

Koagulationsrelaterade och vävnadsmodulerande proteaser vid vaskulär demens och Alzheimers sjukdom.

Demens är ett sjukdomssyndrom med en påtaglig nedsättning av den kognitiva förmågan. De två vanligaste demenssjukdomarna är Alzheimers sjukdom (AD) och vaskulär demens (VaD). Den vanligaste formen av VaD är subkortikal vaskulär demens (SVD) vilken är en småkärlssjukdom som ger upphov till lakunära infarkter och ischemiska vitsubstansskador i hjärnas centrala delar. AD och VaD är ofta överlappande sjukdomar och man talar då om att dessa patienter har drabbats av blanddemens (BD). Manifest demenssjukdom föregås vanligen av ett stadium av lindrig kognitiv störning (MCI). Alla patienter med MCI utvecklar emellertid inte demens. För den enskilda patienten är det av vikt att tidigt kunna säkerställa diagnos vad gäller specifik demenssjukdom, så att behandling kan sättas in i ett tidigt skede.

Cerebrospinalvätska (likvor, ryggvätska) står i direkt kontakt med hjärnan och dess molekylära sammansättning antas avspegla hjärnans metabola processer. Många studier har påvisat förändringar i likvor av amyloid β ($A\beta$) och tau hos patienter med AD gentemot kontroller. Fokus har på senare år flyttats till MCI för att kunna särskilja dem som kommer att utveckla AD från dem som förblir stabila. Målet med studien är att undersöka potentiella markörer för småkärlssjukdom (=vitsubstansmarkörer) och jämföra dem med de mer väletablerade AD-markörerna hos patienter med SVD, BD och AD. Likaså är syftet att utvärdera olika markörers koppling till de olika sjukdomsspecifika skadetyperna för att öka den patogenetiska förståelsen för dessa kliniskt heterogena demensgrupper. Detta kan i förlängningen leda till såväl bättre diagnostik som prevention.

Flera studier har visat på avvikelser i koncentrationen av $A\beta$ och tau i likvor hos patienter med MCI som senare utvecklar AD. Patienter med manifest SVD har förändringar i $A\beta$, men inte i tau nivåerna. Förhöjning av neurofilament (NF-L), som representerar subkortikal axonal skada, har påvisats hos patienter med SVD. Föga är emellertid känt om förändringar i MCI stadiet hos dem som senare utvecklar SVD. Vi har visat att MCI patienter som senare utvecklar SVD har en annan likvorprofil med förhöjt NF-L och övervägande normala AD-markörer än de som senare utvecklar både BD och AD. För att fördjupa kunskapen och utöka batteriet av biokemiska markörer vilka kan särskilja patienter med SVD från AD analyserades hjärnregionala markörer (tau, NF-L och myelin basiskt protein (MBP)) i kombination med s.k. matrixmodulerande enzymer (MMP-1,-2,-3,-9 & -10) och dess hämmare (TIMP-1 & -2) liksom $A\beta$. Med s.k. multivariat statistik kunde konstateras att MBP, TIMP-1, NFL, tau, MMP-9 och $A\beta$ bidrog till att separera SVD från AD med hög noggrannhet. De markörer vilka tycks visualisera småkärlssjuka (MBP, TIMP-1, NFL och MMP-9) och AD (tau), men även förändringar som är mer sjukdomsövergripande ($A\beta$) kommer att kopplas samman med hjärnavbildningsfynd och sjukdomsprogress i jakten på en ökad förståelse för bakomliggande sjukdomsmekanismer. Skillnader i enzymaktivitet/nivåer i CSF, vilka kopplas samman med processning av för sjukdomarna specifikt förändrade proteiner såsom både extracellulärmatris och $A\beta$, undersöks med samma målsättning.