

Csv-Alzheimermarkörer

Ingående analyser:

- Csv-Amyloid beta 40, NPU29637
- Csv-Amyloid beta 42, NPU29636
- Csv-Fosforylerat tau 181 (pTau181), NPU60905
- Csv-Tau protein (totalt tau), NPU22271

Beräknade kvoter:

- Csv-Amyloid beta 42/40 (Csv-Amyloid b 42/40), NPU29638
- Csv-Amyloid b42/pTau, NPU62312

Bakgrund, indikation och tolkning

Alzheimers sjukdom är den vanligaste typen av demens. Det är en neurodegenerativ sjukdom som histologiskt karaktäriseras av en ackumulation av extracellulära amyloidplack och intracellulära neurofibrillära nystan (tangles) i de kortikala och limbiska hjärnregionerna. Huvudkomponenten i amyloidplacken är Amyloid beta 42 (A β 42) och i tangles hyperfosforylerat tau (pTau). Kombinationen av sänkt A β 42 samt förhöjda halter av pTau och Tau protein (totalt Tau) i likvor är typisk vid alzheimerpatologi [1-7].

Amyloid beta (A β)

A β är en klyvningsprodukt av amyloidprekursorproteinet (APP), ett membranprotein som återfinns i nervceller och oligodendrocyter men även ses i flera andra celltyper. APP kan metaboliseras på olika sätt och med olika enzymer. Den s.k. amyloidogena vägen innebär att APP klyvs av enzymerna beta-sekretas och gamma-sekretas. Det leder till att A β -peptider av olika längd (36-43 aminosyror) bildas. I likvor dominerar formen med 40 aminosyror (A β 40) som utgör ca 90 % av peptiderna och en mindre del, ca 10 %, utgörs av formen med 42 aminosyror (A β 42) [1-3,6]. Vid Alzheimers sjukdom aggregerar en andel av A β 42 och bildar plack istället för att utsöndras till likvor. Det anses vara bakgrunden till att sjukdomen är

kopplad till sänkta nivåer av A β 42. Ännu mer specifik blir markören om man relaterar den till A β 40-nivån som ett mått på den totala A β -produktionen. Detta beror bl. a. på att det finns tillstånd som minskar klyvningen av APP (ex. neuroinflammatoriska och infektiösa CNS-sjukdomar samt normaltryckshydrocefalus) vilket också ger sänkta A β 42-värden, men eftersom A β 40 sjunker parallellt i dessa fall korregerar kvoten A β 42/40 för det [6].

Samstämmigheten mellan lågt A β 42 och amyloid-PET för att påvisa hjärnamyloidos är hög. Kvoten A β 42/A β 40 kan ännu mer exakt än A β 42 ensamt skilja mellan amyloid-PET positiva och amyloid-PET negativa individer [7-9].

Många studier har visat att nivån i likvor av A β 42 hos patienter med Alzheimers sjukdom är ca 50 % av nivån hos åldersmatchade friska personer [10]. Minskningen ses mycket tidigt i sjukdomsförloppet och lågt A β 42 (och låg A β 42/40-kvot) ses redan hos patienter med lindrig kognitiv funktionsnedsättning (MCI) som har prodromal Alzheimer och som under de följande åren har stor risk att progrediera kliniskt till Alzheimers sjukdom med demens [11,12].

pTau181 (fosforylerat tau)

Tau är ett protein som binds till mikrotubuli i neuronala axon. Det främjar hopsättning och stabilitet hos mikrotubuli. Det är särskilt förekommande i kortikala, icke myeliniserade axoner [6].

Det finns sex olika isoformer av tau beroende på vilka exoner av taugen som uttrycks. På flera aminosyror i tau kan dessutom en fosfatgrupp kopplas på, varför tau kan vara fosforylerat i olika grad. Hyperfosforylering är något som sker vid Alzheimers sjukdom och analysen Csv-pTau181 bestämmer nivån av tau som är fosforylerad vid treonin 181 [4,6].

Fosforylerat tau (pTau) har en sämre förmåga att binda till mikrotubuli i nervcellernas axoner, varvid axonerna får en nedsatt stabilitet vilket påverkar nervcellernas funktion. pTau har även en tendens att aggregera till så kallad paired helical filaments (PHF), vilka sedan bildar de större proteinaggregat som bygger upp de intracellulära neurofibrillära tangles som är typiska för Alzheimers sjukdom [4,6].

En måttligt-kraftigt ökad nivå av pTau181 ses vid Alzheimers sjukdom. Ökningen ses mycket tidigt i sjukdomsförloppet hos patienter med lindrig kognitiv funktionsnedsättning (innan klinisk demens föreligger). Normala nivåer ses vid flera viktiga differentialdiagnoser som normalt åldrande, depression och olika kroniska neurologiska sjukdomar (se nedan under tolkning) [4,6,7].

Csv-Amyloid b42/pTau (en beräknad kvot av Aβ42/pTau181)

Sänkta värden för Aβ42 och förhöjda värden av pTau(181) ses vid Alzheimers sjukdom och kvoten Aβ42/pTau är ett mer specifikt och robust test för alzheimerpatologi än Aβ42 och pTau var för sig. Liksom Aβ42/40 blir Aβ42/pTau avvikande tidigt i förloppet och visar god överensstämmelse med amyloid-PET [7,11,12].

Csv-Tau protein (totalt-tau)

Som nämns ovan finns sex olika isoformer av tau. Analysen Csv-Tau protein bestämmer nivån av totalt tau och använder sig av monoklonala antikroppar som reagerar med alla isoformer av tau och är oberoende av fosforyleringsgrad.

Vid Alzheimers sjukdom ligger medelvärdet av Tau protein ca 2,5 ggr högre än hos friska i samma ålder [10]. Även vid andra sjukdomar med axonalt sönderfall/degeneration ses stegrat Tau protein. Vid akut stroke ses en övergående ökning som korrelerar med infarktens storlek [13]. De högsta nivåerna ses vid Creutzfeldt-Jakobs sjukdom där man har en mycket snabb förlöpande kortikal degeneration [5,14].

Indikation

Alzheimermarkörerna är ett hjälpmedel för att underlätta diagnos av patienter med kognitiv försämring som utreds för Alzheimers sjukdom och andra orsaker till kognitiv försämring [2-5].

Tolkning

En samlad tolkning bör göras av markörerna, och de bör värderas i relation till det kliniska sammanhanget. Angivna gränsvärden för att påvisa alzheimerpatologi är huvudsakligen framtagna på individer som är 50 år och äldre. Ju äldre patienten är, desto mer sannolikt med fler än en etiologi till de kognitiva symptomen.

Ett värde i närheten av gränsvärdet är behäftat med större osäkerhet, emedan ett kraftigt avvikande värde med större säkerhet talar för alzheimerpatologi.

Typisk bild vid alzheimerpatologi är:

Sänkta nivåer av kvoterna Amyloid b 42/40 och Amyloid b42/pTau
Förhöjd nivå av pTau181

- Csv-Amyloid beta 42 (Aβ42)
- Csv-Amyloid b 42/40 (Aβ42/40)
- Csv-Amyloid b42/pTau (Aβ42/pTau)

Kvoterna är mer robusta och specifika samt ger en bättre samstämmighet med amyloid-PET än de ingående markörerna var för sig.

Måttligt-kraftigt sänkt nivå av A β 42, A β 42/40 och A β 42/pTau är typiskt vid Alzheimers sjukdom och ses tidigt i förloppet.

Sänkt nivå av A β 42 och A β 42/40 ses även hos ungefär hälften av alla patienter med Lewykroppsdemens och indikerar då samtidig alzheimerpatologi.

Lätt sänkt nivå av A β 42 kan ses vid vaskulär demens och frontotemporal demens.

- *pTau181 (fosforylerat tau)*

En måttligt-kraftigt ökad nivå av pTau181 ses tidigt i förloppet vid Alzheimers sjukdom.

Även om stegrad nivå av pTau är relativt specifik för alzheimerpatologi så bör man notera att stegrad pTau och normal A β 42/40-kvot inte talar för Alzheimers sjukdom [15].

Lätt till måttlig stegring av pTau181 kan ses vid Creutzfeldt–Jakobs sjukdom.

Normala nivåer av pTau181 ses t.ex. vid normalt åldrande, depression, progressiv supranukleär paralis, Parkinsons sjukdom, akut stroke, neuroborrelios, vaskulär demens, alkoholdemens, frontotemporal demens och Lewykroppsdemens.

- *Tau-protein (totalt tau)*

Markör för axonalt sönderfall/degeneration kortikalt. Förhöjda nivåer ses bl. a. vid Alzheimers sjukdom, stroke (temporär ökning i relation till storleken av infarkten) och Creutzfeldt-Jakobs sjukdom.

- *Tillstånd med normala nivåer av ovanstående markörer*

Normalt åldrande, depression, alkoholdemens och Parkinsons sjukdom [16].

Csv-markör	Värden hos kognitivt normala och friska individer (10–90 percentilerna), n=121 [2-5]	Talar emot förekomst av alzheimerpatologi [17]
Amyloid beta 42	725–1777 ng/L	anges ej
Amyloid beta 40	7755–16715 ng/L	anges ej
Amyloid b 42/40	0,068–0,115	>0,072
Amyloid b42/pTau	anges ej av metodleverantör	>15,1 [4]
pTau181	21,5–59,0 ng/L	<50,1 ng/L
Tau-protein	146–410 ng/L	<409 ng/L

Metodik/mätprincip

Metoden är en 2-steps immunanalys med monoklonala antikroppar i båda stegen. I analysen används ALP (enzym) och AMPPD (substrat).

Reaktionen mellan dessa molekyler ger upphov till luminiscens-signal som uppmäts.

Referenslitteratur

1. Hampel H, et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. Mol Psychiatry. 2021;26(10):5481-55032.
2. Produktblad Lumipulse β -Amyloid 1-42, 27Z04TSV – B31623v4, Key-Code: FRI59035, Jun 2019 (ver. 4).
3. Produktblad Lumipulse β -Amyloid 1-40, 24Y02TSV – B32589v1, Key-Code: FRI63432, Mars 2019 (ver. 2).
4. Produktblad Lumipulse pTau181, 25D03TSV-B33768v0, Key-Code: FRI17191, April 2022 (ver. 1).
5. Produktblad Lumipulse Total Tau, 26B04TSV – B33840v0, Key-Code: FRI76223, Jun 2022 (ver. 1).
6. Theodorsson och Berggren Söderlund, red. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. Lund: Studentlitteratur 2018, 10:e upplagan sid 608-610.

7. Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med.* 2021;27(6):954-963.
8. Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, et al. CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(3):154-165.
9. Hansson O, et al. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):34.
10. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016;15(7).
11. Hansson O, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study *Lancet Neurol.* 2006;5(3):228-234.
12. Hansson O, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimers Dement.* 2018;14(11):1470-1481.
13. N, Davidsson P et al. Transient increase in total tau but not phosphotau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett.* 2001;297:187-90.
14. Blennow K et al. Diagnostic value of 14-3-3beta immunoblot and T-tau/P-tau ratio in clinically suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Mol Med* 2005;16:1147-9.
15. Karlsson L, et al. Cerebrospinal fluid reference proteins increase accuracy and interpretability of biomarkers for brain diseases. *Nat Commun.* 2024;15(1):3676.
16. Zetterberg H, et al. Markörer likvor och blod vid minnessjukdomar. *Lakartidningen.* 2009;106(20):1386-1389.
17. Gobom J et al. Validation of the LUMIPULSE automated immunoassay for the measurement of core AD biomarkers in cerebrospinal fluid. *Clin Chem Lab Med.* 2021;60(2):207-219.