

Biomarkører ved diagnostik af Alzheimers sygdom i tidlig fase

Kristian S. Frederiksen¹, Steen Hasselbalch¹, Ian Law², Liselotte Højgaard² & Gunhild Waldemar¹

STATUSARTIKEL

1) Nationalt Videnscenter for Demens, Neurologisk Klinik, Neurocentret, Rigshospitalet
2) Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklear-medicin og PET, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2015;177:V12140684

Alzheimers sygdom (AS) er den hyppigste demenssygdom. Siden 2007 er flere forslag til reviderede diagnostiske kriterier blevet publiceret, hvilket gør det muligt at stille AS-diagnosen væsentligt tidligere end før [1-5]. De nye kriterier, der alle inkorporerer validerede biomarkører, er tænkt til såvel klinisk brug som til forskningskriterier. Allerede nu anvendes biomarkører rutinemæssigt i danske og udenlandske hukommelsesklinikker. Efterhånden som opmærksomheden om demens vokser i befolkningen, forventes flere patienter med meget milde symptomer at blive henvist til udredning, hvilket forventeligt medfører en stigning i biomarkøranvendelse. Ydermere kan fremtidig behandling vise sig at være mere effektiv, jo før behandlingen sættes ind, hvilket forudsætter tidlig diagnostik.

De reviderede kriterier afspejler en bedre forståelse af amyloidkaskadehypotesen, der er den mest accepterede sygdomsmodel for AS: en initial asymptomatisk tilstand med patofysiologiske forandringer i hjernen med abnorm kortikal ophobning af proteinet betaamyloid (a β), der efterfølges af neuronskade, lettere kognitive forstyrrelser og ultimativt en fulminant demenstilstand. Amyloidhypotesen er kommet under kritik bl.a. pga. interventionsstudier med behandling, der har været uden klinisk effekt, mod a β . Ligeledes er der blevet fremsat andre sygdomsmodeller, der f.eks. tilskriver tau stor betydning, men også mere vidtgående revisioner af grundlæggende antagelser i sygdomsmodellen, f.eks. at AS er sidste fællespatofysiologiske *pathway* for forskellige sygdomstilstande, bl.a. metabolisk syndrom. AS i tidlig fase skal i denne artikel forstås fra tidspunktet, hvor sygdomsudviklingen medfører objektiviserbar kognitiv dysfunktion.

I denne artikel vil de hyppigst anvendte biomarkører med relevans for udredning af AS i tidlig fase blive gennemgået.

HYPOTETISK MODEL FOR BIOMARKØRER FOR ALZHEIMERS SYGDOM OG UNDERLIGGENDE PATOLOGI

Amyloidkaskadehypotesen har, siden den blev foreslået [6], været grundlæggende for forståelsen af patofysiologien ved AS. I den mellemliggende tid er der blevet udviklet flere biomarkører, der afspejler de forskellige patofysiologiske processer i kaskaden. Dette

omfatter: 1) reduceret a β -koncentration i cerebrospinalvæsken (CSV) og øget kortikalt optag af positronemissionstomografi (PET)-ligander med bindingspotentiale til a β (f.eks. ¹¹C-Pittsburg-compound B og forskellige ¹⁸F-mærkede ligander), der begge afspejler øget kortikal a β -aflejring, og 2) reduceret kortikal 18-fluorodeoxyglukose (FDG)-PET-aktivitet, forhøjet totaltau (t-tau) og fosforyleret tau (p-tau) i CSV samt CT- eller MR-skanningsverificeret atrofi, der afspejler neurodegeneration (**Figur 1**). I 2010 [7] (med opdateringer i 2013 [8]) blev en samlet model for ændringer i disse biomarkører publiceret. Således formodes nedsat a β i CSV at være den tidligste ændring efterfulgt af øget kortikalt optag af PET-ligander med affinitet til a β derefter stigning i t-tau i CSV efterfulgt af atrofi målt med MR-skanning og synaptisk dysfunktion målt med ¹⁸F-FDG-PET. I dette stadie opstår de første milde kognitive symptomer [8]. Der vil være betydelig tidsmæssigt overlap mellem ændringerne, og ændringerne i biomarkørerne er ikke velafgrænsede faser, der skal løbe til ende, før næste fase begynder, og kan heller ikke sikkert tilskrives en årsagssammenhæng. Aflejring af a β begynder formentligt 10-15 år før symptomdebut [9] og er en nødvendig, men ikke tilstrækkelig årsag til udviklingen af AS.

STRUKTUREL BILLEDDANNELSE

Billeddannende teknikker til fremstilling af hjernens anatomi og strukturel patologi omfatter CT og MR-skanning. I de nationale kliniske retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen om udredning og behandling af demens [10] er det fastslået, at den basale udredning hos patienter, hvor man har mistanke om demens, bør omfatte CT, som suppleres med MR-skanning ved behov. Strukturelle skanninger opfylder tre formål, at: 1) udelukke potentielt reversible årsager til kognitive deficietter, såsom normaltrykshydrocefalus og tumorer, 2) afsløre andre patologiske tilstande, der kunne bidrage til kognitiv dysfunktion, f.eks. cerebrovaskulære forandringer og 3) påvise strukturelle forandringer, der er forenelige med AS.

I forhold til sidstnævnte er medial temporal-lapsatrofi og hippocampal atrofi vigtigst, da det er de bedst validerede skanningsbiomarkører for AS [11]. Det er vigtigt at bemærke, at hippocampal atrofi ikke

er specifik for AS og forekommer hos f.eks. raske ældre samt ved depression og andre neurodegenerative hjernesygdomme [12]. Der findes flere skalaer til visuel *rating* af hippocampal atrofi. Uagtet hvilken skala der anvendes, er metoden fleksibel og let at implementere i klinikken, men den er ikke følsom for de små ændringer, der ses tidligt i forløbet og kræver erfaringerne »ratere«.

Ud over visuel *rating* kan MR-skanningsbaserede volumenmålinger af hippocampus foretages automatisk eller ved manuel indtegnning. Sådanne metoder kan afsløre meget små volumenændringer og muliggør analyse af formændringer og subregionale volumenændringer, der potentielt er meget tidlige markører for AS [11]. Der er dog betydelige udfordringer forbundet med implementering i klinikken, såsom forskelle på MR-skannere fra forskellige producenter og MR-feltstyrke. Manglende harmonisering af protokoller til afgrænsning af hippocampus har tidligere været et problem, men der foregår i øjeblikket standardiseringstiltag [13]. Manuel indtegnning er uegnet til klinisk brug pga. tidsforbruget, men udgør guldstandard i forskning [11]. Alle tre metoder synes at være ligeværdige til præcis prædiction af progression fra præklinisk AS til AS-demens [14].

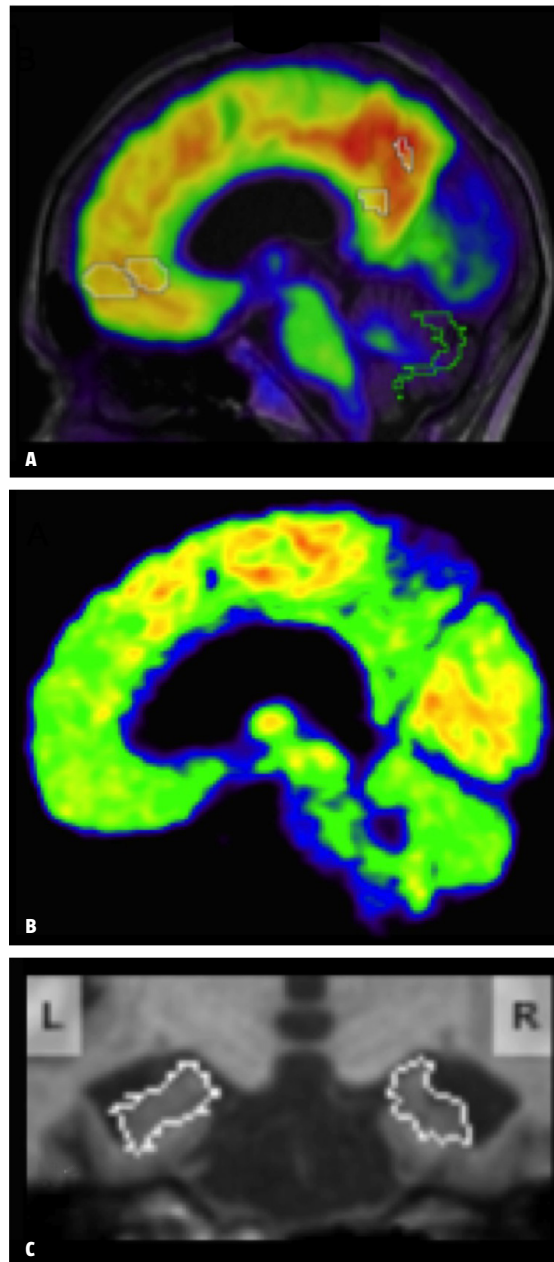
Volumenændringer i den mediale temporallap har en sensitivitet og en specificitet på 75% og 81% for separation af AS fra raske kontrolpersoner samt 62% og 73% for *mild cognitive impairment* (MCI) fra raske kontrolpersoner [13] og for prædiction af progression fra MCI til AS med en sensitivitet på 73% og en specificitet på 81% [15].

BIOMARKØRER I CEREBROSPINALVÆSKE

Måling af t-tau-, p-tau- og $\text{a}\beta$ -niveau har diagnostisk værdi ved udredning af AS i tidlig fase. Mens t-tau-niveau er en generel markør for neurodegeneration og er forhøjet ved andre neurodegenerative sygdomme, er forhøjet p-tau-niveau og især reduceret $\text{a}\beta$ -niveau i CSV specifik for AS. I en nylig publiceret metaanalyse rapporteredes den samlede sensitiviteten til 84% og specificiteten til 79% [16] for $\text{a}\beta$ -niveau i CSV for separation af patienter med AS fra raske ældre. For separation af AS fra andre demenssygdomme rapporteredes sensitiviteten til 73% og specificiteten til 67% [17]. Hvad angår t-tau-niveau er sensitiviteten 70-75% og specificiteten 74-90% og for p-tau-niveau hhv. 79-88% og 78-83% for separation af AS fra andre demenssygdomme [18, 19]. Der mangler fortsat validerede præanalytiske og analytiske arbejdsgange, hvormed man kan reducere variationen i analysen af disse tre proteiner, hvilket vanskeliggør brug af specifikke afskæringsværdier på tværs af laboratorier, men harmoniseringstiltag er undervejs [20].

FIGUR 1

Typiske fund vha. billeddannende biomarkører hos en patient med Alzheimers sygdom. A. ^{11}C -Pittsburgh Compound B-PET-billede med udbredt kortikalt optag indikerende aflejringer af betaamyloid. B. ^{18}F -fluorodeoxyglukose-positronemissionstomografi-billede med temporoparietal hypometabolisme. C. MR-skanningsbillede med optegning af hippocampus med automatisk segmenteringsprogram.



^{18}F -FLUORODEOXYGLUKOSE-POSITRONEMISSIONSTOMOGRafi

Ved ^{18}F -FDG-PET måles glukosemetabolismen, som er en markør for synaptisk aktivitet. Ved AS ses der typisk temporoparietal kortikal hypometabolisme



FAKTABOKS

Reviderede diagnosekriterier for Alzheimers sygdom inkluderer velvaliderede biomarkører, der muliggør tidligere og mere sikker diagnose.

Biomarkørerne er reduceret betaamyloid i cerebrospinalvæsken (CSV), øget kortikalt optag af positronemissionstomografi (PET)-ligander med bindingspotentiale til betaamyloid, reduceret kortikal ¹⁸F-fluorodeoxyglukose (FDG)-PET-aktivitet, forhøjet total tau-niveau og fosforyleret tau i CSV samt atrofi set ved CT eller MR-skanning.

Sensitiviteten og specificiteten er forskellig for biomarkørerne, og den kliniske situation bør afgøre, hvilke biomarkører der anvendes. F.eks. synes ¹⁸F-FDG-PET og amyloidbilleddannende teknikker at være specielt anvendelig ved differentialdiagnose mellem Alzheimers sygdom og frontotemporal demens.

Der mangler videre undersøgelser af biomarkørernes anvendelighed til differentiering af Alzheimers sygdom fra andre tilstande med kognitiv dysfunktion. Desuden mangler der opfølgingsundersøgelser til bestemmelse af den prædiktive værdi ved lette kognitive forstyrrelser og Alzheimers sygdom i meget tidlig fase.

(Figur 1), mens der ved frontotemporal demens (FTD) ses hypometabolisme frontalt og temporalt. Denne forskel gør ¹⁸F-FDG-PET til et nyttigt diagnostisk redskab til separering af FTD med amnestiske symptomer fra AS med frontale træk. Atypiske, non-amnestiske tilfælde af AS såsom posterior kortikal atrofi og logopenisk afasi vil tillige have særegne mønstre med hhv. posterior hypometabolisme og temporoparietal venstresidig hypometabolisme. Ved *Lewy body*-demens (LBD) er occipital hypometabolisme, specielt i visuel cortex, hyppigere, men kan også forekomme ved AS. Skanningen kan bedømmes visuelt af en nuklearmedicinsk ekspert, men også med særligt software, der typisk er leveret med skanneren og gør det muligt at kvantificere glukosemetabolismen i forhold til kontrolmateriale. Sensitivitet for separation af patienter med AS fra raske kontrolpersoner eller patienter med andre demenssygdomme er 96%, mens specificiteten er ca. 90% [17], dog med variation mellem studierne [18].

ANBEFALINGER FOR BRUG AF BIOMARKØRER VED ALZHEIMERS SYGDOM

Der eksisterer både danske og internationale anbefalinger for brug af biomarkører ved udredning for AS. Dette er i Danmark de nævnte kliniske retningslinjer fra 2013 [10]. Heri anbefales det ved mistanke om neurodegenerativ sygdom, at udredningen omfatter en klinisk vurdering, CT og blodprøver, som ofte vil være tilstrækkeligt hos patienter med moderat til svær demens. Det bør overvejes at supplere med MR-skanning, PET og/eller lumbalpunktur, især tidligt i sygdomsforløbet, i tilfælde med differentialdiagnostisk usikkerhed og for at øge den diagnostiske sikkerhed for AS. Internationale anbefalinger omfatter, ud over de reviderede diagnosekriterier [1-5], bl.a.

en konsensusrapport fra det amerikanske selskab for nuklearmedicin om brug af amyloid-PET [21] og fra European Federation of Neurological Societies om andre biomarkører [15, 22].

KLINISK BRUG AF BIOMARKØRER VED ALZHEIMERS SYGDOM: FALDGRUBER OG UAFKLAREDE SPØRGSMÅL

De biomarkører, der er gennemgået i denne artikel, anvendes allerede i et vist omfang i danske hukommelsesklinikker og fremgår også af de danske vejledninger på området. Der er dog flere forhold ved den kliniske brug, der vanskeliggør tolkning og stringent evidensbaseret brug. For det første er der få studier, hvor man har undersøgt biomarkørernes anvendelighed til adskillelse af AS fra andre demenssygdomme (FTD, LBD) og f.eks. depression, da man i studierne primært har undersøgt separationen mellem patienter med AS og raske ældre. Dette er bl.a. et problem, idet forekomsten af såkaldt *dual-pathology*, det vil sige tilstedeværelsen af flere patologiske forandringer hos enkeltindivider formentlig er ganske høj (f.eks. *Lewy bodies* og aβ) [23]. Ikke desto mindre antages et negativt resultat ved amyloid-PET-skanning at være uforeneligt med AS, hvorved denne type skanning har differentialdiagnostisk værdi i tilfælde, hvor man har mistanke om AS med frontale træk over for FTD med amnestiske træk, men også over for andre sygdomme. Hvorvidt dette også gælder for reduceret aβ-niveau i CSV er uvist, idet overensstemmelse mellem forekomsten af reduceret aβ-niveau i CSV og øget optag af PET-ligander med affinitet til aβ ikke er undersøgt på individniveau.

For det andet er mange studier udført i højt selekterede populationer i tertiære centre, der ikke repræsenterer den generelle population i hukommelsesklinikkerne. Der foreligger dog studier, hvis resultater understøtter, at biomarkører også er brugbare i populationer fra ikkespecialiserede hukommelsesklinikker [24].

For det tredje mangler der forløbsstudier med lang opfølgning i populationer af raske midaldrende og ældre. Flere internationale tiltag vil bedre dette og bidrage til forståelsen af de meget tidlige asymptomatiske og symptomatiske stadier af AS, og hvad betydning forekomsten af positive AS-biomarkører har for prognose. Det bør her nævnes, at man i flere kortere forløbsstudier (2-4 års opfølgning) har påvist, at sandsynligheden for sygdomsprogression er betydeligt højere for patienter med MCI og høj forekomst af amyloid i cortex (målt med PET) end for patienter uden [25].

For det fjerde foreligger der ingen studier, hvor man har undersøgt, i hvilken rækkefølge målinger af biomarkører bør udføres, og kun i få studier har man

undersøgt den diagnostiske merværdi af biomarkører [24, 26].

KONKLUSION OG FREMTIDIGE PERSPEKTIVER

Der er allerede nu behov for at stille tidligere diagnose hos patienter med AS, idet mange henvises med meget milde symptomer, og efterhånden som dette antal forventeligt vil stige, vil behovet øges. Ydermere vil social indsats og plejeindsats være relevant også i tidlig fase. De positive aspekter ved tidlig diagnose må naturligvis afvejes mod de negative konsekvenser, som viden om tilstedeværelsen af en uhelbredelig hjernesygdom vil have. Fremtidige sygdomsmodificerende behandlinger vil formentlig også øge kravet til tidlig diagnostik af AS. Dette kræver anvendelse af validerede biomarkører. Brug af de eksisterende biomarkører medfører en mere sikker diagnose og en højere grad af tiltro til diagnosen hos klinikerne [24, 26] og deraf mulighed for en tidlig og målrettet behandlingsindsats. Der er behov for videreudvikling af biomarkørerne, såsom harmonisering af metoder og afklaring af hvordan de bedst anvendes i klinikken. Der er også behov for nye biomarkører med bedre sensitivitet og specificitet. Der er lovende metoder til måling af biomarkører på vej, bl.a. diffusionsvægtede MR-skanninger samt måling af PET-ligander med affinitet til tau og blodbaserede biomarkører såsom fosfolipider [27].

SUMMARY

Kristian S. Frederiksen, Steen Hasselbalch, Ian Law, Liselotte Højgaard & Gunhild Waldemar:
Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease
Ugeskr Læger 2015;177:V12140684

Alzheimer's disease is responsible for 40-50% of dementia cases. Future treatment may include disease-modifying compounds unlikely to be efficient if administered late in the course, thus necessitating early diagnosis. Furthermore, revised diagnostic research criteria that include biomarkers of pathological accumulation of cortical beta-amyloid (decreased beta-amyloid in cerebrospinal fluid and amyloid imaging) and neurodegeneration (structural MRI and ¹⁸F-FDG-PET), have been published. Future research is needed to determine specific evidence-based application of these biomarkers in the clinic as well as discovery of novel biomarkers.

KORRESPONDANCE: Kristian Steen Frederiksen, Nationalt Videnscenter for Demens, Neurologisk Klinik, Neurocentret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: kristian.steen.frederiksen@regionh.dk

ANTAGET: 26. februar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 8. juni 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6:734-46.
- Jack CR, Albert MS, Knopman DS et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:257-62.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-9.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-9.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614-29.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184-5.
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-28.
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ et al. Updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12:207-16.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;11:1-10.
- National klinisk retningslinje for udredning og behandling af demens. København: Sundhedsstyrelsen, 2013.
- Teipel SJ, Grothe M, Lista S et al. Relevance of magnetic resonance imaging for early detection and diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin N Am* 2013;97:399-424.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:1112.
- Frisoni GB, Bocchetta M, Chételat G et al. Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology* 2013;81:487-500.
- Westman E, Cavallin L, Muehlboeck J et al. Sensitivity and specificity of medial temporal lobe visual ratings and multivariate regional MRI classification in Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2011;6:e22506.
- Filippi M, Agosta F, Barkhof F et al. EFNS task force : the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol* 2012;19:1487-511.
- Rosa MI, Perucchi J, Medeiros LR et al. Accuracy of cerebrospinal fluid Aβ(1-42) for Alzheimer's disease diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014;40:443-54.
- Bohnen NI, Djang DS, Herholz K et al. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med* 2012;53:59-71.
- Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M et al. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2014;26:627-45.
- van Harten AC, Kester MI, Visser P et al. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia : a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:353-66.
- Simonsen AH, Bahl JM, Damborg PB et al. Pre-analytical factors influencing the stability of cerebrofluid proteins. *J Neurosci Methods* 2013;15:234-40.
- Johnson K, Minoshima S, Bohnen NI et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med* 2013;54:476-90.
- Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol* 2012;19:1159-79.
- Edison P, Rowe CC, Rinne JO et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [¹¹C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1331-8.
- Kester MI, Boelaerts L, Bouwman FH et al. Diagnostic Impact of CSF biomarkers in a local hospital memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:491-7.
- Zhang S, Han D, Tan X et al. Diagnostic accuracy of (18) F-FDG and (11) C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Int J Clin Pract* 2012;66:185-98.
- Frederiksen KS, Hasselbalch SG, Hejl A-M et al. Added diagnostic value of (11) C-PIB-PET in memory clinic patients with uncertain diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2012;2:610-21.
- Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat Med* 2014;20:415-8.