Alzheimer-Risiken bestätigt oder ausschließt, von besonderer Bedeutung zumal die meisten von ihnen mit einem negativen Befund rechnen können – also auch mit emotionaler Entlastung.

Literatur

Asmus Finzen: Bluttest zur Demenz-Diagnostik. 1 ml Venenblut genügt beim Predemtec-Test zur Diagnosesicherung, www.finzen.de/pdf-dateien/predemtec.pdf, 2016.

Abdul Hye, Joanna Riddoch-Contreras, Alison L. Baird, Nicholas J. Ashton, Chantal Bazenet, Rufina Leung, Eric Westman, Andrew Simmons, Richard Dobson, Martina Sattlecker, Michelle Lupton, Katie Lunnon, Aoife Keohane, Malcolm Ward, Ian Pike, Hans Dieter Zucht, Danielle Pepin, Wei Zheng, Alan Tunnicliffe, Jill Richardson, Serge Gauthier, Hilkkka Soijne^j, Iwona Kłoszewska, Patrizia Mecocci^l, Magda Tsolak, Bruno Vellas, Simon Lovestone: Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease. *Alzheimers and Dementia* (2014). Online Advance Publication. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.05.1749.

Mark Mapstone, Amrita K Cheema, Massimo S Fiandaca, Xiaogang Zhong, Timothy R Mhyre, Linda H MacArthur, William J Hall, Susan G Fisher, Derick R Peterson, James M Haley¹, Michael D Nazar¹, Steven A Rich, Dan J Berlau, Carrie B Peltz, Ming T Tan⁶, Claudia H Kawas & Howard J Federoff: Plasma phospholipids identify

antecedent memory impairment in older adults. *Nature Medicine* (2014). Online Advance Publication. doi:10.1038/nm.3466.

Joseph Marksteiner (2013): Demenz: Forschungsergebnisse der letzten Jahre. Vortrag beim Jahreskongress der Österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie 2013.

Predemtecdx: Presseerklärung vom 31.7.2014; www.predemtecdx.com.

Shirley Wang: Alzheimer' Disease Fight Focuses on Preventive Treatment. *Wall Street Journal Online*, 16.7.2014.