

Kasper Jørgensen

Status på analyse af rygmarvsvæsken ved udredning for demens

Undersøgelse af rygmarvsvæsken spiller en vigtig rolle i forbindelse med demensudredning både med henblik på at identificere principielt behandlelige sygdomme som årsag til kognitiv svækkelse og med henblik på at øge den diagnostiske præcision ved skelnen mellem forskellige demenssygdomme.



Den kliniske brugbarhed af at undersøge rygmarvsvæsken i forbindelse med demensudredning gennemgås i en oversigtsartikel i seneste nummer af Ugeskrift for Læger.

Behandlelige sygdomstilstande

Demens forårsages som bekendt ikke kun af neurodegenerative sygdomme som Alzheimers sygdom. Også andre sygdomstilstande kan medføre hukommelsessvækkelse og andre demenslignende symptomer, hvoraf nogle er helt eller delvis behandlelige (reversible).

Det drejer sig bl.a. om depression, vitaminmangel, stofskiftesygdomme og alkoholmisbrug, infektioner i centralnervesystemet, kræft (maligne tilstande) og autoimmune hjernesygdomme. Reversible sygdomstilstande er forholdsvis hyppige, idet de ses hos omkring 20-25 % af de patienter, der henvises til en demensudredningsenhed.



Undersøgelse af rygmarvsvæsken kan, eventuelt kombineret med andre supplerende undersøgelser som funktionel billeddannelse eller neuropsykologisk undersøgelse, bidrage til at identificere årsager til demenslignende symptomer - herunder reversible årsager.

Neurodegenerative demenssygdomme

Undersøgelse af rygmarvsvæsken spiller også en vigtig rolle i forbindelse med diagnosticering af egentlige demenssygdomme som Alzheimer, Lewy body demens, frontotemporal demens, vaskulær demens, m.v. De afgørende biomarkører er her beta-amyloid, fosforyleret tau (p-tau), total tau (t-tau) og *neurofilament light chain* (NfL).

Ny forskningskriterier for Alzheimers sygdom – det såkaldte *A/T/N research framework* fra 2016 – definerer på baggrund af biomarkører for (beta-)amyloid, tau og neurodegeneration Alzheimer som en proteinsygdom (proteinopati). Denne molekylære forståelse af Alzheimers sygdom ligger imidlertid indtil videre langt fra det kliniske perspektiv i praksis.

Beta-amyloid

Tolkning af de nævnte biomarkører i rygmarvsvæsken er ikke nogen nem opgave, idet betydningen i høj grad afhænger af den kliniske kontekst. Beta-amyloid ses generelt som markør for Alzheimers sygdom, idet en nedsat koncentration af beta-amyloid i rygmarvsvæsken paradoksalt nok er udtryk for ophobning af beta-amyloid i hjernen. Men afvigende niveauer af beta-amyloid forekommer også i stigende grad med alderen hos kognitivt intakte ældre. I aldersgruppen fra 75 år og opefter har omkring hver femte person nedsat beta-amyloid uden samtidig kognitiv svækkelse.

Beta-amyloid ser derfor ud til at fungere bedst som biomarkør for Alzheimer blandt personer yngre end 70 år. Det bør i den forbindelse nævnes, at grænsen mellem normal og abnorm koncentration af beta-amyloid er blevet markant opjusteret i løbet af det seneste årti (fra 550 til 850-1.000 pg/ml), hvilket formentlig hænger sammen med små ændringer i de anvendte målemetoder (såkaldte *assays*).

Vanskeligt at skelne

Klinisk set kan Lewy body demens og Alzheimers sygdom på grund af overlappende symptomer være vanskelige at skelne fra hinanden og det kan være fristende at søge svar i rygmarvsvæsken. I denne problemstilling peger et normalt niveau af beta-amyloid i retning af Lewy body patologi, hvorimod et afvigende beta-amyloid niveau ikke udgør den store hjælp, idet denne biomarkør også slår ud hos mange patienter med Lewy body demens.

Ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og frontotemporal demens vil et normalt niveau af beta-amyloid med høj sandsynlighed udelukke Alzheimer og indikere frontotemporal demens. Total tau kan være forhøjet ved både Alzheimers sygdom og frontotemporal demens, hvorimod et kraftigt forhøjet NfL-niveau understøtter sidstnævnte diagnose.

For nu at komplicere sagen yderligere, støder man i klinikken jævnligt på patienter, hvis symptomer ligner Alzheimer til forveksling, men som alligevel har normale beta-amyloid værdier. Forklaringen ligger formentlig i, at andre patologier end beta-amyloid kan påvirke hjernens hukommelsesnetværk og medføre glemsheds og andre Alzheimerlignende symptomer.

Markører for neurodegeneration

Total tau og NfL er forhøjet ved de fleste neurodegenerative demenssygdomme (og også ved vaskulær demens) og udgør derfor mere uspecifikke markører for neurodegeneration, der er vanskelige at udnytte differentialdiagnostisk.



Dog ses ofte et stærkt forhøjet NfL-niveau ved atypiske varianter af Parkinsons sygdom (progressiv supranukleær parese, m.v.) og ved amyotrofisk lateral sklerose (ALS), ligesom NfL som nævnt kan bidrage til at skelne mellem frontotemporal demens og Alzheimer.

Biomarkører på vej

Ud over de omtalte biomarkører i rygmarvsvæsken er flere ny biomarkører knyttet til demenssygdomme ved at blive udviklet og valideret. Man arbejder fx på en biomarkør for alfa-synuklein, der spiller en central rolle i patologien bag Parkinsons sygdom og Lewy body demens, samt en biomarkør for *transactive response DNA binding protein* (TDP-43), der er involveret i ALS og nogle former for frontotemporal demens.

Parallelt hermed foregår der en hastig udvikling af metoder til måling af biomarkører i blodet, hvilket med tiden må forventes at kunne supplere eller delvis erstatte måling af biomarkører i rygmarvsvæsken. Blodprøver er som bekendt langt mindre invasive, lettere tilgængelige og billigere end lumbalpunktur.

Frederiksen KS, Hasselbalch S, Waldemar G. Undersøgelse af spinalvæske ved udredning for kognitiv svækkelse og demens. Ugeskrift for Læger. 2021;185(5):439-42.

[Ugeskrift for Læger](#)

Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. Neurology. 2016;87(5):539-47.

[PubMed](#)

Schindler SE, Sutphen CL, Teunissen C, McCue LM, Morris JC, Holtzman DM, et al. Upward drift in cerebrospinal fluid amyloid beta 42 assay values for more than 10 years. Alzheimers Dement. 2018;14(1):62-70

[PubMed](#)

Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. Acta Neuropathol. 2018;136(6):821-53

[PubMed](#)

Oprettet: 11. marts 2021