



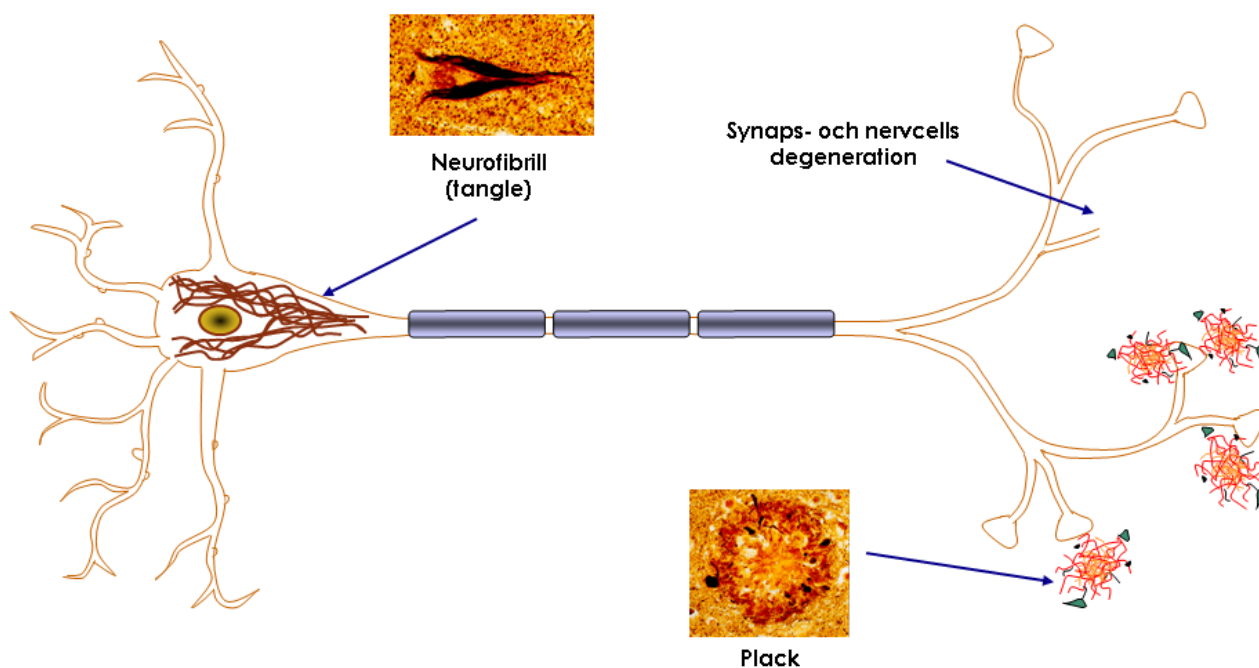
Laboratoriediagnostik vid Alzheimers sjukdom

Av: Karl Berggren, överläkare
Eva Arkblad, kemist, sjukhusgenetiker

Det är drygt ett hundra år sedan Alois Alzheimer, tysk psykiater, vid obduktion av en gravt dement kvinnlig patient noterade fynd som sedan dess har varit kännetecknen för Alzheimers sjukdom, AD – hjärnatrofi samt senila plack och neurofibrillär trassel i hjärnvävnaden.

Det finns ett stort antal olika orsaker till demens, den neurodegenerativa sjukdomen AD utgör drygt hälften av demenssjukdomarna. AD föreligger i två former, en sällsynt (< 1%) familjär form med tidig debut (< 65 år) och en vanlig (> 99%) sporadisk form med sen debut (> 65 år). Familjär AD, FAD, är en autosomt dominant sjukdom med hög penetrans som orsakas av mutationer i APP-genen eller presenil-generna, som kodar för Amyloid Prekursor Protein, APP, respektive för katalytisk funktion hos sekretaser involverade i APP-metabolismen. Orsaken till sporadisk AD, SAD, är okänd, sannolikt för att sjuk-

domen är heterogen, orsakad av åldrande i samklang med andra riskfaktorer som genetiska (sårbarhetsgener) och miljö- och livsstilsfaktorer. Patogenesisen vid AD är inte klarlagd, den dominerande hypotesen är den s k amyloidkaskaden i kombination med tau-hypotesen. APP är ett transmembranprotein i neuronerna, och omsätts regelbundet av sekretaser som klyver proteinet till kortare beta-amyloid-peptider, A(beta). Vid FAD och SAD anses föreligga en livslång överproduktion av A(beta) respektive en bristande elimination av A(beta). Detta leder till förhöjda halter av A(beta), som polymeriserar och bildar större aggregat vilka faller ut i hjärnvävnaden som extra-cellulära senila plack, som inducerar en inflammatorisk reaktion och oxidativ stress, ger en ökad fosforylering av tau-proteinet (som normalt binder till och stabiliserar mikrotubuli i axonerna), fosforylerat tau bildar intracellulärt neurofibrillär trassel. Resultatet av dessa processer blir synapsdysfunktion, axonal och neuronal instabilitet och degeneration med utveckling av kognitiv svikt, demens (se bild).



Schematisk bild av degenerativt neuron
Illustration: Kaj Blennow



Laboratoriediagnostik vid Alzheimers sjukdom

► ► Fortsättning från sid 1

Amyloid-hypotesen lanserades för ca tjuugo år sedan. Idag är man allmänt överens om att amyloidaggregaten är den primärpatogenetiska händelsen vid FAD, medan allt fler forskare framför att SAD kanske är en sekundär amyloidos, d v s att histopatologin inte utvecklar sjukdomen utan är en konsekvens av denna.

Hur som helst, så har ett flertal studier klart visat att kombinationen av lågt A(beta) och högt total-tau och fosfo-tau i likvor med hög säkerhet kan identifiera manifest AD. Kombination ses också vid incipient AD, d v s hos de individer med lätt kognitiv störning som senare kommer att utveckla AD. Intressant är också data som tyder på att kombinationen kan ses så tidigt som 10-20 år innan symtomdebut.

Idag finns enbart symtomlindrande behandling för AD, men intensiva forskningsinsatser pågår för att utveckla sjukdomsmodifierande behandling. Om/när ett genombrott sker kommer det kliniska intresset för och behovet av biokemiska markörer vid differentialdiagnostik av demenssjukdomar i tidigt skede att kraftigt öka. Demenssjukdomar är förenade med stort lidande för patienter och inte minst anhöriga samt enorma kostnader för samhället, i Sverige omkring 50 miljarder på årsbasis. Då AD är starkt korrelerad till ålder och befolkningen blir allt äldre, så är framgångsrik forskning synnerligen välkommen.

Likvor omsluter hjärna och ryggmärg, och då degenerativa processer i centrala nervsystemet återspeglas bättre i likvor än i blodprov är det likvoranalyser efter lumbalpunktion som används för differentialdiagnostik av demenssjukdomar, i dagsläget med tyngdpunkt på att identifiera behandlingsbara sjukdomar som kan förväxlas med AD. Unilabs har för denna indikation i sitt sortiment ett antal likvoranalyser; beta-amyloid, total-tau och fosfo-tau (markörer för AD), neurofilament light (markör neuronal/axonal skada), elektrofores/isoelektrisk fokusering (utesluta/påvisa barriärskada och/eller intratekal immunisering) och borrelia-antikroppar (utesluta/påvisa serologiska tecken på neuroborrelios). Vi kan också i blodprov erbjuda genotypning av APOE (sårbarhetsgen, där förekomst av epsilon4-allel är förenad med klart ökad risk att utveckla AD).

Referenser

Blennow K, deLeon M J, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet 2006;368:387-403.
Swerdlow R H. Pathogenesis of Alzheimer's disease. Clin Interv Aging 2007;2(3):349-59.
www.anvisningar.se