

Alzheimer

Tau-PET

“Tau-nivåerna i cerebrospinalvätskan är inte heller helt specifika för neurodegeneration vid tauopatier, utan de ökar även vid annan nervcellsskada som efter stroke, trauma och vid Creutzfeld-Jakobs sjukdom.”

– en framtida diagnosmetod?

Aggregation av proteinet tau är förknippat med en mängd neurologiska sjukdomar, så kallade tauopatier, där den vanligaste är Alzheimers sjukdom. Tau-PET är en lovande avbildningsmetod som kan förbättra diagnostiken, men också ha stor betydelse vid utvecklingen av nya behandlingar. I denna artikel beskrivs tau-PET av **Ruben Smith**, ST-läkare i Neurologi, Skånes universitetssjukhus.

Tau eller MAPT (microtubule-associated protein tau) är ett protein som i sin ursprungliga funktion är inblandat i att stabilisera mikrotubuli och därmed underlätta intracellulär transport. Proteinet uttrycks i stora mängder i nervceller.¹ Det har visat sig att aggregation av tau är av betydelse för en mängd sjukdomar som benämns ”tauopatier”. Den utan tvivel vanligaste av dessa är Alzheimers sjukdom, men även följande sjukdomar ingår bland tauopatierna: Progressiv supranukleär pares (PSP), kortikobasal degeneration (CBD), vissa former av frontotemporal demens (FTD) och mutationer i genen som kodar för tau (*MAPT*-genen).

Efter att messenger-RNA (mRNA) för tau har bildats i cellkärnan kan mRNA klippas (splicas) till olika isoformer, innehållande antingen tre (3R) eller fyra (4R) repeat-sekvenser. De olika tauopatierna orsakas av ansamling av olika blandningar av dessa 3R- och 4R-isoformer. Patologin vid Alzheimers sjukdom består av en blandning av 3R- och 4R-tau, medan progressiv supranukleär pares och kortikobasal degeneration är mer rena 4R-tauopatier och frontotemporal demens är mer en ren 3R-tauopati.

Nivåerna av tau har kunnat uppmätas i cerebrospinalvätska sedan drygt två decennier och har visats vara förhöjda vid Alzheimers sjukdom, vilket tillsammans med bestäm-

ning av beta-amyloidnivåerna i dag kan användas diagnostiskt vid Alzheimers sjukdom.² Nivåerna av tau i cerebrospinalvätskan är dock väsentligen oförändrade vid både kortikobasal degeneration och progressiv supranukleär pares.³ Tau-nivåerna i cerebrospinalvätskan är inte heller helt specifika för neurodegeneration vid tauopatier, utan de ökar även vid annan nervcellsskada som efter stroke, trauma och vid Creutzfeld-Jakobs sjukdom.

Under de senaste åren har det skett en mycket snabb utveckling vad gäller så kallade radioligander som binder till tau för användning vid positronemissionstomografi (PET). Det finns nu forskningsmässigt flera användbara molekyler för att spåra aggregerat tau. De mest använda är ¹⁸F-AV-1451 och ¹⁸F-THK5351. Dessa radioaktiva spårämnen har visat sig binda in mycket starkt till den typ av blandade 3R- och 4R-tauansamlingar som förekommer vid Alzheimers sjukdom, där två tauproteiner bildar ett spiralformat filament (paired helical filament).

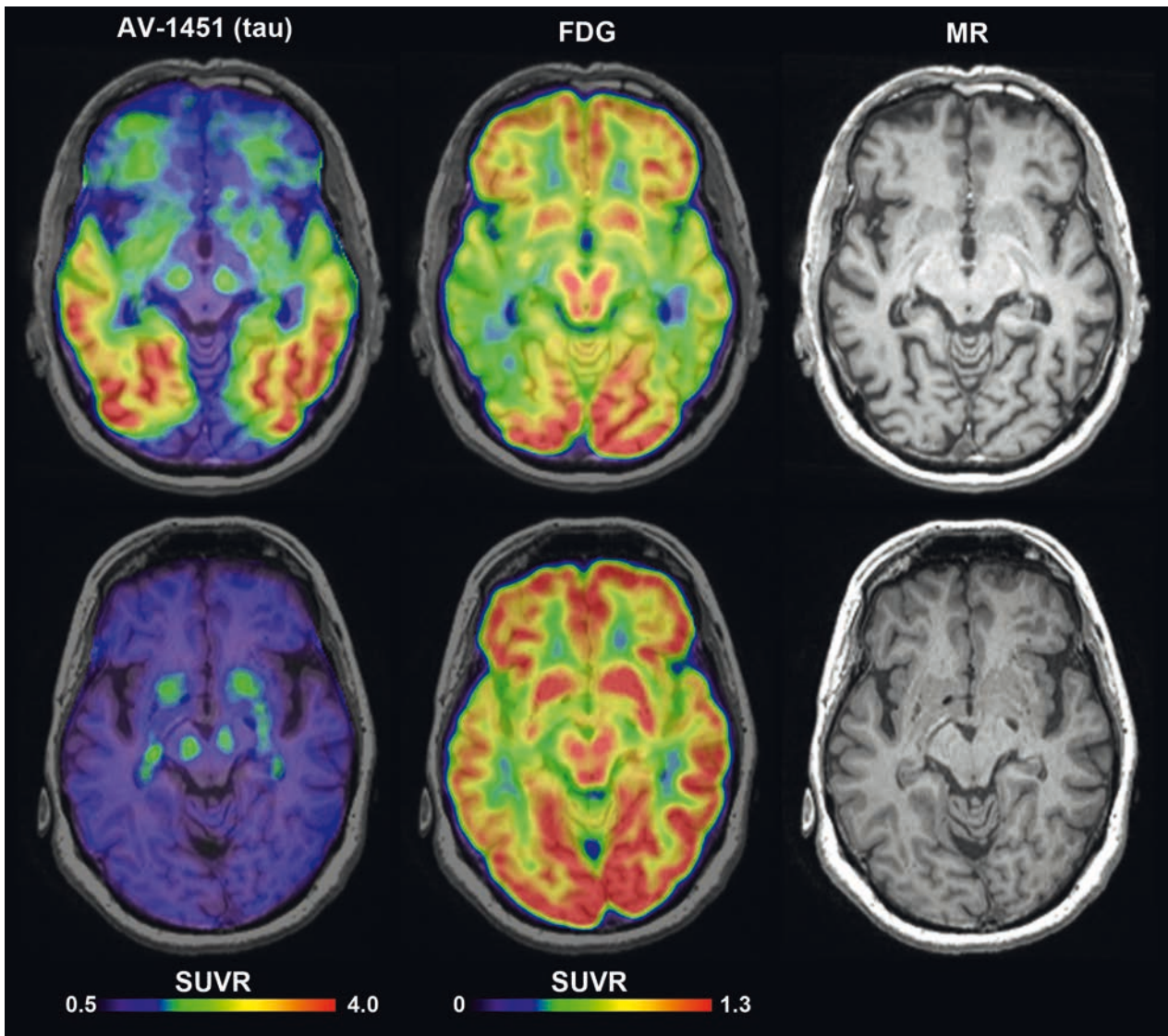
ALZHEIMERS SJUKDOM OCH MUTATIONER I MAPT-GENEN

Med undersökning av beta-amyloid och tau i cerebrospinalvätska ses avvikelser mycket tidigt vid begynnande Alzheimers sjukdom. Mer än tio år innan symtomdebut tycks pa-

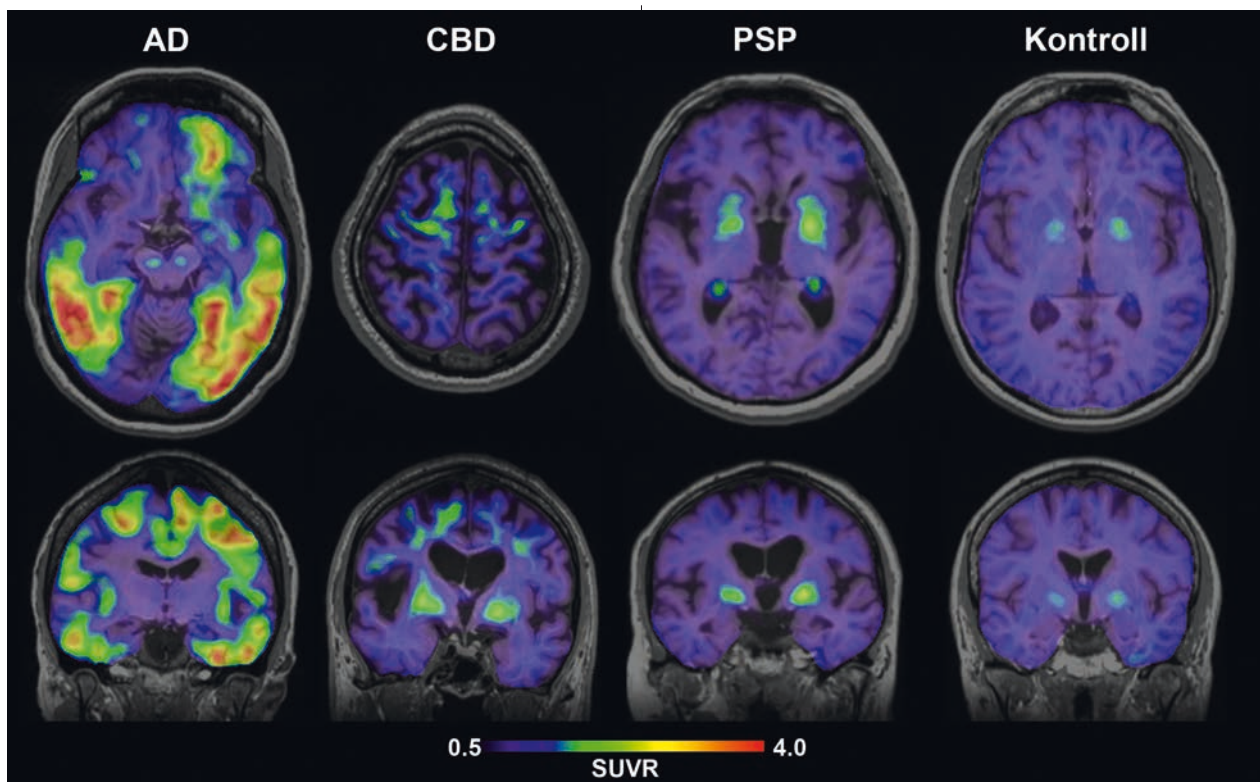
tienterna börja ansamla amyloid i hjärnan.⁴ Denna amyloid-upplagring har de senaste åren kunnat påvisas med PET-metodik, vilket har kunnat användas till att riskstratifiera patienter med begynnande minnesproblem till att ha, eller inte ha, en ökad risk av att insjukna i demens till följd av Alzheimers sjukdom under de närmast kommande åren. Dock korrelerar amyloid-PET-undersökningarna dåligt till de kognitiva symtom patienten har. Mängden amyloid i hjärnan tycks alltså inte avspegla patientens kognitiva funktionsnivå, utan snarare visa på en risk för att utveckla Alzheimers sjukdom.

Både AV-1451 och THK5351 uppvisar ett mycket kraftigt upptag i de förväntade hjärnregionerna vid kognitiv svikt orsakad av Alzheimers sjukdom, med början i de mediala och inferiora temporalloberna och därefter med spridning temporo-parietalt i takt med att symtomen tilltar. I sent skede av

sjukdomen ses ett upptag av tau i hela hjärnan, möjligen med undantag av gyrus pre- och postcentralis, som tycks drabbas först i ett mycket sent stadium. Vi har kunnat visa att den signal vi uppmäter vid tau-PET med AV-1451 i hög grad korrelerar till mängden aggregerat tau vid neuropatologisk undersökning vid en R406W-mutation i *MAPT* (tau)-genen.⁵ Denna mutation ger upphov till tau-aggregat av samma typ som de som ses vid Alzheimers sjukdom. I ännu opublicerad data har vi sett en mycket god samstämmighet mellan spridning av tau på PET och det förväntade spridningsmönster som beskrivits vid Alzheimers sjukdom enligt Braak-modellen. Vi har i denna ännu opublicerade studie även sett att tau-PET i mycket högre grad kan förutse mängden patologi och utbredningen av patologin än mätningar av tau-protein i cerebrospinalvätska. Det är även så att mängden tau och därmed tau-PET-signalen i hög grad korrelerar till de kognitiva



Figur 1. AV-1451-PET, FDG (fluorodeoxyglukos)-PET samt MRT för en patient med Alzheimers sjukdom (övre raden) och en frisk kontroll (nedre raden). Hos patienter med Alzheimers sjukdom ses ett tydligt upptag av AV-1451 (rödare färg) temporo-parietalt. I motsvarande område ses en tydlig minskning av sockerupptaget mätt med FDG. Hos kontrollen ses ett visst ospecifikt upptag av AV-1451 i de basala ganglierna (inklusive substantia nigra) och i plexus choroideus. Skalorna visar värden relativt till upptaget i cerebellära cortex.



Figur 2. AV-1451 (tau) PET vid olika tauopatier. Transversella bilder i övre raden, coronara bilder i nedre raden. Vid Alzheimers sjukdom (AD) ses temporoparietalt och frontalt upptag. Vid kortikobasal degenerasjon (CBD) ses upptag i motorkortex kontralateralt till den mest drabbade sidan samt ett visst upptag i underliggande vitsubstans och i de basala ganglierna. Vid progressiv supranukleär pares (PSP) och hos kontroller ses enbart ett ospecifikt upptag i de basala ganglierna.

“Vi har i denna ännu opublicerade studie även sett att tau-PET i mycket högre grad kan förutse mängden patologi och utbredningen av patologin än mätningar av tau-protein i cerebrospinalvätska.”

symtom som uppkommer vid Alzheimers sjukdom och att tau-PET därmed kan användas som en markör för hur långt sjukdomen har fortskridit. I vår studie kan AV-1451 fullständigt separera patienter med Alzheimers sjukdom från kontroller, jämfört med en diagnostisk säkerhet på ca 90 procent för både hippocampusvolym mätt med magnetresonanstomografi (MRT) och tau uppmätt i cerebrospinalvätska. Den regionala mängden tau i hjärnan korrelerar också väl till den regionala nedsättningen i glukosupptag, mätt med fluorodeoxyglukos (FDG)-PET,⁵⁶ som uppträder vid demens orsakad av Alzheimers sjukdom eller en R406W-*MAPT*-mutation.

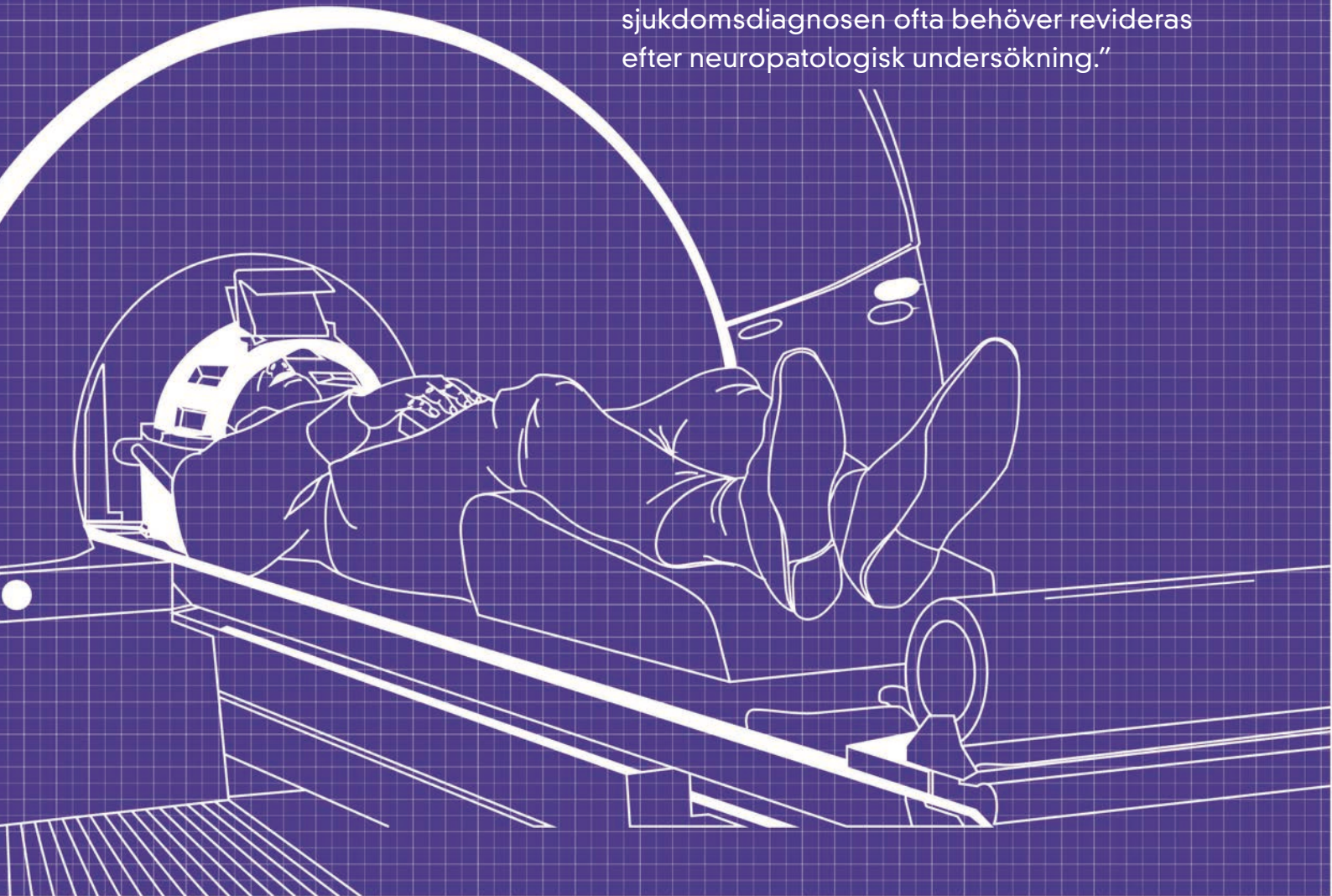
Tau-PET erbjuder således möjlighet att både diagnostiskt bekräfta att en minnessvikt eller en demens verkligen orsakas av Alzheimers sjukdom, såväl som att följa sjukdomsförlopp-

pet över tid. Det ter sig rimligt att tro att framtida behandlingsstudier vid Alzheimers sjukdom kommer att behöva visa på en effekt även på mängden tau i hjärnan, för att visa att den sjukdomsframkallande neurodegenerativa processen avstannar vid behandling. Vidare borde även utbredningen av tau-patologin kunna användas som en stratifiering av patienterna vid inklusion i kommande behandlingsstudier vid Alzheimers sjukdom.

PROGRESSIV SUPRANUKLEÄR PARES

De sjukdomsrelaterade tau-ansamlingarna vid progressiv supranukleär pares skiljer sig från de vid Alzheimers sjukdom på så vis att de i huvudsak består av den så kallade 4R-tau-isoformen. Dessa bildar tau-aggregationer som inte har samma spiralformade struktur som vid Alzheimers sjukdom, utan i stället består av raka proteintrådar (straight fibrils). I förhoppning om att ha fått tag i ett verktyg som skulle kunna vara behjälpligt i diagnostiken, har vi och flera andra grupper tittat på upptaget av AV-1451 radioliganden vid progressiv supranukleär pares.⁷⁹ Studierna är mycket samstämmiga resultatmässigt och har endast hittat en diskret ökning i de basala ganglierna på gruppnivå jämfört med kontroller. Tyvärr har även kontrollpersoner en relativt stark ospecifik och åldersberoende inbindning av radioligand i de basala ganglierna, både av AV-1451 och av THK-5351, vilket försvårar bedömning av signalen vid progressiv supranukleär pares. Vi har därefter i en uppföljande neuropatologisk studie kunnat

”Det är välkänt att den kliniska diagnosen kortikobasalt syndrom ofta orsakas av annan patologi än kortikobasal degeneration och att sjukdomsdiagnosen ofta behöver revideras efter neuropatologisk undersökning.”



visa att AV-1451 inte alls kan detektera kortikal tau-patologi vid progressiv supranukleär pares.¹⁰ Liganden tycks därmed tyvärr inte användbar på individnivå för att stödja vid diagnostiken av progressiv supranukleär pares.

KORTIKOBASALT SYNDROM/KORTIKOBASAL DEGENERATION

Kortikobasalt syndrom är en klinisk diagnos som innefattar en symtomtriad med asymmetrisk rigiditet, dystoni eller myoklonus kombinerat med apraxi, kortikal sensorisk defekt, och/eller alien limb-fenomen, som kan orsakas av bland annat kortikobasal degeneration. Tau-patologin vid kortikobasal degeneration består även den i huvudsak av 4R-tau med en rak fibrill-struktur, vilket gör att de radioligander som finns sannolikt har en lägre affinitet för tau-patologi vid kortikobasal degeneration än för patologin vid Alzheimers sjukdom. Det har dock visats i två fallrapporter^{11,12} att personer med neuropatologiskt verifierad kortikobasal degeneration som genomgått AV-1451 PET-undersökning i livet hade ett PET-upptag

som korrelerade väl med den neuropatologiska utbredningen av tau. Upptaget på PET var tydligt svagare än det upptag som ses vid Alzheimers sjukdom, vilket stämmer bra med en lägre affinitet av radioliganden. En ny japansk rapport där man använt THK5351 har visat en PET-signal hos patienter med kliniskt diagnostiserat kortikobasalt syndrom. Artikel-författarna rapporterar en tydlig signal i motorkortex kontralateralt till den mest drabbade extremiteten hos fem patienter med kortikobasalt syndrom.¹³ Vi har, än så länge opublicerade, data som visar liknande resultat vid användning av AV-1451. Vi har undersökt patienter med ett kliniskt kortikobasalt syndrom och ser hos dessa ett signifikant upptag i primära motorkortex kontralateralt till den sida som har de mest uttalade symtomen. Det finns även ett tydligt upptag i den subkortikala vitsubstansen under de motoriska kortexområdena hos dessa patienter. Det är välkänt att den kliniska diagnosen kortikobasalt syndrom ofta orsakas av annan patologi än kortikobasal degeneration och att sjukdomsdiagnosen ofta behö-

ver revideras efter neuropatologisk undersökning.¹⁴ Både AV-1451 och TH5351 uppvisar inbindning till patologi i de förväntade hjärnregionerna vid kortikobasalt syndrom, men det återstår att helt säkerställa om alla dessa fall verkligen representerar kortikobasal degeneration eller om det finns annan förklarande patologi som ej kan särskiljas från kortikobasal degeneration med dessa PET-radioligander. Den vanligaste feldiagnostiken vid kortikobasalt syndrom/kortikobasal degeneration är en bakomliggande alzheimerpatologi med kortikobasalt syndrom-klinik. De patienter som inkluderats i vår studie med kortikobasalt syndrom-klinik, men där den bakomliggande orsaken var en alzheimerpatologi, kunde dock tydligt urskiljas med tau-PET.

SAMMANFATTNING

PET-undersökningar med radioligander som binder till aggregerat tau har visats avbilda den patologi som förekommer vid Alzheimers sjukdom och en del av de sjukdomsorsakande mutationerna i *MAPT*-genen (exempelvis R406W). Upptaget vid tau-PET-undersökningarna vid Alzheimers sjukdom korrelerar väl med utvecklingen av kognitiva symtom och till en minskning av glukosupptaget i hjärnan, vilket gör metoden mycket användbar för att säkerställa att den kognitiva svikten beror på alzheimerpatologi samt för att följa förloppet vid sjukdomen. Med tau-PET är separationen mellan patienter med Alzheimers sjukdom och kontroller närmast hundra procentig, vilket gör metoden unik.

Vid progressiv supranukleär pares är bindingsaffiniteten låg och signalen som uppmäts är tyvärr för låg för att på ett meningsfullt sätt bidra till diagnostiken. När det gäller kortikobasalt syndrom/kortikobasal degeneration kan både AV-1451 och THK5351 tydligt urskilja de patienter som har en kortikobasalt syndrom-klinik på basen av en alzheimerpatologi. Övriga fall med kortikobasalt syndrom-klinik uppvisar en lovande PET-signal i förväntade hjärnregioner, men eftersom patienterna som inkluderats i dessa studier enbart har diagnostiserats kliniskt och då diagnosen inte har verifierats neuropatologiskt återstår det dock att visa om denna signal uteslutande representerar kortikobasal degenerationpatologi eller om andra bakomliggande patologier kan ge upphov till en liknande signal.



RUBEN SMITH /Foto: Karin Enell Smith
MD, PhD, ST-läkare i Neurologi, Skånes
Universitetssjukhus
ruben.smith@med.lu.se

REFERENSER

1. Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol* 2016; 12(1):15-27.
2. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5(3):228-234.
3. Hall S, Ohrfelt A, Constantinescu R, et al. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders. *Arch Neurol* 2012; 69(11):1445-1452.
4. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(1):98-106.
5. Smith R, Puschmann A, Scholl M, et al. 18F-AV-1451 tau PET imaging correlates strongly with tau neuropathology in MAPT mutation carriers. *Brain* 2016; 139(Pt 9):2372-2379.
6. Smith R, Wibom M, Olsson T, et al. Posterior Accumulation of Tau and Concordant Hypometabolism in an Early-Onset Alzheimer's Disease Patient with Presenilin-1 Mutation. *J Alzheimers Dis* 2016; 51(2):339-343.
7. Cho H, Choi JY, Hwang MS, et al. Subcortical 18 F-AV-1451 binding patterns in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2016. doi: 10.1002/mds.26844. [Epub ahead of print].
8. Smith R, Schain M, Nilsson C, et al. Increased basal ganglia binding of 18 F-AV-1451 in patients with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2016. doi: 10.1002/mds.26813. [Epub ahead of print].
9. Whitwell JL, Lowe VJ, Tosakulwong N, et al. [18 F]AV-1451 tau positron emission tomography in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2016. doi: 10.1002/mds.26834. [Epub ahead of print].
10. Smith R, Scholl M, Honer M, Nilsson CF, Englund E, Hansson O. Tau neuropathology correlates with FDG-PET, but not AV-1451-PET, in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 2017; 133(1):149-151. doi: 10.1007/s00401-016-1650-1. Epub 2016 Nov 29.
11. Josephs KA, Whitwell JL, Tacik P, et al. [18F]AV-1451 tau-PET uptake does correlate with quantitatively measured 4R-tau burden in autopsy-confirmed corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol* 2016; 132(6):931-933.
12. McMillan CT, Irwin DJ, Nasrallah I, et al. Multimodal evaluation demonstrates in vivo 18F-AV-1451 uptake in autopsy-confirmed corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol* 2016; 132(6):935-937.
13. Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, et al. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by 18F-THK5351 PET. *Neurology* 2016; 87(22):2309-2316.
14. Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010; 133(Pt 7):2045-2057.