



Populärvetenskaplig sammanfattning:

"Longitudinell undersökning av diskordans i cerebrospinalvätska vs PET-avbildande biomarkörer för amyloid- och neurodegeneration: Karakteriserande av heterogena vägar som leder till Alzheimers sjukdom"

Alzheimers sjukdom har en lång tyst period av patologisk ansamling innan kliniska symtom kan observeras. Fram till nyligen var diagnosen Alzheimers sjukdom endast möjlig baserat på kliniska och neuropsykologiska utvärderingar. Men de senaste framstegen inom området biomarkörer gör det nu möjligt att mäta tidiga molekylära förändringar i hjärnan som indikerar Alzheimers sjukdom, i synnerhet den onormala aggregeringen av amyloid- och tau-proteiner, och brister i hjärnmetabolismen genom hjärnpositronemissionstomografi (PET) avbildning. Dessutom är det också möjligt att mäta förändringar i amyloid- och tau-koncentrationerna i cerebrospinalvätskan många år före den kliniska början av Alzheimers sjukdom.

De diagnostiska kriterierna för Alzheimers sjukdom genomgår revideringar, i synnerhet genom inkludering av patientens biomarkördata erhållna från antingen PET-avbildningar eller prov från cerebrospinalvätska. Dessa biomarkörer ger information om tre typer av molekylförändringar som är karakteristiska för Alzheimers sjukdom: amyloid (A), tau (T) och neurodegeneration (N).

För att upptäcka om det finns en betydande ansamling av amyloidplack (A) i hjärnan, kan två typer av A-biomarkörer användas, som anses vara ekvivalenta: antingen en amyloid-positiv PET-avbildning, eller reducerad koncentration av amyloid-42 molekyler i cerebrospinal vätska. För att upptäcka om hjärnan visar tecken på neurodegeneration (N) tros två typer av N-biomarkörer ge liknande information: en glukosmetabolism PET-skanning som indikerar hypometabolism eller ackumulering av tau-proteiner i patientens cerebrospinalvätska. I forskningsstudier när patienter genomgår både PET-avbildning och cerebrospinalvätskeanalyser har det rapporterats att hos en majoritet av patienterna så ger både PET-avbildningar och vätskedata överensstämmande information. Det finns emellertid också en betydande andel patienter för vilka hjärnans PET-skanningar och cerebrospinalvätskeanalyserna ger motstridiga uppgifter, vilket gör det svårt för klinikern att besluta om rätt diagnos.

I vår forskning kommer vi att fokusera särskilt på patienter med motsägelsefull information från PET-avbildningar jämfört med cerebrospinalvätsketester. Vi antar att motstridiga data ger information om olika heterogena vägar som leder till Alzheimers sjukdom. I vissa grupper av patienter upptäcks biomarkörförändringar först i cerebrospinalvätskan, medan i andra grupper av patienter observeras förändringarna först genom PET-avbildningar. Vi antar att skillnaderna mellan dessa grupper av patienter delvis beror på olika genetiska faktorer, och att dessa grupper kan ha olika kliniska prognoser och grad av kognitiv degeneration. För att testa våra hypoteser kommer vi i detta projekt att genomföra longitudinella analyser i stora kohorter av kognitivt normala och försämrade deltagare som genomgår PET-skanningar i hjärnan och analyser av cerebrospinalvätska samt omfattande kognitiva och kliniska utvärderingar under flera år av uppföljningsundersökningar. Sammanfattningsvis kommer vårt projekt att hjälpa till att karakterisera de heterogena utvecklingsvägarna från kognitivt normala tillstånd till demensstadier av Alzheimers sjukdom. Vår forskning har viktiga kliniska implikationer som kommer att gynna patienter. Sammanfattningsvis kommer vårt arbete att hjälpa till att främja användningen av biomarkörer för mer individuell och noggrann diagnos och prognos av Alzheimers sjukdom.