

CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings

Toni Seppälä¹, Ossi Nerg², Anne M. Koivisto^{1,2}, Jaana Rummukainen³, Lakshman Puli⁴, Henrik Zetterberg⁵, Otto T. Pyykkö⁶, Seppo Helisalmi¹, Irina Alafuzoff^{1,7}, Mikko Hiltunen¹, Juha E. Jääskeläinen^{6,8}, Jaakko Rinne⁶, Hilikka Soininen^{1,4}, Ville Leinonen⁶, Sanna-Kaisa Herukka^{1,4}

Neurology, julkaistu verkossa 18.4.2012

DUODECIM-
TEEMA 2010–12



Kliininen tutkimus

Alzheimerin taudissa likvorin merkkiaineet korreloivat aivojen kudoksetelöydösten kanssa

Alzheimerin taudille tyypilliset patologiset muutokset, kuten amyloidiplakin ja liiallisesti fosforyloituneen tau-proteiinin kertyminen aivoihin, heijastuvat aivo-selkäydinnesteeseen beeta-amyloidi 42:n sekä tau- ja p-tau-proteiinien pitoisuuksien muutoksena. Nyt tehty havainto aivokudosnäytteen patologisten muutosten ja merkkiaineiden yhteydestä vahvistaa aivo-selkäydinnesteen merkitystä Alzheimerin taudin patogeneesin kuvaajana.

Alzheimerin taudin patologisten muutosten tiedetään alkavan jo vuosia ennen ensimmäisten kliinisten oireiden ilmenemistä. Nykäsityksen mukaan tauti tulisikin diagnosoida mahdollisimman varhain, jotta myös hoito voidaan aloittaa ajoissa.

Alzheimerin taudin keskeiset aivomuutokset liittyvät kahden proteiinin eli beeta-amyloidi 42:n (A β 42) ja liiallisesti fosforyloituneen tau-proteiinin poikkeavaan kertymiseen. Kyseisiä proteiineja esiintyy myös liukoosena aivo-selkäydinnesteessä.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli verrata aivokuorinäytteissä havaittuja Alzheimerin taudille tyypillisiä patologisia muutoksia aivo-selkäydinnesteen merkkiaineiden muutoksiin.

Tutkimuksessa hyödynnettiin Kuopion yliopistollisen sairaalan neurokirurgian klinikassa 1990-luvun alusta lähtien osana normaalipaineisen hydrokefalian diagnostiikkaa kerättyä aineistoa. Merkittävällä osalla normaalipaineista hydrokefaliaa sairastavista on myös Alzheimerin tauti tai muu dementoiva aivosairaus.

Tutkimuksessa 182:lta oirekuvan perusteella normaalipaineisesta hydrokefaliasta kärsivältä potilaalta otettiin aivokammion paineen seurannan yhteydessä pieni kudoksetelöyte aivokuoresta. Lisäksi potilaiden aivokammion ja selkäytimen likvorinäytteistä määritettiin

A β 42:n sekä tau- ja p-tau-proteiinin pitoisuudet. Noin kaksi vuotta kestäneen seurannan aikana 51 potilaalla todettiin Alzheimerin tauti.

Tutkimuksen keskeisenä löydöksenä oli, että aivokuoren amyloidiplakkirasisituksen lisääntyessä likvorin A β 42-pitoisuus väheni. Liiallisesti fosforyloituneen tau-proteiinin kertyminen aivokuoreen puolestaan korreloi aivo-selkäydinnesteen A β 42-pitoisuuden vähenemisen ja p-tau 181 -pitoisuuden lisääntymisen kanssa. Kokonaisuudessaan A β 42-pitoisuuden todettiin olevan suurempi selkäytimen kuin aivokammion likvorissa.

Likvorin pienimmät A β 42-pitoisuudet ja suurimmat tau-proteiini- ja p-tau 181 -pitoisuudet havaittiin niillä potilailla, joiden aivokuorinäytteistä löytyi niin amyloidiplakkeja kuin liiallisesti fosforyloituneen tau-proteiinin kertymiä. Kyseisten patologisten muutosten samanaikainen esiintyminen ennusti vahvimmin Alzheimerin taudin kehittymistä.

Tutkimuksessa 152 potilaan apolipoproteiini E -status tiedettiin ja ApoE4:n todettiin yhdessä iän kanssa ennustavan amyloidiplakkien esiintymistä.

Tutkimuksen tulokset ovat merkittävät, sillä ne auttavat osaltaan ymmärtämään varhaisen Alzheimerin taudin kehittymistä ja vahvistavat edelleen aivo-selkäydinnesteen merkkitekijöiden roolia Alzheimerin taudin patogeneesin kuvaajana. ■

¹Neurologian klinikka, Itä-Suomen yliopisto; ²NeuroCenter, neurologia, Kuopion yliopistollinen sairaala; ³Patologian laitos, KYS; ⁴Kliinisen lääketieteen yksikkö ja neurobiologian osasto, A.I. Virtanen instituutti, Itä-Suomen yliopisto; ⁵Department of Psychiatry and Neurochemistry, The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden; ⁶NeuroCenter, neurokirurgia, Kuopion yliopistollinen sairaala; ⁷Department of Immunology, Genetics and Pathology, Rudbeck Laboratory, Uppsala University and Department of Pathology and Cytology, Uppsala University Hospital, Sweden; ⁸Neurokirurgian klinikka, Itä-Suomen yliopisto