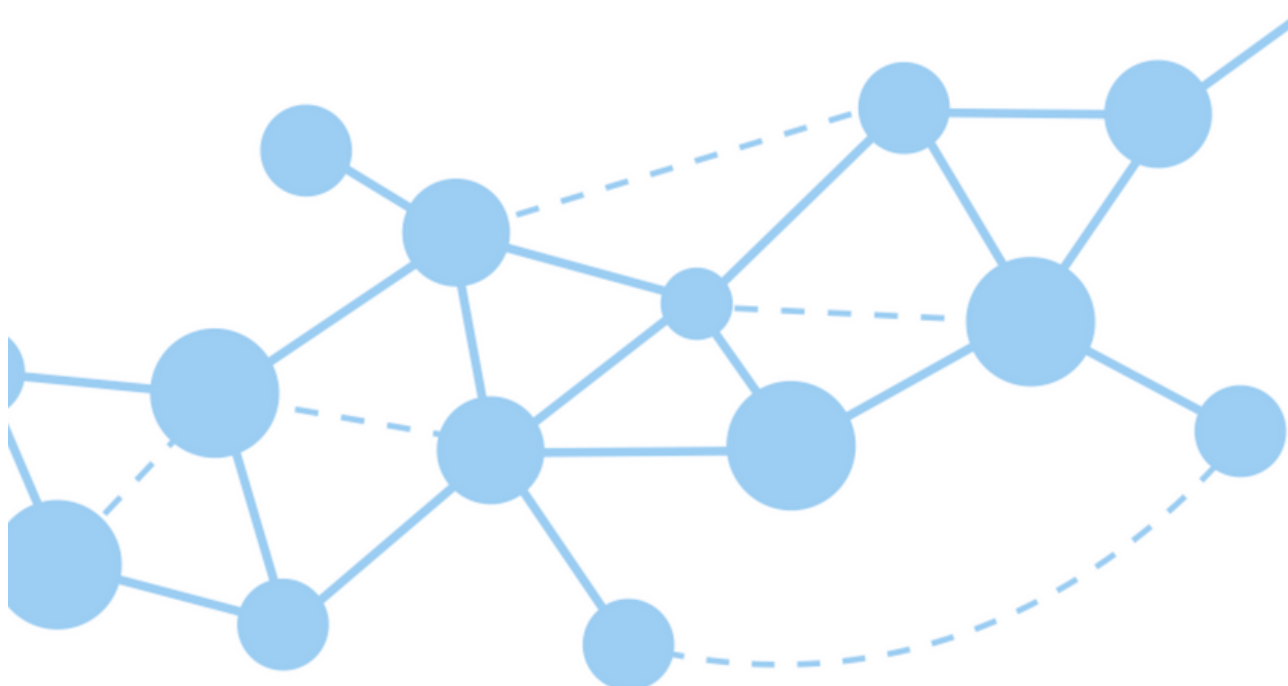


Kasper Jørgensen og Rebekka Falsing

Ny algoritme forudsiger Alzheimer

En ny algoritme kan med høj præcision forudsige, om en patient med hukommelsesklager eller let kognitiv svækkelse vil udvikle Alzheimers sygdom inden for de kommende to til seks år.



Patienter med subjektivt hukommelsesbesvær og MCI (Mild Cognitive Impairment) har væsentligt øget risiko for at udvikle Alzheimers sygdom inden for en årrække. Mange af disse patienter har allerede forstadier til Alzheimer, men uden at have tydelige symptomer.

At kunne forudsige kognitiv svækkelse er vigtigt, bl.a. fordi man gerne vil følge patienterne tæt og påbegynde enten behandling med demensmedicin eller tilbyde patienterne at deltage i kliniske forsøg med nye lægemidler.

Det er en notorisk udfordring for læger i hukommelsesklinikkerne at forudsige, hvilke patienter der vil udvikle sygdommen, og som i givet fald måske bør tilbydes mere intensiv opfølgning eller deltagelse i kliniske forsøg med ny lægemiddelkandidater eller påbegynde medicinsk behandling, som ville kunne dæmpe symptomudviklingen lidt.

En international forskergruppe ledet af Oskar Hansson og Sebastian Palmqvist fra Universitetet i Lund har udviklet og valideret en algoritme, hvor de på systematisk vis kombinerer forskellige typer af diagnostiske markører, testresultater og prøvesvar, der hver for sig har vist sig brugbare i forudsigelse af sygdomme.

En algoritme kan beskrives som en opskrift eller et sæt veldefinerede regler, der anvendes til at løse en opgave. At forudsige Alzheimers sygdom kan sammenlignes med en puslespil, hvor man kombinerer forskellige brikker for at få et billede frem.

Algoritmeudvikling

Forud for algoritmen lå et omfattende udviklingsarbejde, hvor forskerne analyserede data fra 340 deltagere i den såkaldte BioFINDER-kohorte, hvoraf 164 havde subjektivt hukommelsesbesvær og 176 havde MCI. BioFINDER er et akronym for det svenske forskningsprojekt *Biomarkers For Identifying Neurodegenerative Disorders Early and Reliably*.

Forskerne fokuserede på et udvalg af variable herunder deltagernes alder, uddannelse og køn, ApoE4-genotype, tykkelse af hjernebarken målt med MR-scanning, neuropsykologiske tests samt diverse biomarkører i blod og rygmarvsvæske.

Til at begynde med ledte forskerne efter algoritmer, der gav den bedste balance mellem diagnostisk forudsigelse og kompleksitet. I næste trin fjernede de forsøgsvis én variabel ad gangen fra algoritmen for at finde frem til enklere modeller med omtrent samme evne til diagnostisk forudsigelse.

Det kliniske blik

Den simpleste brugbare algoritme bestod af en enkelt variabel i form af niveauet af fosfor-tau i blodplasma. Denne biomarkør kunne i sig selv forudsige udvikling af Alzheimers sygdom med en nøjagtighed på ca. 81 %.

Som mål for forudsigelsesnøjagtighed anvendtes det såkaldte areal under ROC-kurven (AUC), der er baseret på alle kombinationer af sensitivitet og specificitet for pågældende variabel. Et areal på 100 % svarer til en perfekt forudsigelse, mens et areal på 50 % nærmest svarer til at slå plat eller krone om resultatet.

Til sammenligning havde diagnostiske forudsigelser, foretaget af læger i hukommelsesklinikker ud fra deres kliniske erfaring, en præcision på kun ca. 72 %. En enkelt blodbaseret biomarkør er med andre ord væsentligt mere præcis.

Neuropsykologiske tests

Tredje trin bestod i at øge kompleksiteten af algoritmen igen ved trinvis at tilføje en eller to variabler ad gangen. Ved at tilføje et par gængse neuropsykologiske tests af mentale styringsfunktioner (styret ordmobilisering og *Trail Making Test B*) og hukommelse (forsinket genkaldelse af en 10-ordsliste) kunne nøjagtigheden øges til ca. 89 %.

Ved yderligere at tilføje genotype-oplysninger om antallet af ApoE epsilon-4 alleler (0, 1 eller 2) for en given deltager, kunne præcisionen øges til ca. 90 %. Tilføjelse af flere variabler i form af MR-scanningsresultater og niveauet af *neurofilament light chain* (NfL) i blodplasma kunne øge forudsigelsesnøjagtigheden med yderligere ca. 2 %.

Krydsvalidering

Med henblik på at krydsvalidere de nyudviklede algoritmer blev de afprøvet på 543 deltagere fra det internationale *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI), hvoraf 106 havde subjektivt hukommelsesbesvær og 437 havde MCI.

Afprøvningen bekræftede, at algoritmen, der kombinerer fosfor-tau i blodplasma med APOE-genotypebestemmelse og neuropsykologiske tests, forudsiger udvikling af Alzheimers sygdom inden for en tidshorizont på fire år med en nøjagtighed omkring 90 %.

Fosfor-tau findes i flere udgaver, såkaldte isoformer, så som p-tau₂₁₇ eller p-tau₁₈₁ i blodplasma, men det gjorde tilsyneladende ingen forskel, om man målte på den ene eller anden udgave.

Validering i almen praksis

Indtil videre er algoritmerne primært beregnet til at give en slags risikoscore for Alzheimers sygdom blandt patienter tilknyttet hukommelsesklinikker, men de udgør ifølge forskerne ikke for nuværende egentlige diagnostiske værktøjer.



Gruppen påbegyndte i 2020 en yderligere validering af algoritmerne i almen praksis i Sverige, hvor de sigter mod at undersøge 600 patienter. Studiet er publiceret i det blåstemplede fagtidsskrift *Nature Medicine*.

Online-algoritme: Prediction of AD dementia conversion

[PredictionADdementia](#)

Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, Zetterberg H, Blennow K, Alzheimer's Disease Neuroimaging I, et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nat Med.* 2021;27(6):1034-42.

[Nature Medicine](#)

Algorithm Bests Humans in Predicting Alzheimer's. Alzforum den 27. maj 2021

[Alzforum](#)

Oprettet: 02. juli 2021