UPPSALA
UNIVERSITET

Demens, vad vet vi just nu?

Om mekanismer och tidig diagnostik vid Alzheimers sjukdom

Lena Kilander
docent, överläkare
Inst för folkhälso- och vårdvetenskap/Geriatrik
Uppsala universitet

Repetition:

Syndromet ”demens” betyder fortfarande…

- En bestående (>6 månader)…
- ...försämring av minne + annan kognitiv funktion
- …som är så uttalad att den innebär en signifikant försämring jämfört med tidigare nivå och ger problem i det dagliga livet (dvs påverkar ADL)

MCI (Mild cognitive impairment): Påverkar ej ADL

Vanligt även med störning av icke-kognitiva funktioner:
Vilja, lust, stämningsläge, irritationströskel, social förmåga mfl (BPSD)

Alzheimers sjukdom (AD) orsakar 60-65% av 150.000 fall i Sverige
Beräknad kostnad: 50 miljarder kr/år (ett år demensbo = 500.000 SEK)

Tidiga symtom?

Ann-Marie, 71, pensionerad geriatriker, bor ensam.
Hon brukar ringa flera gånger om dagen
till barnen och upprepa samma sak.
Ibland anklagar hon dem för att
stjäla hennes saker.

Distriktssköterskan larmar då
Ann-Marie inte alls har koll på
alla sina läkemedel.
Ann-Marie själv mår alldeles
utmärkt, säger hon.
MMT 26 p. CT hjärna u.a.

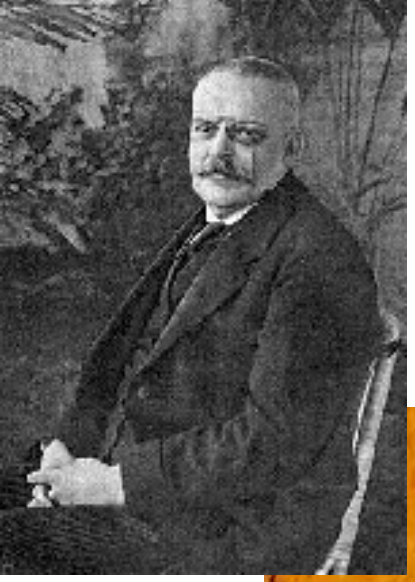
Tidiga symtom?

Bertil, 67 år, fd metallarbetare.
Har slutat vara aktiv i bandyklubbens ungdomssektion.
Hemma sitter han mest och tittar på Eurosport.
Han är inte så prydlig längre, säger hustrun. MMT 26 p. CT hjärna u.a.

Tidiga symtom?

Carl, 72, är fd börsmäklare.
Han har blivit väldigt retlig och hamnar ofta i gräl med sin fru när han inte kommer ihåg saker. Då sätter han sig ilsket i bilen och kör till golfbanan.

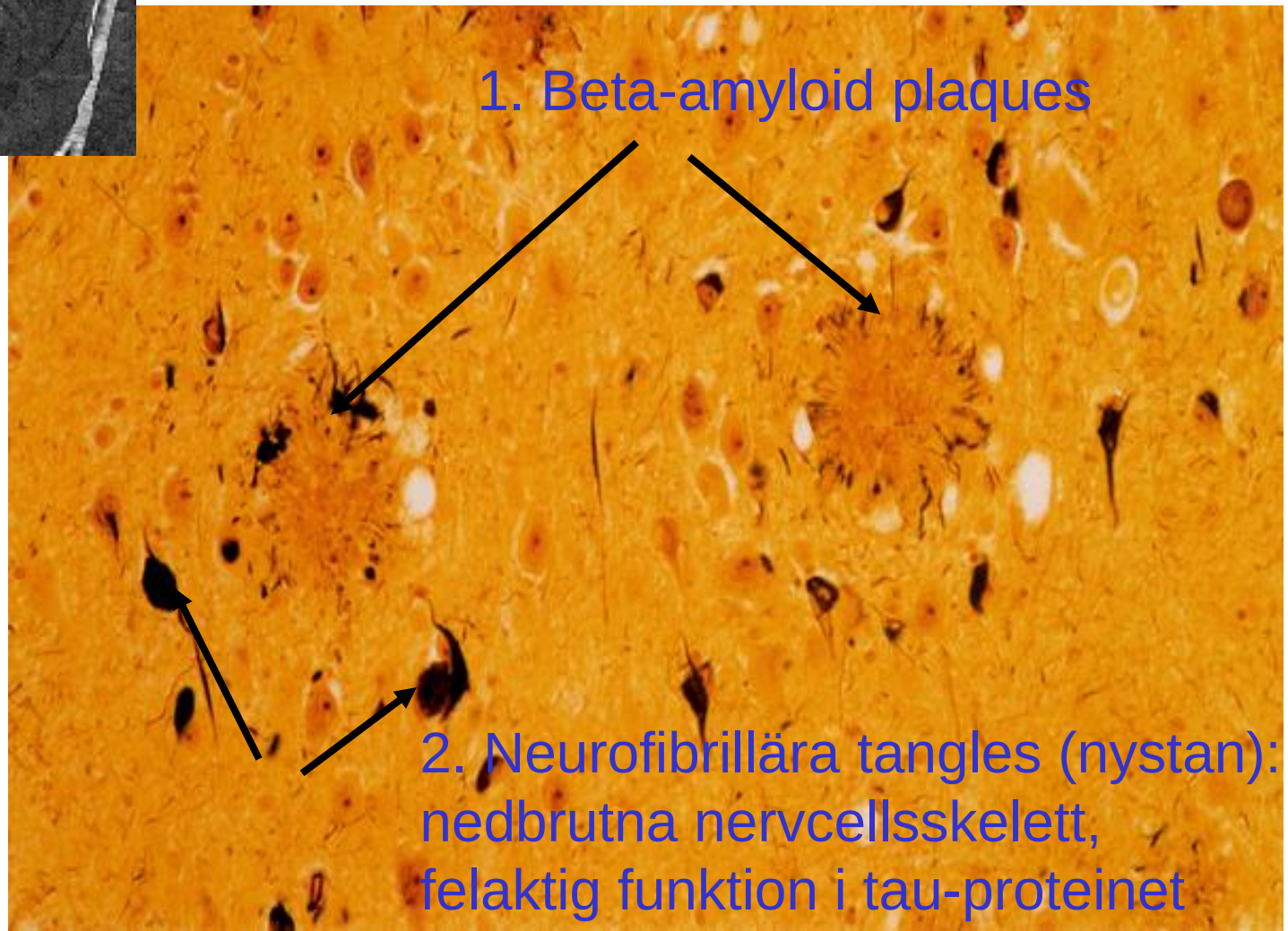
Carl söker läkare för livsleda.
Han säger retoriskt att minnet inte är det bästa men förnekar problem. MMT 26 p, CT hjärna u.a.

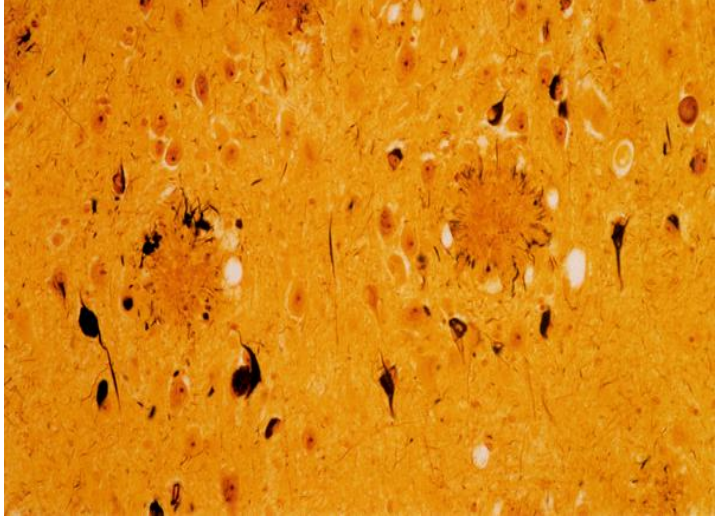


Vad dr Alzheimer såg i mikroskopet 1906:

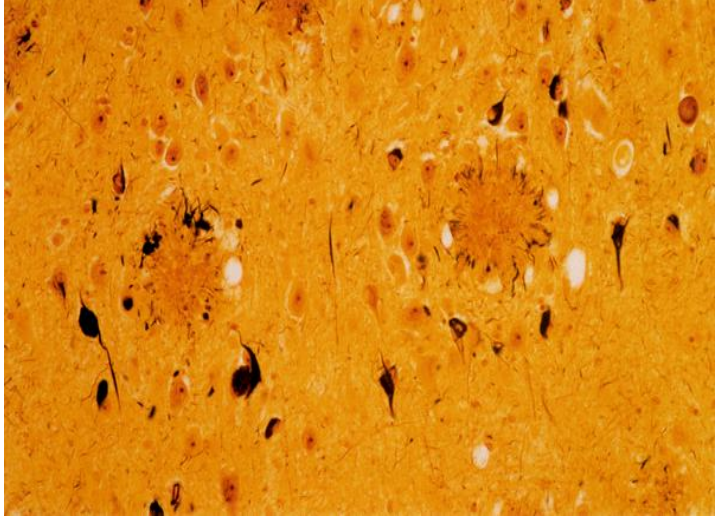
”Einen eigenartigen, schwere Erkrankungsprozess der Hirnrinde”

- Vad har vi lärt oss sedan dess?





1970: Alzheimer: inte bara sällsynt sjukdom med debut före 65 år utan den vanligaste orsaken till demens
1984: Plaquen innehåller beta-amyloid
1987: Beta-amyloid bildas från prekursorn APP, krom 21
1990: Jämn kamp mellan baptister och tauister!
1991: Mutation på APP-genen ger familjär AD
1992: Amyloid-kaskad-hypotesen
1993: Apolipoprotein e4 är den viktigaste genetiska faktorn



”Presenile dementia and Alzheimer’s disease in mongolism.”
(Olson & Shaw, Brain -69)

1970: Alzheimer: inte bara sällsynt sjukdom med debut före 65 år utan den vanligaste orsaken till demens
1984: Plaquen innehåller beta-amyloid
1987: Beta-amyloid bildas från prekursorn APP, krom 21
1990: Jämn kamp mellan baptister och tauister!
1991: Mutation på APP-genen ger familjär AD
1992: Amyloid-kaskad-hypotesen
1993: Apolipoprotein e4 är den viktigaste genetiska faktorn

Beta-amyloid (Aβ42) bildas genom “felaktig” nedbrytning av Amyloid Prekursor Proteinet (APP), kodas av gen på krom 21.

Trisomi 21: 3 uppsättningar av APP-genen

→ ökade nivåer av Aβ → → amyloid-inlagring → Alzheimer

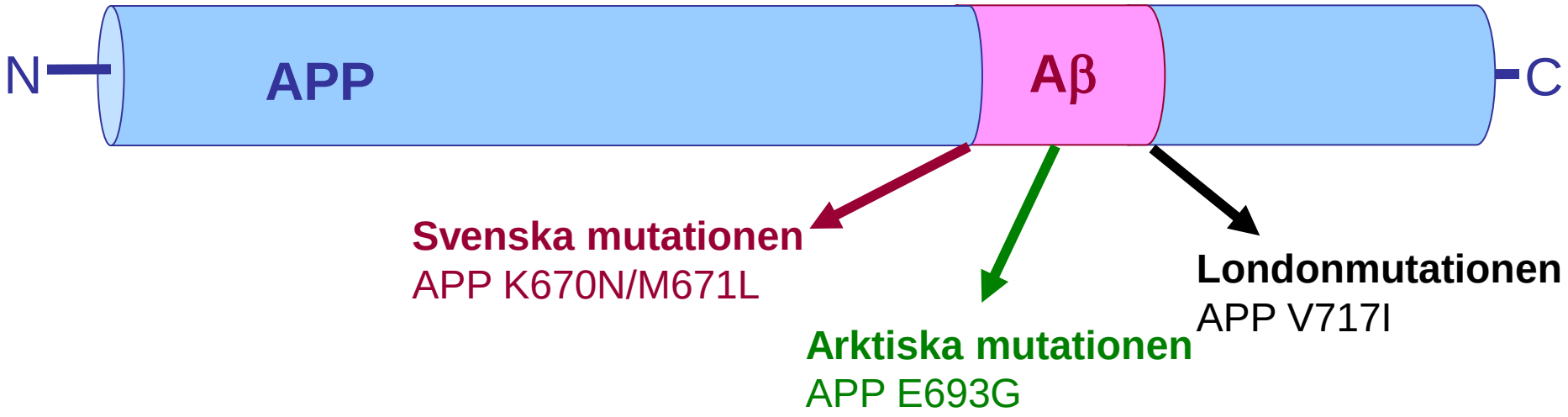
Amyloidogenic pathway:
β- och γ-sekretas-klyvning
i stället för α-sekretas

Kända AD-mutationer: APP, Presenilin 1, Presenilin 2

Mutationer på APP (amyloid prekursor protein):

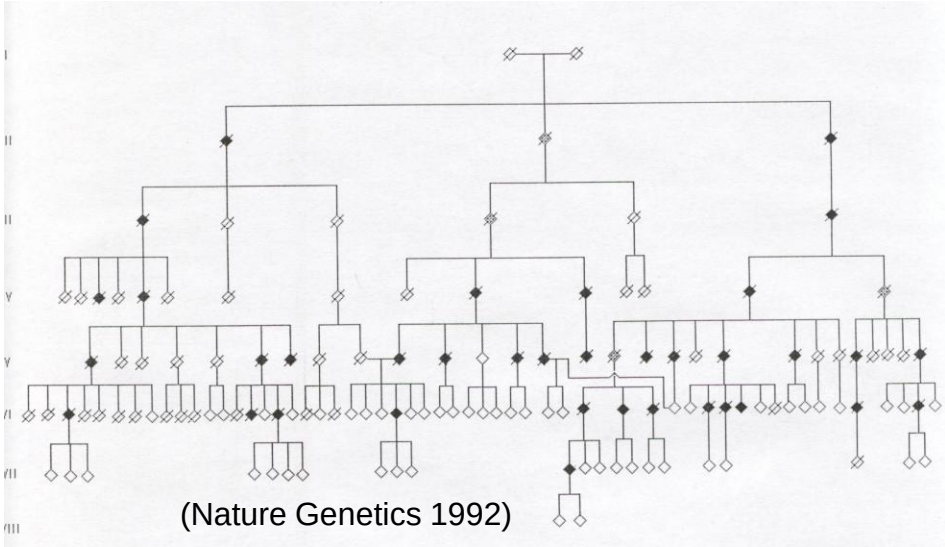
→ Ökade nivåer av Aβ

→ Ändrade egenskaper för Aβ



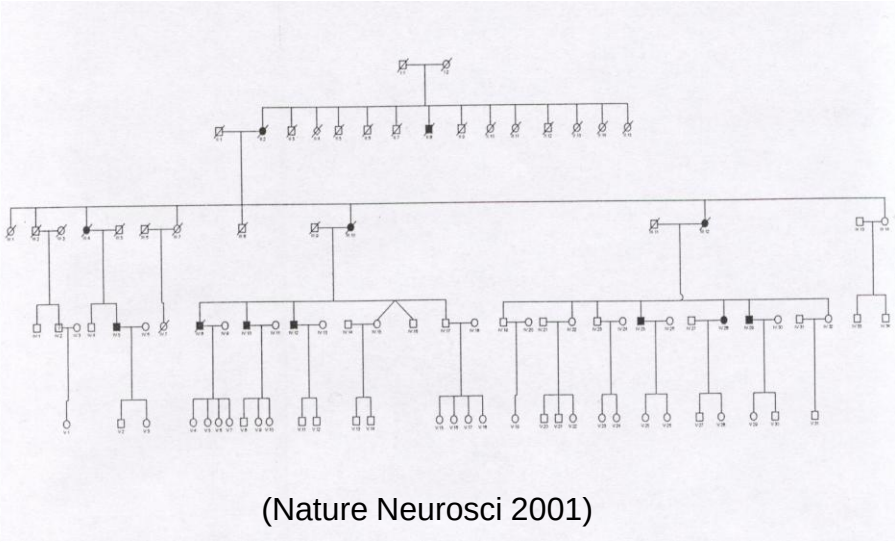
Forskning på sällsynta former har givit kunskap även om ”vanlig Alzheimer”:

Svenska mutationsfamiljen:



(Nature Genetics 1992)

Arktiska mutationsfamiljen:



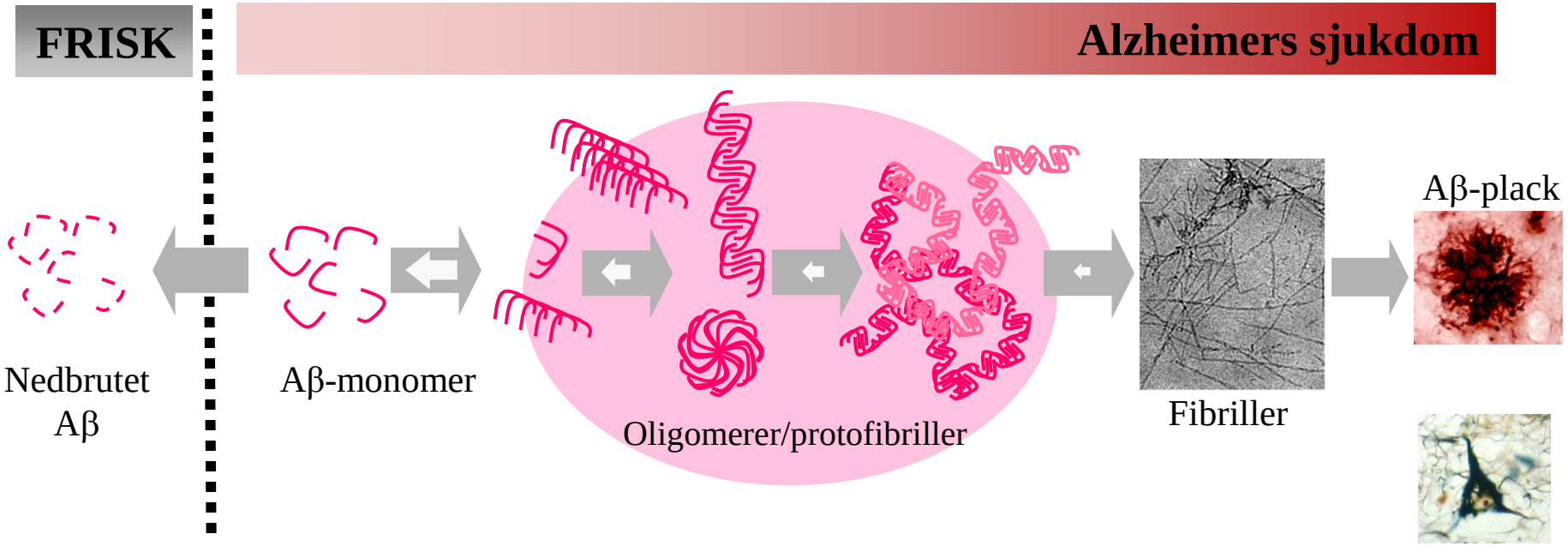
(Nature Neurosci 2001)

1. För mycket Aβ leder till AD

2. Ihopkopplade Aβ-molekyler (protofibriller) leder till AD

.

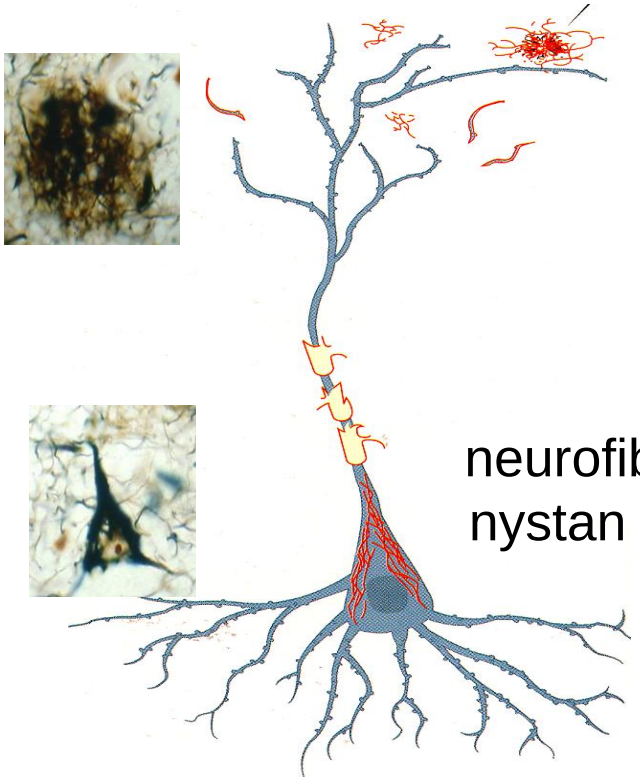
Det är inte plaquen utan oligomerer/protofibriller av β-amyloid som är giftiga och startar neurondöden



Tangles
Förvridna nervändar
Inflammation
Nervcellsdöd

Plaques kanske rentav en försvarsmekanism??
Och ingen koppling antal plaques med demensgrad,
däremot tydlig association tangles - ” -

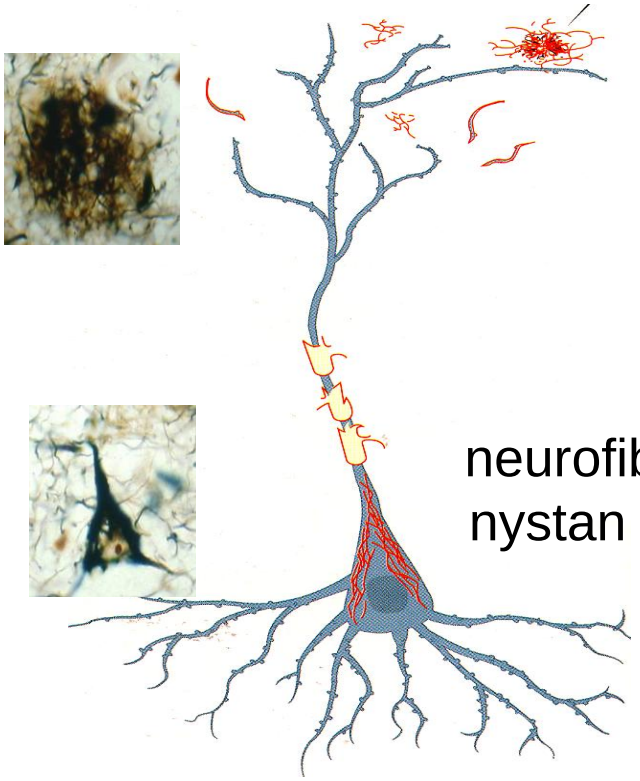
Alzheimer och andra neurodegenerativa sjukdomar orsakas av störd proteinkonformation*



AD

*=proteinerna är felaktigt veckade

Alzheimer och andra neurodegenerativa sjukdomar orsakas av störd proteinkonformation*

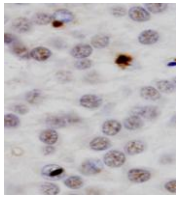


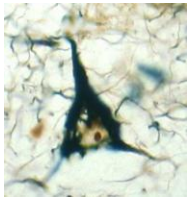
β-amyloid plaques

neurofibrillära nystan (p-tau)

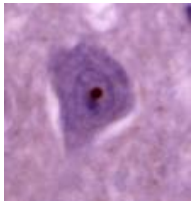
AD

α-synuclein
DLB, PD

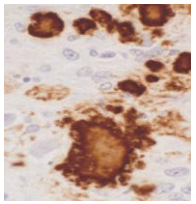




TDP-43, tau mfl
FTD



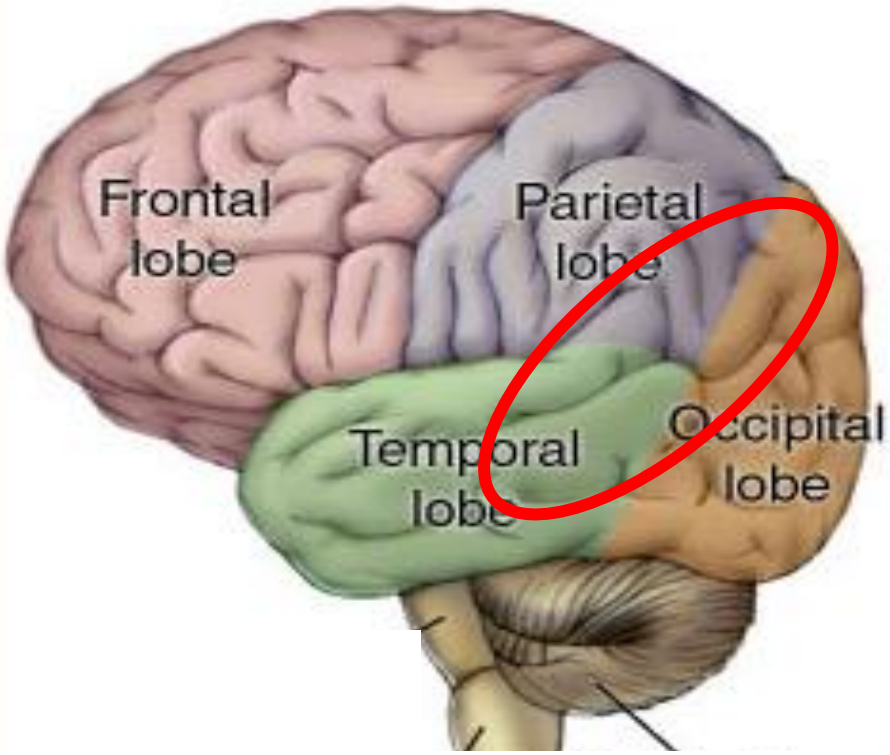
huntingtin
HD

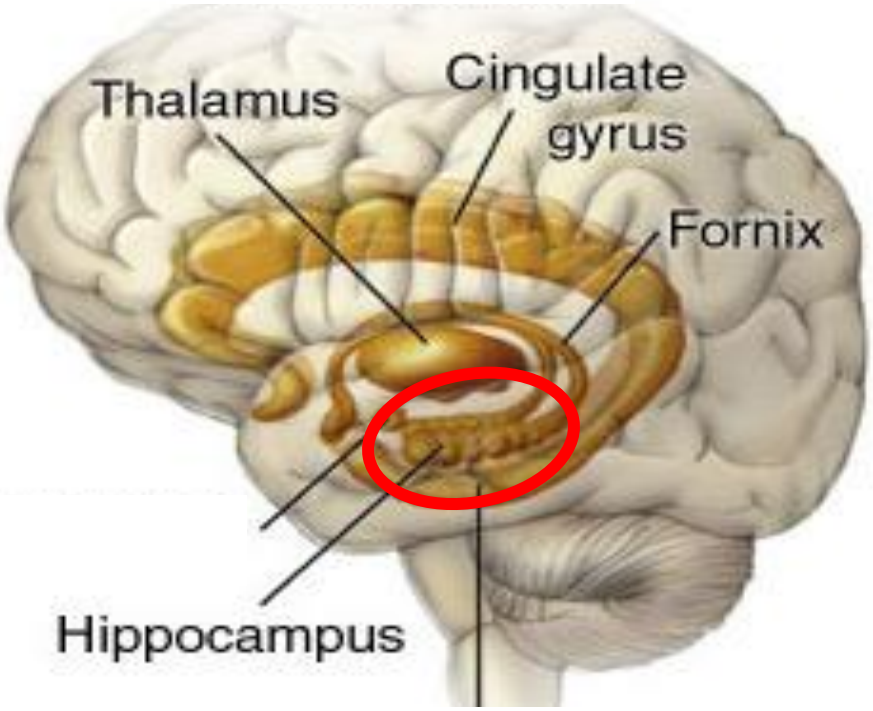


prionprotein
CJD

*=proteinerna är felaktigt veckade

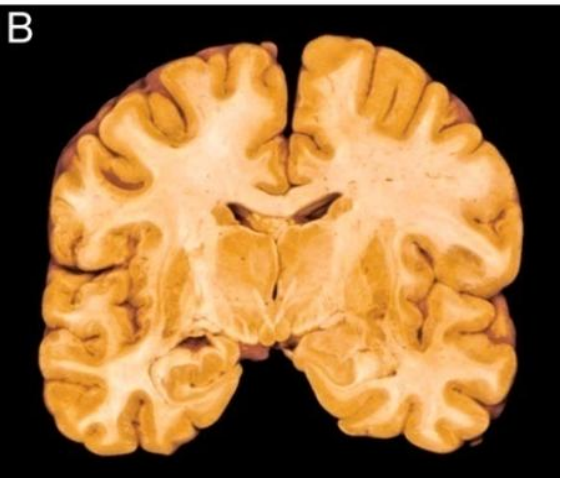
Alzheimers sjukdom drabbar hippocampus och bakre temporo-parietala cortex



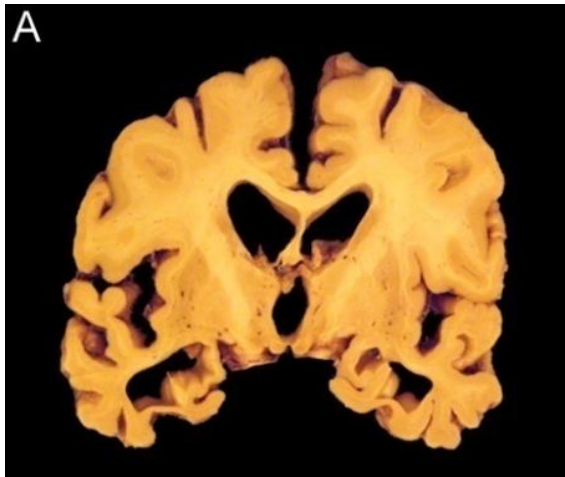


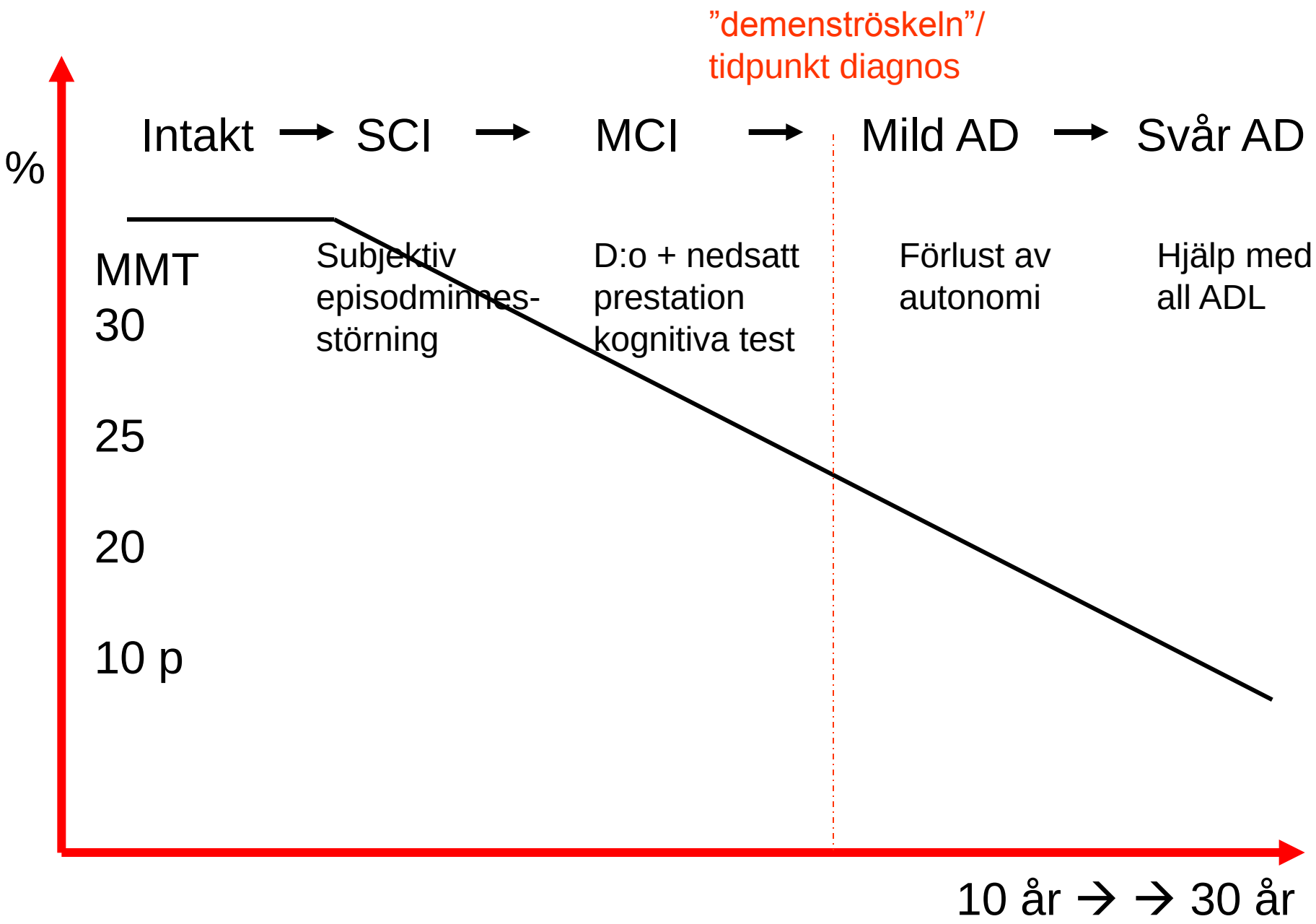
Språk (hitta ord, förstå)
Tänkande, rumsuppfattning
Praktisk förmåga, varseblivning m.m.

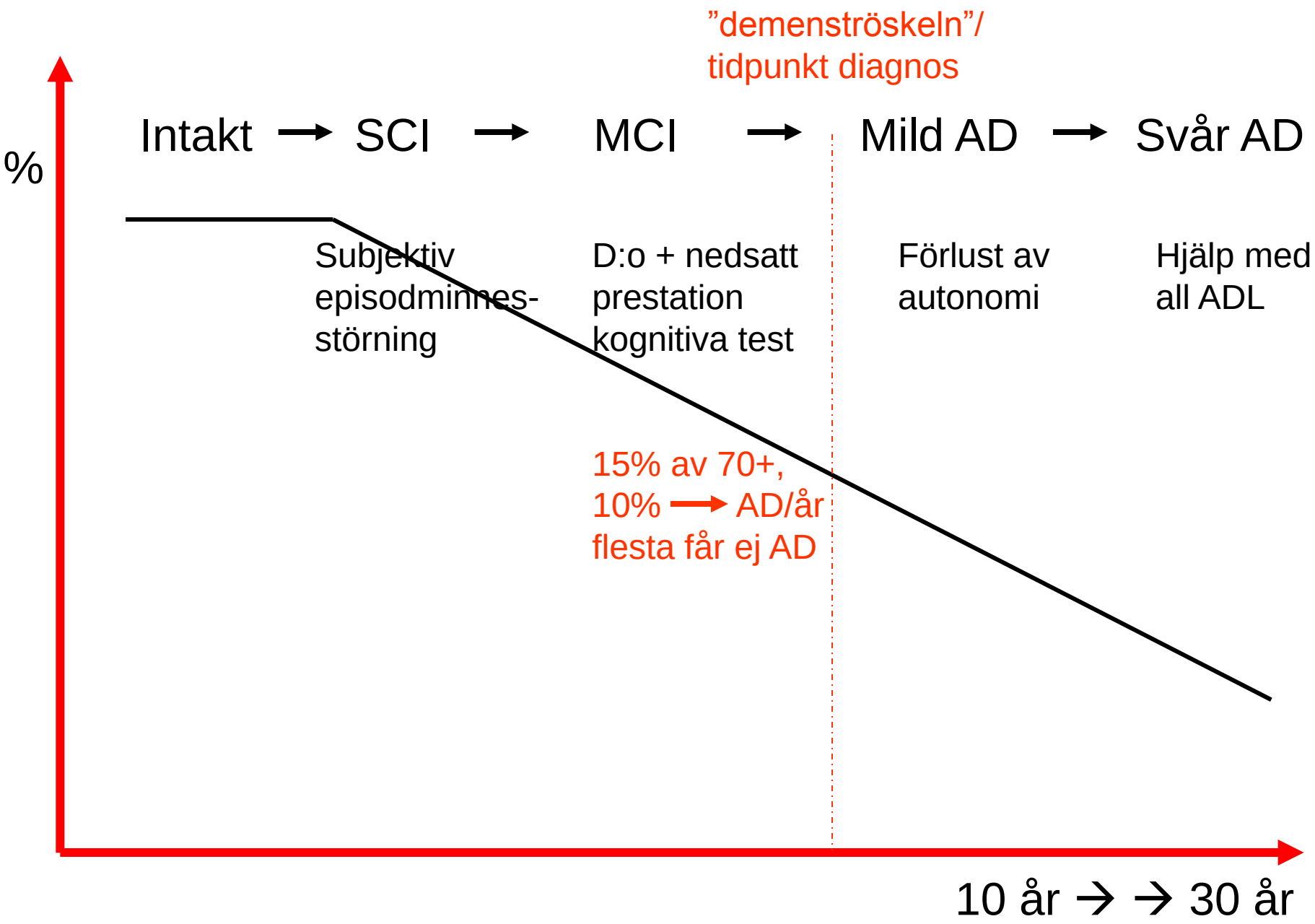
Episodiskt närminne

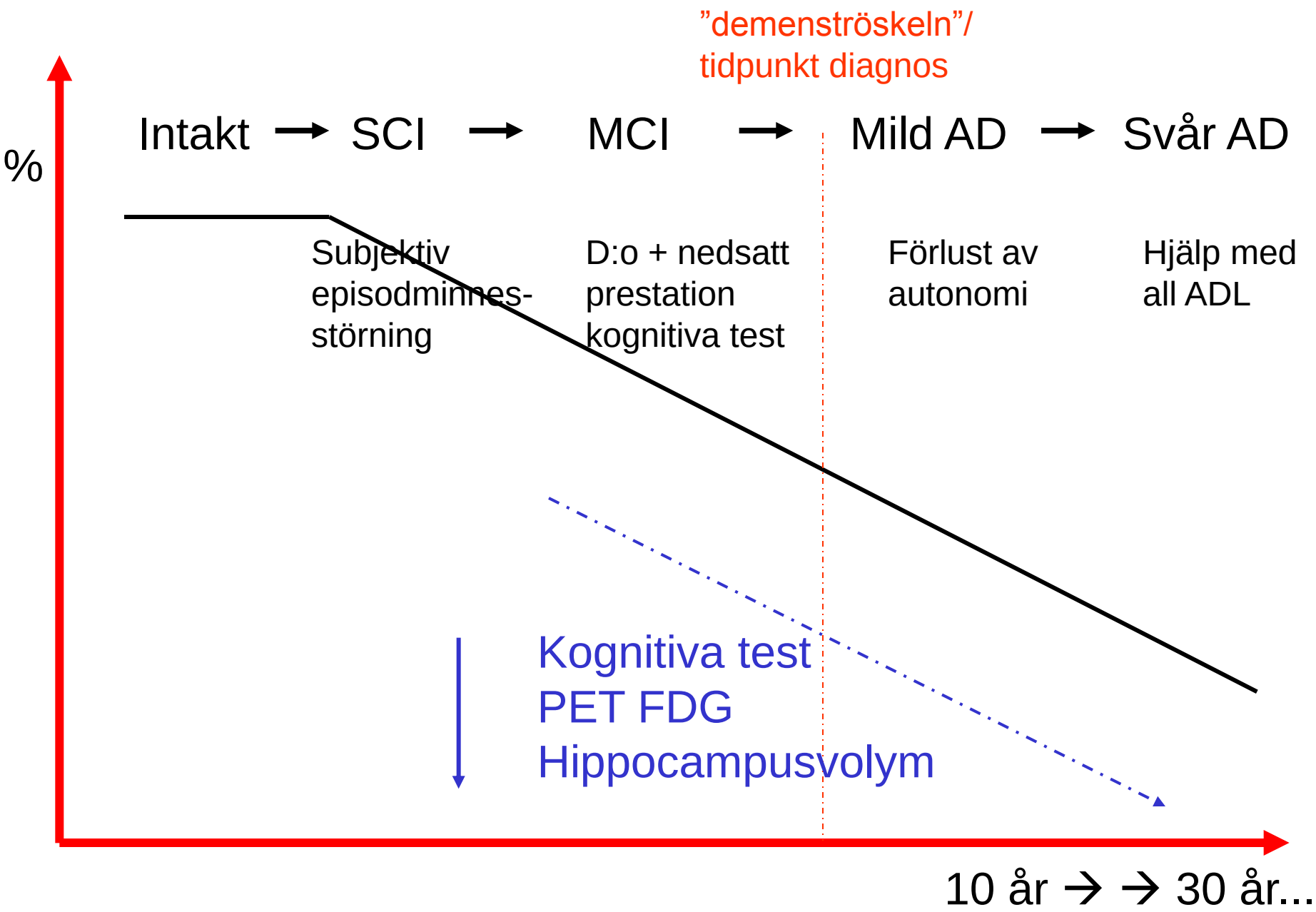


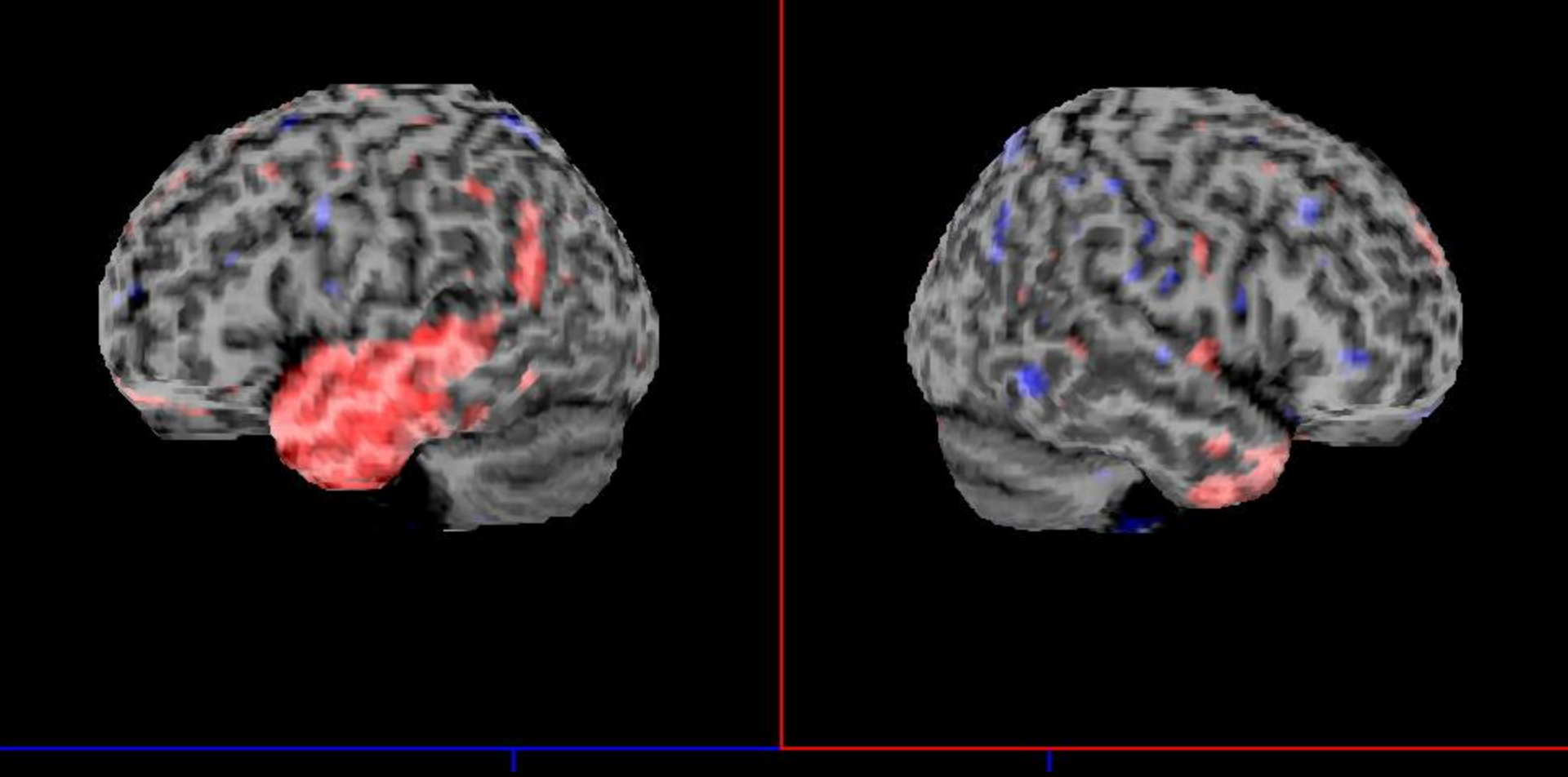
Uttalad generell atrofi efter många års sjukdom. Framtida effektiv behandling kräver tidig upptäckt!
Alltmer fokus på tidig diagnostik.



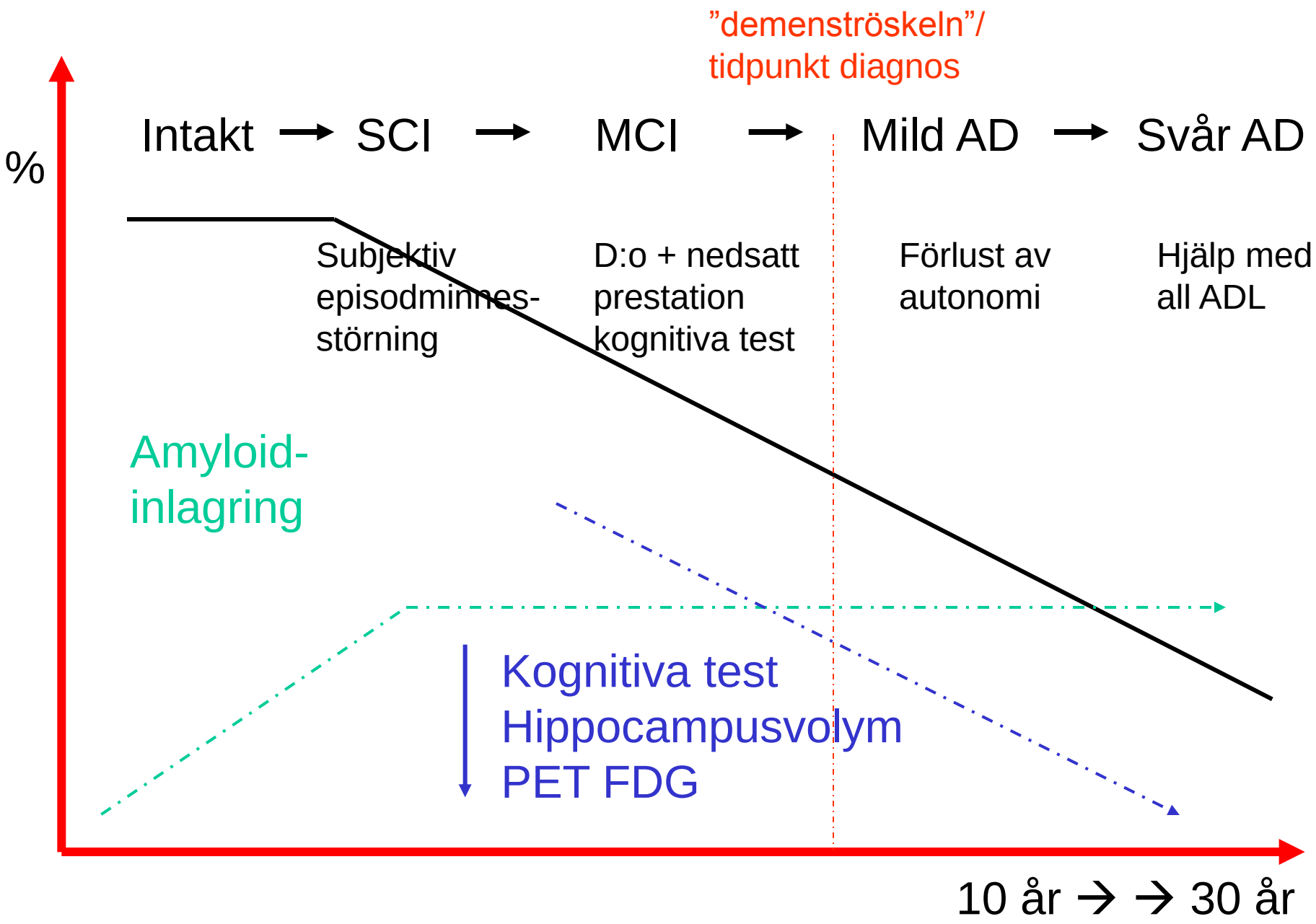

”demenströskeln”/
tidpunkt diagnos
%
Intakt → SCI → MCI → Mild AD → Svår AD
MMT
30
25
20
10 p
Subjektiv episodminnes-störning
D:o + nedsatt prestation kognitiva test
Förlust av autonomi
Hjälp med all ADL
10 år → → 30 år

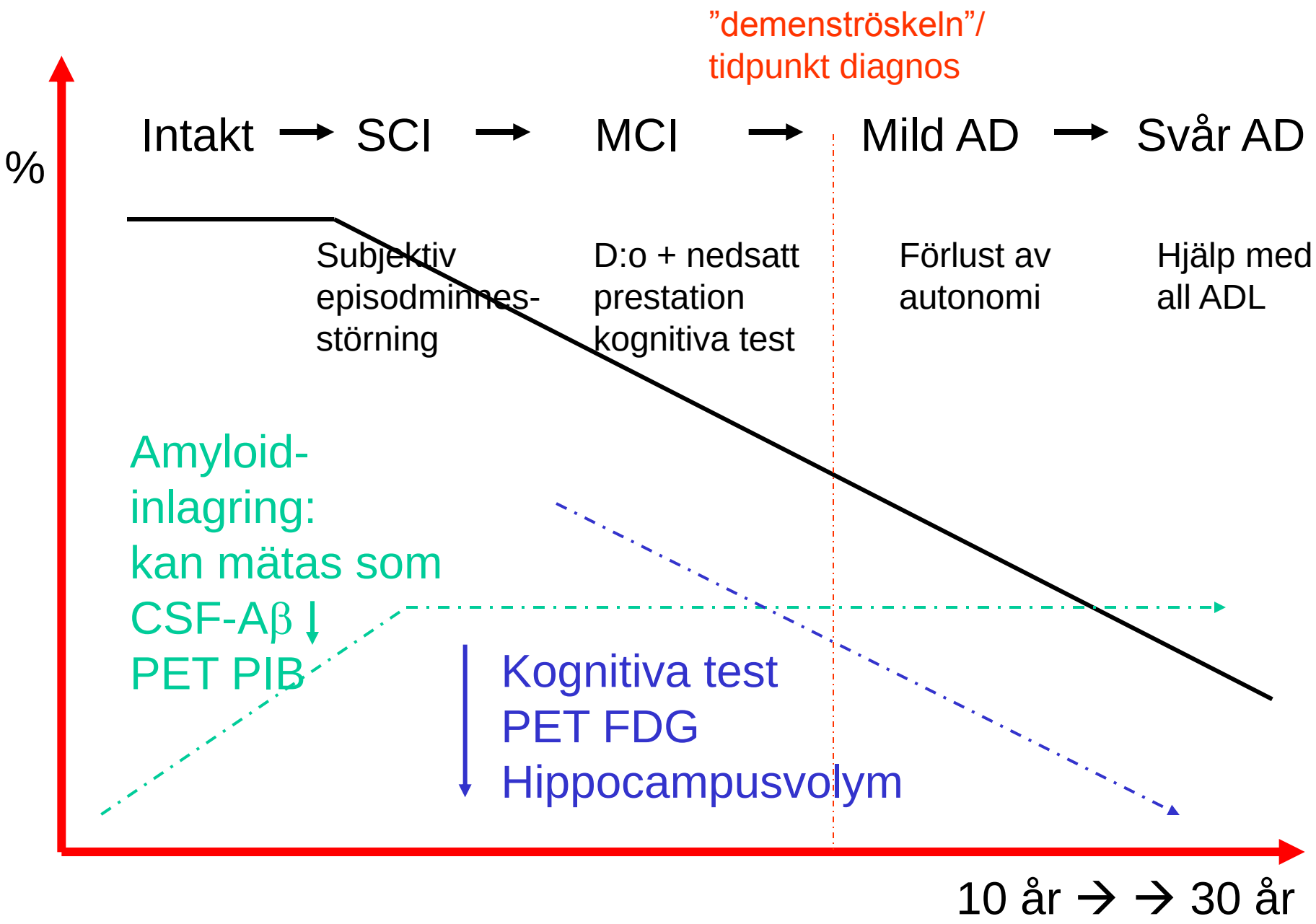

”demenströskeln”/
tidpunkt diagnos
%
Intakt → SCI → MCI → Mild AD → Svår AD
Subjektiv episodminnes-störning
D:o + nedsatt prestation kognitiva test
Förlust av autonomi
Hjälp med all ADL
15% av 70+,
10% → AD/år
flesta får ej AD
10 år → → 30 år


”demenströskeln”/
tidpunkt diagnos
%
Intakt → SCI → MCI → Mild AD → Svår AD
Subjektiv episodminnes-störning
D:o + nedsatt prestation kognitiva test
Förlust av autonomi
Hjälp med all ADL
Kognitiva test
PET FDG
Hippocampusvolym
10 år → → 30 år...

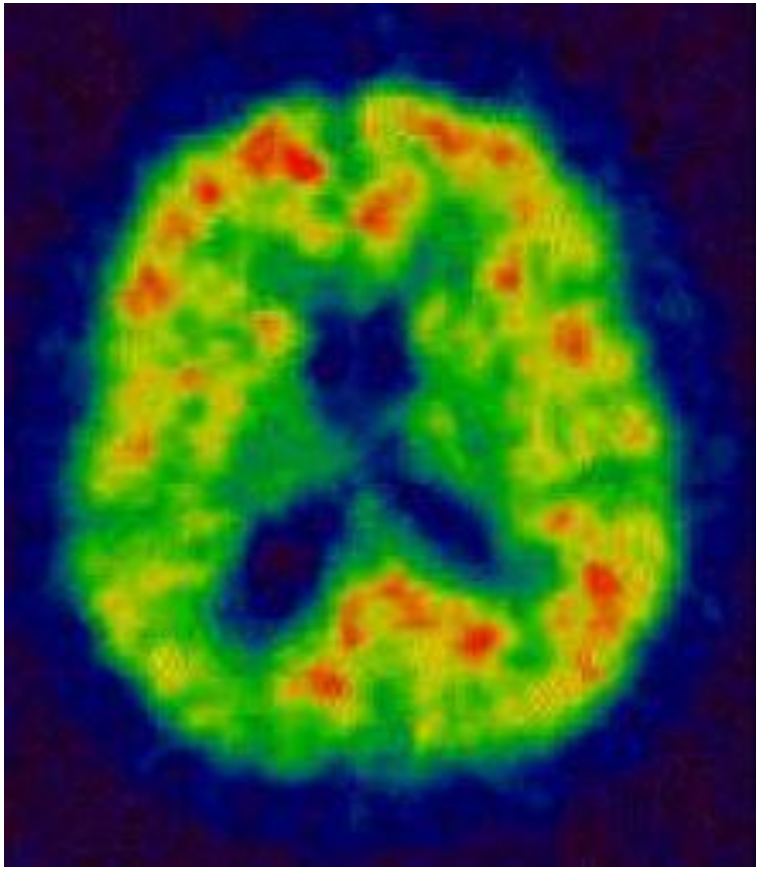


PET-FDG
Semantisk demens, kvinna 55 år:
hela vänster och främre delen av höger tinninglob har lågt glukosupptag dvs nedsatt funktion.
”- Vad är segelbåt!?”

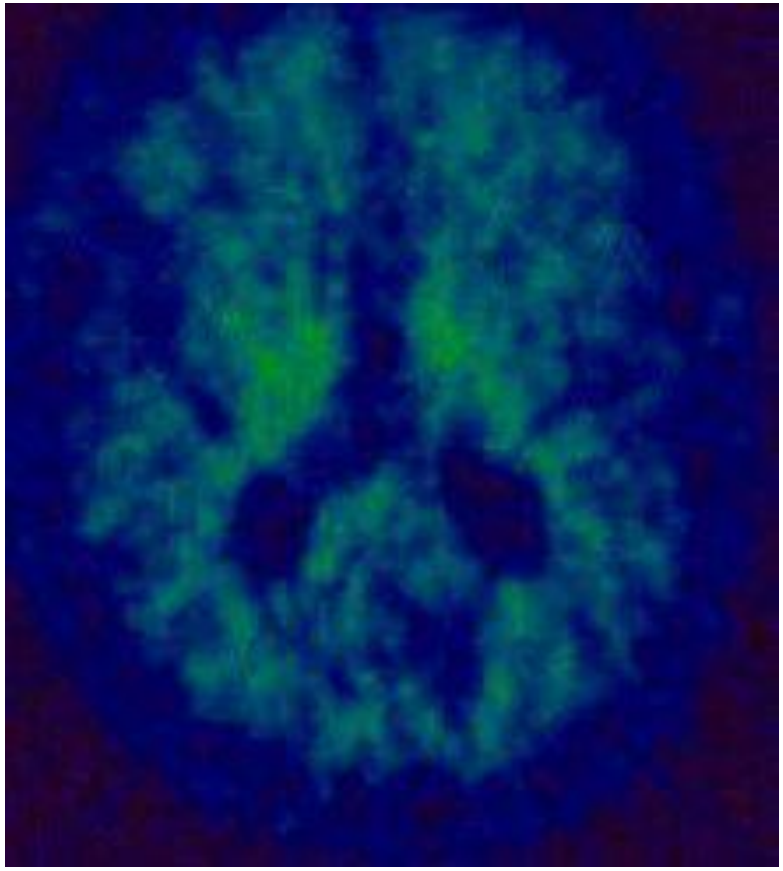

”demenströskeln”/
tidpunkt diagnos
%
Intakt → SCI → MCI → Mild AD → Svår AD
Subjektiv episodminnes-störning
D:o + nedsatt prestation kognitiva test
Förlust av autonomi
Hjälp med all ADL
Amyloid-inlagring
Kognitiva test
Hippocampusvolym
PET FDG
10 år → → 30 år


”demenströskeln”/
tidpunkt diagnos
%
Intakt → SCI → MCI → Mild AD → Svår AD
Subjektiv episodminnes-störning
D:o + nedsatt prestation kognitiva test
Förlust av autonomi
Hjälp med all ADL
Amyloid-inlagring:
kan mätas som
CSF-Aβ ↓
PET PIB
Kognitiva test
PET FDG
Hippocampusvolym
10 år → → 30 år

PET med amyloidmarkören PIB
(Pittsburgh B). Forskningsändamål.

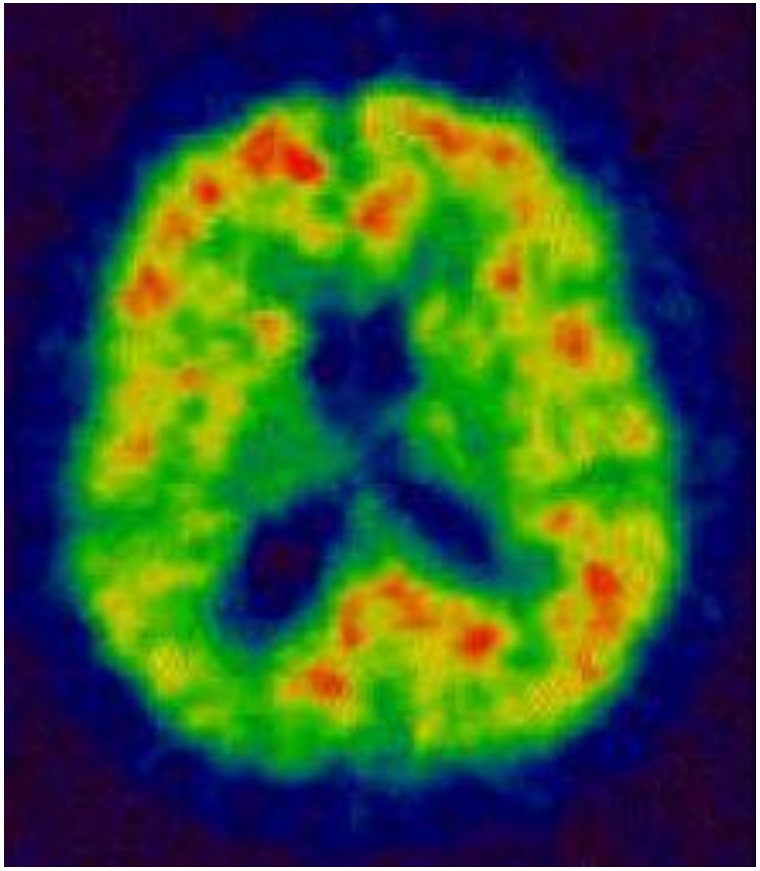


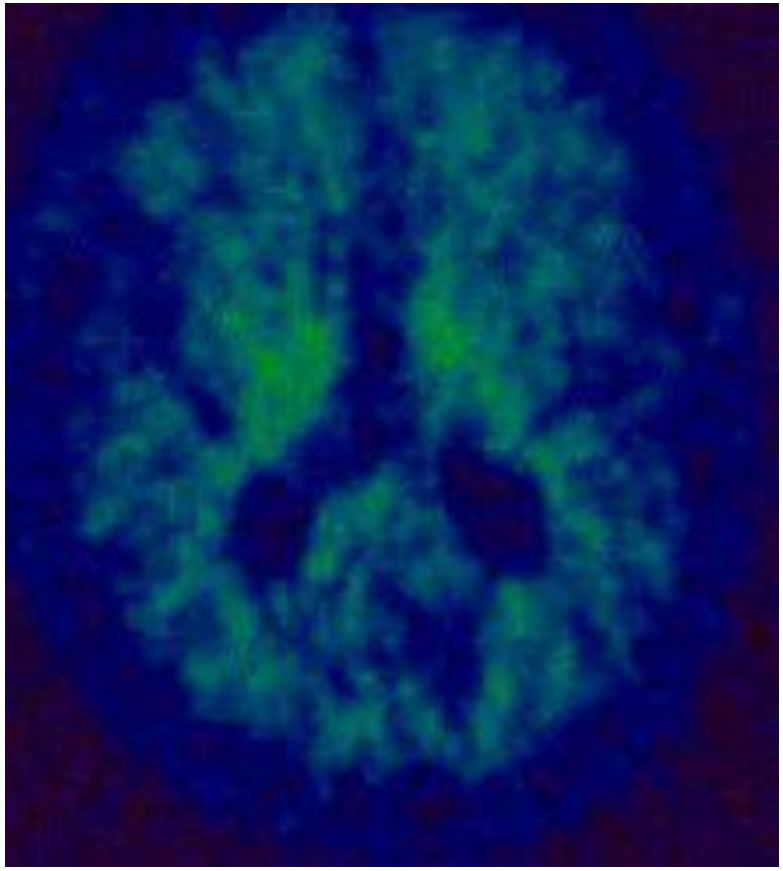
AD



Frisk

PET med amyloidmarkören PIB
(Pittsburgh B). Forskningsändamål.

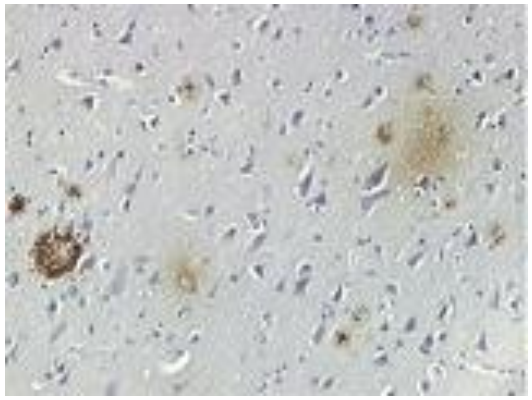




AD…och frisk med hög risk

Frisk med låg risk

Vad neuro-patologen ser (= slutet på processen):



β-amyloid-plaques

(Motorn)

Tangles
(Relation neuron-död och sjd-grad)

Vad som kan mätas i CSF (likvor):

β-amyloid (Aβ42) ↓

Redan tidigt,
hos MCI, SCI, HC

Total tau
fosfo-tau ↑

Förändringar först senare i förloppet

I blod:

Inget, idag

Det var enklare förr…

2000:
Δ CSF Aβ och tau identifierar flesta AD (jfrt med friska)

2005:
Δ CSF Aβ och tau identifierar ganska bra MCI → AD

2010:
Δ CSF Aβ identifierar frisk → MCI? → AD??
Dito PET PIB. 18% 60-69 år PIB-positiva, ssk e4+

Inte sjukdomsmarkör utan riskmarkör
- Och när kommer jag i så fall bli sjuk??

Vilken nytta har vi av alzheimermarkörerna?

För forskningen: Mycket stor!

För läkaren: ! eller ?

För patienten: Diagnostiken ska vara till nytta!
Bara användbara vid AD-misstanke.
Diskutera vilken information testet kan ge, och inte ge, i förväg och gör patienten delaktig.

ÖVERENS:

• Beta-amyloid startar processen, kan mätas som ↑ PIB, ↓ CSF-Aβ, ↑ plaques.
Samverkar med apo e4
Konstant över tid vid manifest AD

• Tau-patologi tillkommer en bit in i processen
kan i viss mån mätas som ↑ CSF-tau, fosfo-tau.
Direkt koppling nervcellsdöd och
PET FDG ↓ och hippocampusvolym (MR) ↓,
kognitiva test och ADL-funktion ↓
Avspeglar sjukdomsgrad.
Viss koppling CSF-Aβ och tau med snabbt förlopp

Riskfaktorer AD:

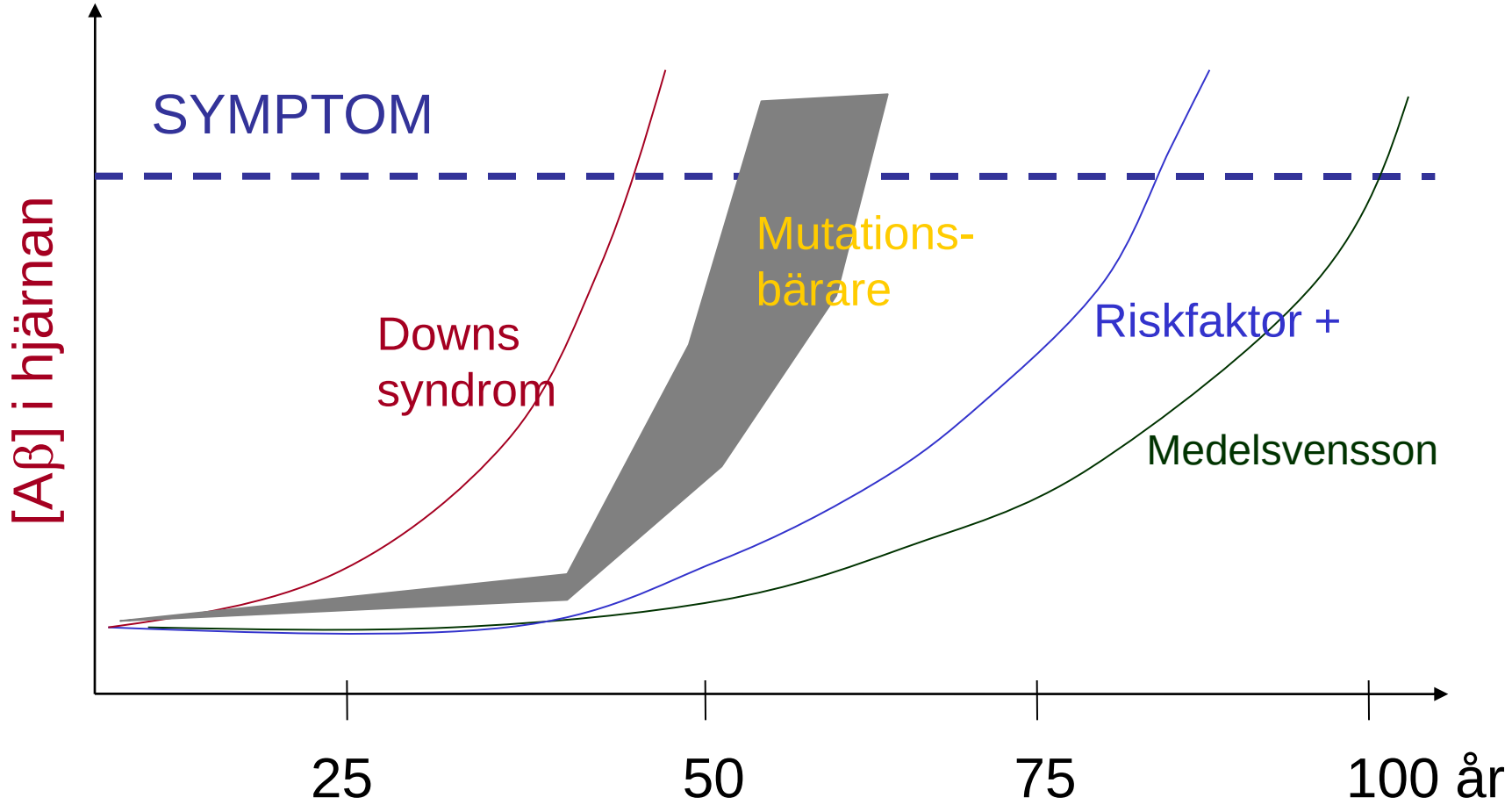
- hög ålder
- ärftlighet inkl DS (mutationer APP, PS mkt sällsynta)
- apolipoprotein E e4 (x 1 RR 3, x 2 RR 8-12. Tidigarelägger 5 år)

- faktorer kopplade till låg utbildning...
- vaskulära riskfaktorer (AD med sen debut)
- skalltrauma
- tidigare depressioner?

- Ohälsosamma livsstilsfaktorer?

- Vilka skyddsfaktorer hade Syster Mary, 101??

Amyloidhypotesen



Begynnande Alzheimer eller något annat?

Begynnande Alzheimer eller något annat?

- Låg prestation test episodminne
- Låg nivå CSF-Aβ, eller sänkt PET FDG skulle tala starkt för Alzheimer...

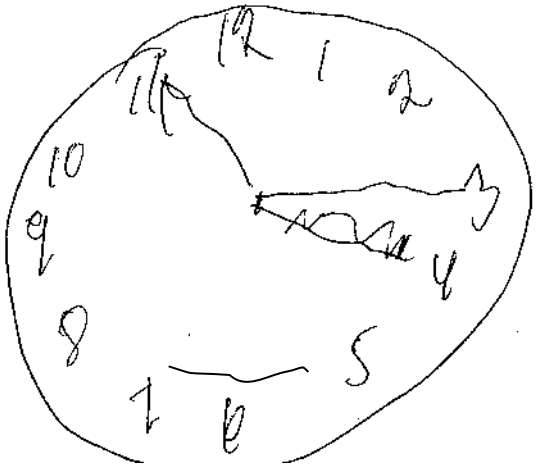
  ...men det finns många gränsfall och stor normalvariation

Basal demensutredning

Anamnes patient och närstående: Debut och förlopp Kognitiva symtom & ADL-funktioner	Hjärnavbildning: CT/MR
Lab för att utesluta annan sjukdom: Hb, SR, glukos, krea, Ca, TSH, B12/Hcy	Kognitiv bedömning: Intervju, MMT och klocktest

KLOCKTEST

är ett snabbt och säkert test som påvisar bl.a spatiala problem



Instruktion: Rita en klocka som visar tjugo i tre!

Sammanfattning:

Idag finns (krångliga) metoder som med ganska hög sannolikhet kan identifiera de MCI-fall som så småningom kommer att kraftigt försämras/utveckla AD, åtminstone bland de som sökt en minnesmottagning.

Tidig diagnostik verkligt användbar först om...

- Effektivt läkemedel (+ ofarligt och billigt…)
- Metoden har hög träffsäkerhet i att identifiera patienter där läkemedlet kan förhindra/fördröja kognitiv försämring

Idag: 5 grupper symtomlindrande läkemedel vid Alzheimers sjukdom. Alla verkar på signalämnesnivå.

- Aricept, Exelon, Reminyl (kolinesterashämmare)
- Ebixa (glutamatantagonist)
- Antidepressiva

- Lugnande medel och sömnmedel
- Antipsykotika

Pågår: Försök med immunterapi

dvs vaccin eller antikroppar mot olika former av β-amyloid

Vaccination av ”Alzheimermöss”

sex veckor gamla

Placebo

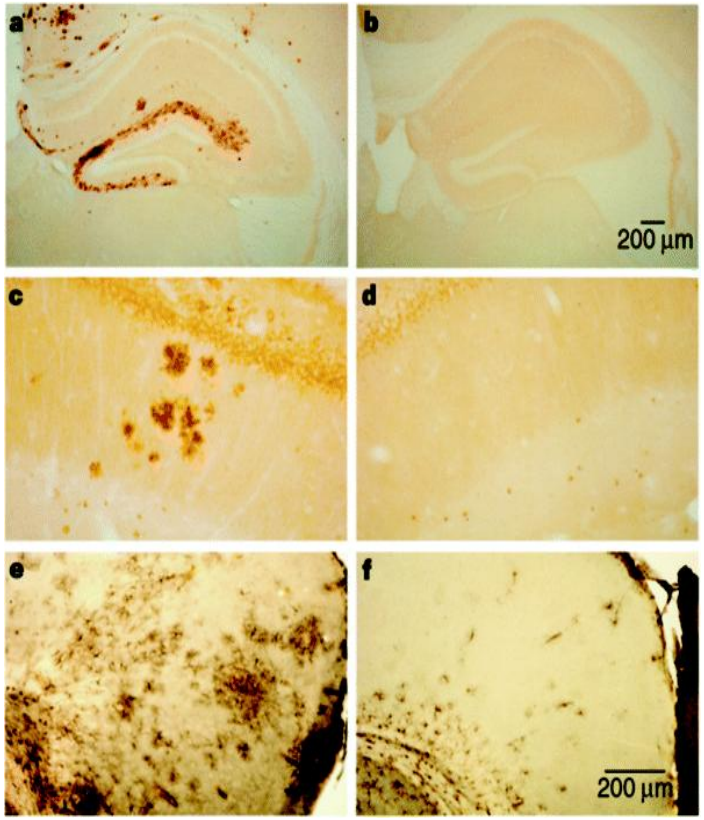
Aβ1-42 (aggr.)

Upprepade immuniseringar

Kognitiva tester
Neuropatologisk analys

Placebo

Vaccin
Aβ1-42 (aggr.)



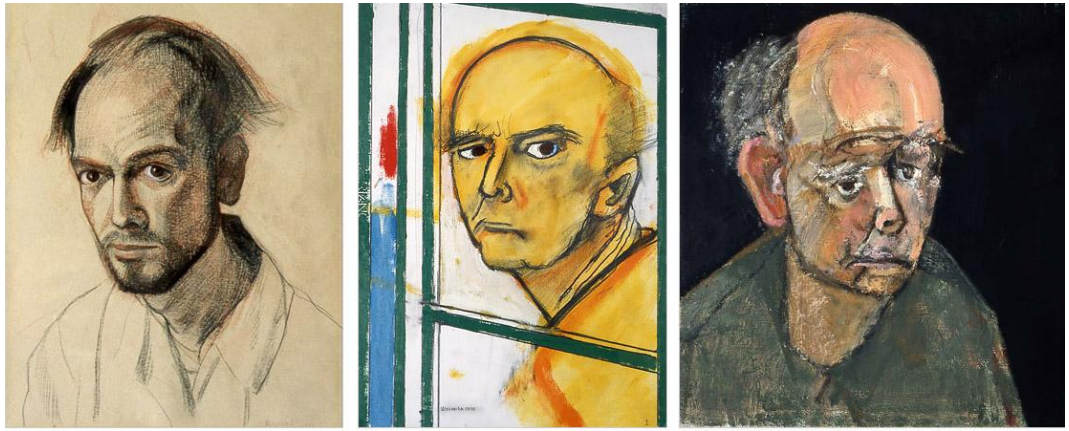
Schenk et al. Nature. 1999 Jul 8;400(6740):173-7.

Och jakten på den perfekta biomarkören fortsätter, med önskedrömmar om...

- Enkelt och billigt test (blod/urin/saliv...)
- 100% sensitivitet och specificitet
- Direkt relation till patogenes
- Perfekt relation till sjukdomsgrad
- Perfekt relation till behandlingseffekter*

jfr PSA vid behandling av prostatacancer

*när den dagen kommer



1967 1996 1997

1998 1999 2000

Bill Utermohlens självporträtt

(konstnär som fick diagnos Alzheimers sjukdom 1995)