

Fire undertyper af Alzheimers sygdom?

Kasper Jørgensen

Klinkere og forskere inden for demensområdet har i årevis diskuteret, om Alzheimer er én eller flere sygdomme, og hvor meget mening betegnelsen 'typisk Alzheimer' egentlig giver? Senest har en international forskergruppe på baggrund af analyse af fordelingen af tau-tangles i hjernebarken givet deres bud på et svar: Alzheimers sygdom kan opdeles i fire undertyper.



For et par år siden udviklede Alexandra Young, der er forsker ved *King's College* i London, en maskinlærings-algoritme til analyse af store mængder hjernescanninger – en opgave, der ville være uoverkommelig uden brug af kunstig intelligens.

Algoritmen, som hun kaldte for *Subtype and Stage Inference* (SuStain), kunne på baggrund af analyse af udviklingen i skrumpning (atrofi) af hjernevæv over tid identificere forskellige udviklingsmønstre og undertyper af sygdomsudvikling.

Inspireret af Alexandra Youngs forskning tog Jacob Vogel, der forsker ved *McGill University* i Montreal, initiativ til at anvende SuStain-algoritmen på tau PET-scanninger, der viser forekomsten af patologiske tau-tangles i hjernen.

Oskar Hanssons netværk



En af de væsentligste hindringer for Jacob Vogel var at fodre SuStaln med et tilstrækkeligt stort datamateriale. Tau PET er en relativt ny og kostbar scanningsteknik og de færreste forskere har adgang til større mængder tau PET-scanninger. Her kommer den svenske professor Oskar Hansson fra Lunds Universitet ind i billedet.

Via Oskar Hanssons store faglige netværk fik forskergruppen adgang til tau PET-scanninger fra fem forskellige kohorter fra Sverige, Sydkorea og USA og det internationale *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI). Herved blev mere end 2.300 scanninger fra 1.667 deltagere tilgængelige. Resultaterne tyder på, at Alzheimers sygdom på baggrund af, hvordan tau ophobes og breder sig i hjernebarken over tid, kan opdeles i fire forskellige undertyper.

Limbisk undertype

Tau-tangles ophobes først i limbiske hjernebark og spredes sig herfra ud i resten af hjernebarken. Patienterne præsterer relativt dårligt på hukommelsestests, men det globale kognitive funktionsniveau er relativt intakt. Patienter med den limbiske undertype har lavere forekomst af tau tangles i hjernen og andelen af patienter, der bærer en APOE4-allel, er relativt høj. Den limbiske undertype ser ud til at være lidt hyppigere end de tre øvrige og kommer måske tættest på forestillingen om 'typisk Alzheimer'.

Undertype med bevarede mediale temporallapper

Tau-tangles dukker først op i parietallapperne og de mediale temporallapper rammes senere i sygdomsudviklingen. Patienter med denne undertype er relativt unge, har højere forekomst af tau-tangles i hjernen og præsterer relativt dårligt på tests for mentale styringsfunktioner. Andelen af patienter, der bærer en APOE4-allel, er relativt lav.

Posterior undertype

Tau-tangles dannes først i den bagerste (posteriore) del af occipitallappen og breder sig langsomt i retning af hjernebarkens forreste dele. Det kliniske progressionstempo er langsommere end for de tre øvrige undertyper. Posterior cortical atrofi (PCA) kan forstås som en ekstrem udgave af den posteriore undertype.

Venstresidig temporal undertype

Tau-tangles ophobes først i den temporoparietale hjernebark i venstre hjernehalvdel og spredes sig herfra ud i resten af den parietale og frontale hjernebark. Forekomsten af tau patologi er forholdsvis høj og det kliniske progressionstempo er hurtigere end for de tre øvrige undertyper.

Patienter med denne undertype præsterer relativt dårligt på tests for global kognitiv funktion og sprog, hvorimod hukommelsen er relativt intakt. Primær progressiv atrofi kan forstås som en ekstrem udgave af den venstresidige temporale undertype.

Hvad betyder det i praksis?

Resultaterne, der er publiceret i det anerkendte fagtidsskrift *Nature Medicine*, er opsigtsvækkende, men rejser lige så mange spørgsmål, som de besvarer.

Som Oskar Hansson gør opmærksom på, er det afgørende at undersøge, hvor klinisk relevante de beskrevne undertyper af Alzheimers sygdom er. Vil man i praksis være i stand til at identificere kliniske fænotyper, der matcher de fire undertyper baseret på fordelingen af tau-tangles?

Et andet spørgsmål, der rejser sig, er, hvad årsagen er til de fire forskellige udbredelsesmønstre for tau? Er der tale om forskellige varianter af frø af toksisk tauprotein eller handler det mere om medfødte forskelle i hjernens arkitektur og nerveforbindelser? Her er stof til mange års forskning.

Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, Smith R, Ossenkoppele R, Strandberg OT, et al. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. Nat Med. 2021 [online ahead of print].

[PubMed](#)

Young AL, Marinescu RV, Oxtoby NP, Bocchetta M, Yong K, Firth NC, et al. Uncovering the heterogeneity and temporal complexity of neurodegenerative diseases with Subtype and Stage Inference. Nat Commun. 2018;9(1):4273

[PubMed](#)

Forget Typical Alzheimer's: AI Finds Four Types. AlzForum 30. april 2021

[AlzForum](#)

Oprettet: 06. maj 2021