

Selkaydinnesteen merkkitekijät Alzheimerin taudin diagnostiikassa

Anne Remes
dosentti
OYS, neurologian klinikka

Geriatripäivät 2009 - AR

Alzheimerin taudin diagnostiikka

- AT:n neuropatologiset muutokset alkavat 20-30v ennen kliinisten oireiden ilmaantumista (*Davies ym. 1988*)
- AT:n kliinisen diagnoosin osuvuus 80-90%
- Varhainen AT -diagnoosi /MCI
 - Onko tarvetta?
- Lääkehoitojen kehittyminen
 - Mahdollisimman varhainen vaikuttaminen tautiprosessiin
 - rokotteet, β -sekretaasin ja γ -sekretaasin inhibiittorit, β -levyn rikkojat

Geriatripäivät 2009 - AR

Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria

Lancet Neurol 2007;6:734-46
Dubois et al.

Geriatripäivät 2009 - AR

Todennäköinen AT Kohta - **A** ja yksi tai useampia diagnoosia tukevia löydöksiä

A. Varhainen ja merkittävä episodisen muistin häiriö

- etenevä vähintään 6 kk aikana
- objektiivinen näyttö episodisen muistin häiriöstä
- episodisen muistin häiriö voi olla joko yksin tai yhdistettynä johonkin muuhun AT:n varhaiseen kognitiiviseen muutokseen

Geriatripäivät 2009 - AR

DG tukevat piirteet

B. MRI: mediaalisen temporaalilohkon atrofia

C. Poikkeavat likvorin biomarkkerit (AB, tau, p-tau)

D. PET tutkimuksessa todetut AT:n löydökset

E. Autosomaalisen dominantin AT:n todettu geenivirhe

Alzheimerin taudin neuropatologia

Alois Alzheimerin raportti vuodelta 1907

- Seniilit plakit
 - A β
 - apolipoproteiini E, glykosaminoglykaanit, α 1-antitrypsiini, α 1-antikymptrypsiini, seerumin amyloidi, neurotrooffinen tekijä midkine
- Neurofibrillariset vyyhdit
 - solun sisäinen fosforyloitunut Tau-proteiini
 - solun kuoltua vapautuu solusta
 - ubiquitiini
- amyloidiangiopatia

Geriatripäivät 2009 - AR

Alzheimerin taudin neuropatologia

- Histopatologia heterogeeninen Alzheimerin taudin sisälläkin
- Väestötutkimuksessa 33%:lla ei-dementoituneista seniilejä plakkeja vastaten mahdollista tai varmaa Alzheimerin tautia (*Lancet 2001*)
- Alzheimer patologiaa myös muissa demensioissa (LBD, vaskulaarinen)

Geriatripäivät 2009 - AR

Alzheimerin taudin neuropatologian heijastumat diagnostiikkaa tehdessä – biomarkkerit?

Geriatripäivät 2009 - AR

Millainen on hyvä biomarkkeri?

- Sensitiivinen
- Spesifinen
- Helposti tulkittava
- Helppo toteuttaa

Geriatripäivät 2009 - AR

Alzheimerin taudin biomarkkereita

- Geneettiset markkerit
- Likvorin merkkitekijät
- Amyloidin ja aivojen metabolian isotooppikuvantaminen

Geriatripäivät 2009 - AR

Alzheimerin taudin geneettiset markkerit

- Alle 1%:ssa Alzheimerin tauti yhden geenivirheen syy
- APP
 - noin 20 erilaista mutaatiota
- Preseniliini 1 (PSEN1)
 - 140 erilaista mutaatiota
- Preseniliini 2 (PSEN2)
 - 10 mutaatiota
- APOE
 - polymorfinen glykoproteiini; apoE2, E3, E4
 - ei diagnostinen markkeri

Geriatripäivät 2009 - AR

Alzheimerin taudin biologisia markkereita

<i>Muutos</i>	<i>Markkeri</i>
Neurofibrillaari muutokset	Tau, fosfo-Tau
Amyloidi	APP, liukoiset peptidit
Kolinergiset markkerit	asetyilkolinesteraasi
Neuroni / aksonivaurio	Tau, ASAT
Synaptiset markkerit	synaptogamin, SNAP
Tulehdukselliset	CRP, α 2-makroglobuliini, interleukiinit
Glian aktivaatio	GFAP, S100 β , glutamiini syntetaasi
Oksidatiivinen vaurio	8-hydroksiguanosiini, 4-hydroksinonenal SOD

Geriatripäivät 2009 - AR

Tau proteiini

- Neuronien aksoneissa
- Heijastaa neuronien degeneraatiota kroonisessa degeneratiivisessa prosessissa
- Koholla esim. aivoinfarktin akuutissa vaiheessa
- Hyvin korkeita pitoisuuksia CJD:ssä,
- Kohtalaisia pitoisuuksia AT:ssä

Geriatripäivät 2009 - AR

Fosforyloitunut Tau

- Ei ole neurodegeneraation markkeri
- Heijastaa Tau- proteiinin fosforylaatiota → neurofibrillaarikimput
- AT:n merkkitekijä, **kohoa** AT:ssä
- Ei kohoa esim. aivoinfarktissa

Geriatripäivät 2009 - AR

$A\beta_{1-42}$

- Pilkkoutuu APP:stä β - ja γ - sekretaasien pilkkomana
- $A\beta_{1-42}$ amyloidiplakkien pääkomponentti
- **Laskee** likvorissa AT-patologian yhteydessä
- Laskee myös CLD:ssä, ALS:ssa ja MSA:ssa

Geriatripäivät 2009 - AR

Tau - sensitiivisyys ja spesifisyys

- Tietoa sensitiivisyydestä ja spesifisyydestä 36 eri tutkimuksesta AT: spesifisyys 90%, sensitiivisyys 81%
- Voi olla koholla myös vaskulaarisessa dementiassa ja FTDssä
- Ei nouse: depressio, alkoholidementia, PD, PSP

Blenow K and Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2003;605-13.

Geriatripäivät 2009 - AR

Fosforyloitunut Tau - sensitiivisyys ja spesifisyys

- 11 tutkimusta (800 AD, 370 kontrollia)
- spesifisyys 92%, sensitiivisyys 80%
- Suurtakin vaihtelua eri menetelmien välillä
- Normaali fosfo-Tau ei sulje pois AT:ta
- Fosfo-Tau ei kohoa; depressio, ALS, PD, vaskulaarinen dementia, FTD, LBD

Blennow K and Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2003;605-13.

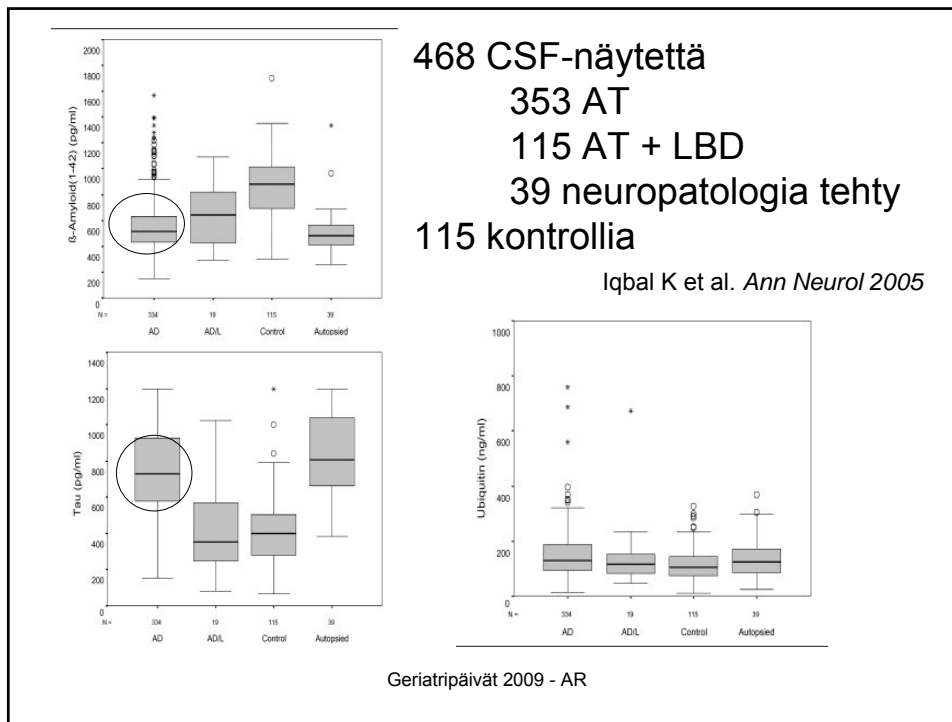
Geriatripäivät 2009 - AR

A β ₁₋₄₂ - sensitiivisyys ja spesifisyys

- 13 tutkimusta (600 AT, 450 kontrollia)
- Spesifisyys 90%, sensitiivisyys 86%
- Erotteleeko AT:n muista demensioista?
 - kohtalaisen vähän tutkimustietoa
- Ei laske; PD, PSP
- Voi laskea; LBD, FTD, vaskulaariset demensiat

Blennow K and Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2003;605-13.

Geriatripäivät 2009 - AR





CSF markkerien käyttö Suomessa

- <http://www.uku.fi/ktk/bru/tuotteet.htm>
- A β 1-42, Tau, fosforyloitunut-Tau
- Kaupallinen ELISA- menetelmä (Innotest)
- Hinta:
 - yksittäinen merkkitekijä 134,50 €
 - kaksi merkkitekijää 218,10 €
 - kolme merkkitekijää 322,35 €

Geriatripäivät 2009 - AR

  Alzheimerin taudin diagnostiset merkkiaineet	
Kliininen tutkimuskeskus Aivotutkimusyksikkö	
TUTKIMUSPYYNTÖ	
Henkilötiedot	Potilaan nimi _____ Henkilötunnus _____
Ehdotet- näytteen- otto- menet- elmä (mukaan- lukien):	<input type="checkbox"/> Tutkittavalla epäily taudista <input type="checkbox"/> Tutkittavalla on MCJ <input type="checkbox"/> Lisätesti (esim. sukunimi, oireiden kesto) <input type="checkbox"/> Tartuntavaarallinen näyte
Pyyntö- tutkimus	<input type="checkbox"/> 4809 Li-FosTau (Fosfo-Tau -proteiinin tutkimus, näytemäärä 500 µl) <input type="checkbox"/> 4810 Li-Tau (Tau -proteiinin tutkimus, näytemäärä 500 µl) <input type="checkbox"/> 4811 Li-BAm42 (A beta42 -proteiinin tutkimus, näytemäärä 500 µl) <input type="checkbox"/> Kombinaatio: 4809 Li-FosTau ja 4811 Li-BAm42 (näytemäärä 1 ml) <input type="checkbox"/> Kombinaatio: 4810 Li-Tau ja 4811 Li-BAm42 (näytemäärä 1 ml) <input type="checkbox"/> Kombinaatio: 4809 Li-FosTau, 4810 Li-Tau ja 4811 Li-BAm42 (näytemäärä 1 ml)
Tutkimusta pyydyttävän henkilön nimi, vastaan- otto- osoite	Tutkimusta pyydyttävän henkilön nimi _____ Vastausosoite _____ Laskutusosoite (jos eri kuin vastausosoite) _____
Näytteen toimitamista koskevat ohjeet	<ul style="list-style-type: none"> Näytteeksi selkäreunasta Näyte esitellään 3000 - 4000 x g 10 min, mahdollisten solujen poistamiseksi ja siirretään polypropyleeniputkeen (500 mikrolitaa / kukin proteiini) (esimerkiksi Sarstedt PP putki) Näyteputken päälle henkilön nimi, sy-tunnus, näytteenottopäivämäärä, koodimerkki ALZ Näyte postitetaan mahdollisimman pian, samana päivänä / viimeistään seuraavana päivänä, EI PERILÄNTÄISIN Näytettä voi säilyttää jääkaapissa ja lähettää huoneenlämmössä Näytteen voi tarvittaessa pakastaa (-20°C), mikäli lähetys viivästyy näyte lähetetään pakastettuna Tutkimuspyyntölomaketta voi tulostaa lisää osoitteesta: http://www.uku.fi/brutuotteet.htm Näytteitä analysoidaan 1-2 kertaa kuukaudessa näytemäärän mukaan eli vastaus näytteestä viimeistään kuukauden kuluessa näytteen saapumisesta laboratorioon.
Näytteen postit- usosoite	Kuopion yliopisto Kliininen tutkimuskeskus Aivotutkimusyksikkö Proteini-laboratorio Mediatekniikka PL 1627 70211 Kuopio
Lähettävä näytteen- otosta antava	Laboratorionhoitaja(t): Marjo Laitinen, 017 163 527, 017 163 545, marjo.laitinen@uku.fi Seija Hyytiäinen, 040 538 9046, seija.hyytiainen@uku.fi Tutkija(t): Tuula Pietilä, 017 173 029, tuula.pietila@uku.fi

  Alzheimerin taudin diagnostiset merkkiaineet - De diagnostiska spårsubstanserna för Alzheimers sjukdom			
Kliininen tutkimuskeskus Aivotutkimusyksikkö			
LAUSUNTO TUTKIMUSTULOKSISTA / UTLÅTANDE OM RESULTATEN AV UNDERSÖKNINGEN			
Potilaan nimi ja henkilötunnus / Patientens namn och personbeteckning: _____			
Lähettävä lääkäri ja yksikkö / Remitterande läkare och enhet: <u>Anne Remes</u>			
Vastausosoite / Svarsadress: <u>OYS / Neurologian polk. PL 25 40029 OYS</u>			
Näytekoodi (sisälseen käyttöön): <u>NO 210</u>			
Näytteen saapumispäivämäärä / Provetts ankomstdatum: <u>11.11.2005</u>			
Näytteen analysointipäivämäärä / Provetts analyseringsdatum: <u>24.11.05 FosTau, 28.11.05 BAm42.</u>			
Selkäreunasteen / Ryggmärgsvätskans:			
4809 Li-FosTau: <u>73</u> pg/ml	Normaal / Normal <input type="checkbox"/>	Koholla / Förhöjt <input checked="" type="checkbox"/>	Raja-arvo / Gränsvärde 70 pg/ml
4810 Li-Tau: <u>—</u> pg/ml	Normaal / Normal <input type="checkbox"/>	Koholla / Förhöjt <input type="checkbox"/>	Raja-arvo / Gränsvärde 400 pg/ml
4811 Li-BAm42: <u>375</u> pg/ml	Normaal / Normal <input type="checkbox"/>	Alentunut / Lågt <input checked="" type="checkbox"/>	Raja-arvo / Gränsvärde 450 pg/ml
Arvio tuloksesta / Värdering av resultatet:			
<input type="checkbox"/> Normaalikyps / Normalfynd			
<input type="checkbox"/> Viittaa hermostovaurioon (koholla oleva Tau tai matala Aβ42) / Tyder på skada i nervsystemet (förhöjt Tau eller lågt Aβ42)			
<input checked="" type="checkbox"/> Tukoo epäilyä demenstovasta sairaudesta (koholla oleva Tau ja matala Aβ42) / Stöder misstanken om demenssjukdom (förhöjt Tau och lågt Aβ42)			
Kommentit / kommentarer: _____			
Lausunnonantaja / Utlåtnad gavs av: <u>Seppo Heikkinen 23.11.2005</u> <u>SE100 HEIKKINEN, FT</u>			

Merkkitekijät kliinisessä käytössä

- AT- diagnoosin ei tulisi perustua poissulku tutkimuksiin
- Likvorin merkkitekijät tuovat mahdollisesti lisäinformaatiota
- Poikkeavat merkkitekijät tukevat Alzheimerin taudin diagnoosia, normaalit eivät poissulje sitä
- Ei muutoksia depressiossa
- Erotusdiagnostiikka otsalohkodementia / AT
- Kuinka varhainen AT-diagnoosi on tarpeen?
 - nykyään / tulevaisuudessa

Geriatripäivät 2009 - AR

Kirjallisuutta

1. Blennow K and Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2003;605-13.
2. Frey H, Mattila KM, Korolainen MA, Pirttilä T. Problems associated with biological markers of Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2005;12:1501-1510.
3. Iqbal K, Flory M, Khatoon S ym. Subgroups of Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid molecular markers. *Ann Neurol* 2005;58:748-757.
4. Herukka SK, Hallikainen M, Soininen H, Pirttilä T. CSF A β and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment. *Neurology* 2005;64:1294-1297.
5. Herukka SK, Helisalmi S, Hallikainen M ym. CSF Abeta42, Tau and phosphorylated Tau, APOE epsilon4 allele and MCI type in progressive MCI. *Neurobiol Aging* 2007;28:501-14.

Geriatripäivät 2009 - AR