

Kaj Blennow, docent, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Mölndal, och forskare vid Medicinska forskningsrådet, Stockholm (*kaj.blennow@neuro.gu.se*)

Börje Lind, överläkare, geriatriska kliniken, Gävle–Sandviken

Elsa Andersson, överläkare, psykiatriska kliniken, Halmstad

Niels Andreasen, med dr, överläkare, rehabiliteringskliniken, Piteå Älvdals sjukhus, Piteå

Likvoranalyser i klinisk diagnostik av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom

En litteraturgenomgång och tre fall från den kliniska vardagen

II Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD) tillhör gruppen »transmissible spongiform encephalopathies« (TSE). TSE förekommer hos både människor och djur, t ex scrapie hos får och »bovine spongiform encephalopathy« (BSE) hos nötkreatur (galna ko-sjukan).

CJD förekommer i olika kliniska former. Den vanligaste formen är sporadisk CJD, medan ärftlig CJD (orsakad av mutationer på genen för prionproteinet) svarar för ca 10–15 procent av fallen. Det finns även sällsynta fall av iatrogen CJD, där sjukdomen överförs via injektioner av humant tillväxthormon eller transplantation av t ex hornhinna eller hjärnhinna.

De senaste åren har CJD fått stor uppmärksamhet i massmedier, efter att det har framkommit indicier på att CJD kan överföras till människor via produkter från nötkreatur med galna ko-sjukan. Denna nya variant av CJD (nvCJD) är likartad, men inte identisk, med CJD då den uppkommer hos yngre människor och har delvis avvikande symtomatologi [1].

Nästan alla fall med nvCJD har förekommit i Storbritannien (idag över 80 fall), medan enstaka fall har förekommit i Frankrike, Tyskland och Irland.

Smittämnet är en abnorm proteinvariant

Det smittsamma ämnet vid CJD har visats bestå av en abnorm variant av ett protein kallat »proteinaceous infectious agent« (prion). Sannolikt orsakas CJD av att detta normala synapsprotein (prion protein cellular, PrPC) får en förändrad tertiärstruktur (prion protein scrapie, PrPSc), vilket gör det resistent mot proteaser och därmed ansamlas i neuronerna eller i »amyloida plack« [2].

Begreppet spongiforma encefalopatier kommer från den neuropatologiska bilden, där man ser en uttalad spongios (hålbildning) sekundärt till neuronförlust tillsammans med en ofta uttalad astroglios [3].

Amyloida plack bestående av PrPSc ses endast hos ca 15 procent av fallen [3].

Patologin ses huvudsakligen i kortex i storbjärnan, men

SAMMANFATTAT

Den kliniska diagnostiken av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD) är svår, då sjukdomsbilden är varierande och okarakteristisk. Sjukdomen misstänks ofta först relativt sent. Frågeställningen uppkommer dock ofta i den kliniska vardagen vid utredning av patienter med snabbt progredierande demens och/eller oklara neurologiska symtom.

Datortomografi och resonanstomografi av hjärnan ger ingen hjälp.

Bestämning av de neuronspecifika proteinerna 14-3-3 och tau i likvor har visats ha värde i diagnostiken av CJD, med högre både sensitivitet och specificitet än förekomst av »spike and wave«-komplex på EEG.

Likvor 14-3-3-protein analyseras med metodik där protein antingen kan påvisas eller inte påvisas, medan tau analyseras med kvantitativ ELISA-metodik, där en kraftigt ökad nivå (i likvor >1 500 pg/ml) indikerar CJD.

Då bestämning av tau i likvor används i ökande utsträckning i klinisk rutin i diagnostiken av Alzheimers sjukdom, förefaller tau vara att rekommendera som förstahandsanalys framför 14-3-3-protein även vid misstanke om CJD.

förekommer också i basala ganglier, talamus, cerebellum och hjärnstammen.

Sjukdomen är ovanlig, med en incidens på cirka ett fall per miljon invånare och år i Sverige [1]. Frågeställningen CJD är dock relativt vanlig i den kliniska vardagen, vid utredning av

Tabell I. Kliniska data, DT/MRT, EEG och likvorfynd hos tre patienter med Creutzfeldt–Jakobs sjukdom.

	Patient 1		Patient 2		Patient 3	Referensområdet
Ålder vid symtomdebut	54 år		65 år		61 år	
Initiala symtom	dubbelseende, balanssvårigheter		glömska, nedstämdhet förvirringsepisoder		nervositet, sömnstörning förvirringsepisoder	
Dominerande symtom	cerebellär ataxi demens bulbära symtom		demens cerebellär ataxi myoklonier		demens myoklonier	
Sjukdomsduration	5 månader		1 (–2?) år			4 månader
DT	utan anmärkning ingen atrofi		utan anmärkning ingen atrofi		utan anmärkning ingen atrofi	
MRT	utan anmärkning ingen atrofi		ej utfört		utan anmärkning ingen atrofi	
EEG	utan anmärkning ingen fokaltitet inga spike and wave		utan anmärkning inga spike and wave		förlångsamrad grundrytm med spike and wave	
Likvoranalys	LP1	LP2	LP1	LP2	LP1	
Sp-leucocyter	<1×10 ⁶	<1×10 ⁶	10×10 ⁶	<1×10 ⁶	<1×10 ⁶	<5×10 ⁶ /l
Albuminkvot	4,4	9,1	2,7	ej utfört	4,6	<10,2
IgG-index	0,52	0,40	0,49	ej utfört	0,46	<0,63
IgG-oligonklonala band	saknas	saknas	saknas	ej utfört	saknas	saknas
IgM-index	<0,02	<0,02	<0,02	ej utfört	0,044	<0,06
Tau-protein	3 280	14 600	1 860	3 470	5 090	<400 pg/ml

patienter med snabbt progredierande demens eller oklara neurologiska symtom.

Den kliniska sjukdomsbilden karakteriseras i typiska fall av demens tillsammans med multifokala neurologiska symtom, så som myoklonier och ataxi, med en snabb progress. Mer än 90 procent av patienterna har avlidit efter ett år. Sjukdomsbilden är dock varierande och ofta okarakteristisk, och sjukdomen misstänks ofta först relativt sent och då på grund av det snabba kliniska förloppet.

Den svåraste differentialdiagnosen är snabbt progredierande Alzheimers sjukdom, men även andra demenssjukdomar (t ex frontotemporal demens), cerebrovasculära sjukdomar, neurologiska sjukdomar (t ex ALS) liksom CNS-infektioner (t ex Borrelia, HIV/aids) och intoxicationer kan vara svåra att skilja från CJD [4, 5].

Datortomografi (DT) och resonanstomografi (MRT) av hjärnan är normala eller visar ospecifik atrofi [6]. Förekomst av periodisk tagg- och vågaktivitet (»spike and wave«-komplex) på EEG kan ge stöd för diagnosen CJD, men spike and wave-komplex ses endast hos drygt hälften av alla fall och oftast sent i sjukdomsförloppet, och är inte heller patognomont för CJD [7, 8].

Flera olika »hjärnspecifika proteiner« har föreslagits kunna vara av värde i den kliniska diagnostiken av CJD. Framför allt har påvisande av proteinet 14-3-3 i likvor föreslagits som markör för CJD [9], men även tau-protein har visats ha värde i diagnostiken [10]. Nedan presenterar vi en litteraturgenomgång om likvoranalyser vid CJD. Vi presenterar också tre fall från den kliniska vardagen där en mycket kraftig ökning av tau i likvor var det enda objektiva fyndet talande för CJD.

II Fallbeskrivning 1

En 54-årig tidigare frisk man insjuknar med tilltagande dubbelseende och balanssvårigheter. Han söker vårdcentralen, då

han inte blivit hjälpt av nya glasögon, och remitteras vidare till demensenhet på rehabiliteringsklinik.

Vid klinisk undersökning finner man förutom dubbelseende tecken på cerebellär ataxi med ostadig gång och falltendens. Rutinblodprov är normala. DT samt MRT av hjärnan visar ingen atrofi eller andra patologiska förändringar, och EEG är normalt utan fokaltitet eller spike and wave-komplex.

Patienten försämras relativt hastigt med tilltagande ataxi med gångsvårigheter och tillkomst av fascikulationer, intentionstremor samt koordinationssvårigheter. Även den kognitiva förmågan försämras med nedsatt minne och språksvårigheter.

Likvoranalys visar normalt celltal, normal blod–hjärnbarriärfunktion och inga tecken på intratekal immunglobulinproduktion (Tabell I). Tau i likvor är kraftigt ökat (3 280 pg/ml), talande för en kraftig pågående neuronal destruktion (Tabell I). Den kliniska bilden och likvorfynden inger misstanke om CJD, varför patienten remitteras till regionens neurologiklinik.

Vid utredning där finner man en uttalad ataxi, dysmetri vid både finger–nästest och knä–hålttest, nystagmus, blickparet uppåt samt en klar kognitiv påverkan. Ett extensivt undersökningsbatteri inkluderande bland annat virusserologi och immunologi, elektromyogram (EMG), neurografi samt MRT ryggrad ger inga positiva fynd. Upprepade EEG visar inga säkra patologiska fynd.

Sammantaget finner man inga hållpunkter för någon specifik diagnos, enligt remissvaret »speciellt inte något som talar för Creutzfeldt–Jakobs sjukdom«, och man ställer diagnosen encefalopati utan närmare specifikation (UNS).

Patienten återremitteras till rehabiliteringskliniken och har nu efter cirka fyra månaders sjukdomsduration försämrats kraftigt med grava demenssymtom, ataxi och sväljsvårigheter. Han klarar inte längre sina allmänna dagliga livsfunktioner.

ner (ADL) och är rullstolsburen. En förnyad likvoranalys visar fortfarande en normal blod–hjärnbarriärfunktion och inga tecken på inflammatorisk process, medan tau i likvor nu har ökat ytterligare till 14 600 pg/ml (Tabell I).

Patienten avlider efter cirka fem månaders sjukdom. Obduktion av hjärnan visar normala makroskopiska fynd utan atrofi eller andra patologiska fynd. Mikroskopiskt ses i kortex och i lillhjärnan spongiforma förändringar och astroglios överensstämmande med CJD.

II Fallbeskrivning 2

En 65-årig kvinna, som förutom en framgångsrikt cytostatikabehandlad ovarialtumör varit frisk, besväras sedan nästan ett år av viss glömska vid stress. Hon har under det senaste halvåret varit trött och nedstämd och har haft tilltagande orienteringssvårigheter med ett par förvirringsepisoder. Gången har blivit ostadigare, och hon har fallit och slagit upp ena ögonbrynet.

Kvinnan har varit i kontakt med neurolog, som inte fann något annat anmärkningsvärt än att patienten verkade litet uppspelt, inte var helt orienterad till tid och att en psykiater bedömt att hon hade en maskerad depression. Patienten vårdades senare på psykiatrisk klinik på grund av akut förvirring, då man noterade minnessvårigheter och tecken på demensutveckling, varför hon remitterades vidare till demensenhet.

Vid klinisk undersökning finner man tecken på demens med både kognitiva symtom och beteendestörning samt neurologiska symtom i form av ataxi i både övre och nedre extremiteter samt inställningsnystagmus. EEG, utförd två gånger med sex veckors intervall, är normalt utan spike and wave-komplex, och DT av hjärnan är normal utan atrofi eller andra förändringar.

Likvoranalys visar normalt celltal, normal blod–hjärnbarriärfunktion, och inga tecken på intratekal immunoglobulinproduktion (Tabell I). Tau är kraftigt ökat (1 860 pg/ml), och vid förnyad lumbalpunktion två månader senare har tau stigit till 3 470 pg/ml (Tabell I).

Sjukdomen progredierar med tilltagande demens, sväljningssvårigheter, balansstörning och myoklonier. Terminalt är patienten mutistisk och avlider efter en duration på nästan två år från första uppgifterna om glömska. Obduktion bekräftade misstanken om CJD med uttalade spongiosa förändringar och astroglios storhjärnskortex i samtliga lobber och även i putamen och talamus.

II Fallbeskrivning 3

En 61-årig kvinna som tidigare varit helt frisk söker vårdcentralen på grund av nervositet, sömnsvårigheter och problem på arbetet. Hon ordineras sömnmedicin och anxiolytikum. Några veckor senare läggs hon in akut på grund av förvirring. Man finner hyperaktiva reflexer, men för övrigt är kliniskt status normalt. DT av hjärna är normal.

En vecka senare kommer patienten åter akut på grund av tilltagande personlighetsförändring, minnessvårigheter och talsvårigheter. Vid klinisk undersökning finner man demenssymtom i form av afasi, apraxi och spatial störning samt dysdiadokokinesi vänster arm och allmänt livliga reflexer. Patienten behöver hjälp med all ADL.

Rutinblodprov är normala. DT med kontrast liksom MRT av hjärnan är båda helt normala. Neurologkonsult bedömer tillståndet som i första hand psykogent, men möjliga differentialdiagnoser är metabol encefalopati och CJD. Likvoranalys visar normalt celltal, normal blod–hjärnbarriärfunktion och inga tecken på intratekal immunoglobulinproduktion och tau i likvor är kraftigt ökat till 5 090 pg/ml (Tabell I). HIV-, Borrelia- och syfilis- och virusserologi är negativa. På

EEG finner man förutom en förlängsammad grundaktivitet spike and wave-komplex i vänster hemisfär med maximum temporalt och centralt.

Sjukdomen progredierar snabbt, och terminalt har patienten mycket uttalade myoklonier och avlider efter en sjukdomsduration på fyra månader efter första symtom. Vid obduktion ses atrofi främst av frontallobber. Mikroskopiskt ser man en spongiform encefalopati förenlig med CJD samt positiv PrP-färgning diffust positiv i hela kortex, accentuerad frontalt och parietalt.

II Litteraturgenomgång

Det har tidigare påpekats att den komplexa och varierande symptomatologin vid CJD försvårar den kliniska diagnostiken [5]. Framför allt i relativt tidig fas av sjukdomen är diagnosen svår, då den initiala symptomatologin kan variera från smygande demenssymtom till ett relativt akut insjuknande med fokala neurologiska symtom.

DT och MRT av hjärnan ger inte någon hjälp i diagnostiken, då man inte ser några specifika förändringar förutom en viss generell atrofi sent i förloppet [6]. EEG kan ge stöd för diagnosen vid förekomst av spike and wave-komplex [11], men detta kommer oftast först sent i förloppet [7, 12]. Frekvensen av spike and wave-komplex vid CJD varierar i litteraturen och anges ofta till ca 75 procent [7, 13]. I en nyligen publicerad stor serie av neuropatologiskt verifierade fall av CJD fanns dock spike and wave-komplex endast hos 50 procent av fallen [8]. EEG-förändringarna är inte heller specifika för CJD utan kan ses vid flera andra hjärnsjukdomar, t ex Alzheimers sjukdom, Binswangers sjukdom och olika encefalopatier [9, 13, 14].

Nya studier pekar på att likvoranalyser kan ge god hjälp i den kliniska diagnostiken av CJD. Den mest logiska biokemiska markören för CJD vore bestämning av PrP^{Sc} i likvor. Emellertid kan endast PrP^C påvisas i likvor, medan PrP^{Sc} inte kan detekteras [15].

Studier av neuronspecifika protein

Det protein som studerats mest som diagnostisk markör för CJD är 14-3-3-protein. 14-3-3 är ett normalt förekommande neuronalt protein [16]. Med tvådimensionell elektrofores upptäcktes 1986 att proteinet kunde påvisas i likvor från patienter med CJD och herpes simplex-encefalit [17]. Ett flertal studier har därefter funnit att påvisande av 14-3-3 i likvor har en hög sensitivitet (94–97 procent) och specificitet (84–94 procent) för CJD [9, 18–20]. En ökad frisättning av 14-3-3 till likvor sker dock vid många former av akut neuronalt sönderfall, och falskt positiva fynd ses därför vid t ex encefaliter, slagganfall, intoxicationer och metastaser [20, 21].

Ett annat neuronspecifikt protein är tau. Tau är lokaliserat till mikrotubuli i nervcellernas axoner i CNS [22]. Proteinets utsöndras kontinuerligt till likvor, där nivån antas avspegla graden av axonal degeneration [23]. Hittills har bestämning av tau i likvor fokuserats på Alzheimers sjukdom, där tau-nivån ligger cirka tre gånger högre än hos åldersmatchade kontroller, vilket verifierats i över 30 studier [24]. Nya studier har visat att tau också har en potential i den kliniska diagnostiken av CJD. I en studie fann man att nivån av tau i likvor var mycket mer ökad än vid Alzheimer, mellan 7–40 gånger, med ett medelvärde på 12 200 pg/ml [10], vilket kan jämföras med ett referensvärde för analysen är < 400 pg/ml.

Den optimala brytpunkten befanns vara 1 500 pg/ml (med högre tau än brytpunkten indikerande CJD). Man fann att sensitiviteten var 100 procent medan specificiteten var 95 procent jämfört med andra demenssjukdomar (majoriteten Alzheimers sjukdom) och neurologiska sjukdomar [10]. I en



Annons

Annons

annan studie gjordes en direkt jämförelse mellan 14-3-3 (de-tekterbar nivå) och tau (>1 500 pg/ml) i likvor [25]. Sensitiviteten för att påvisa 14-3-3 var något högre (84 procent) än för en hög nivå av tau (74 procent), medan specificiteten var något lägre för 14-3-3 (91 procent) än för tau (95 procent). För båda analyserna bestod falskt positiva fall av patienter med virusencefalit eller CNS-vaskulit [25]. Tau och 14-3-3 i likvor har således en jämförbar sensitivitet och specificitet för CJD [25].

Även om sensitiviteten och specificiteten för att diagnostisera CJD är höga för både påvisande av 14-3-3 och tau >1 500 pg/ml finns dock falskt positiva prov, vid sjukdomar med kraftigt akut neuronalt sönderfall som encefaliter, slaganfall och CNS-tumörer [20, 21]. I de fall dessa sjukdomar inte säkert kliniskt kan skiljas från CJD kan de dock ofta identifieras med annan metodik.

Om basala likvoranalyser (cellräkning, albuminkvot, IgG-index och analys av oligoklonala IgG-band) utförs kan sjukdomar med blod-hjärnbarriärskada (t ex slaganfall) och infektiösa och inflammatoriska sjukdomar (t ex herpesencefalit) identifieras [26]. Vid CJD ses en normal albuminkvot och ingen inflammatorisk reaktion, och även de fall vi redovisar hade normala fynd avseende dessa parametrar.

I en studie kunde man även visa att de fall med initialt misstänkt CJD som hade falskt positivt 14-3-3-protein i likvor kunde identifieras på MRT (slaganfall och CSN-tumör) och/eller hade blod-hjärnbarriärskada eller tecken på inflammation vid likvoranalys [19].

I två stora studier där man jämfört den diagnostiska potentialen av påvisande av 14-3-3-protein i likvor med förekomst av spike and wave-komplex på EEG, hade 14-3-3 en klart högre sensitivitet (ca 95 procent mot 65 procent) och även högre specificitet (84-93 procent mot 74-86 procent) än EEG-förändringar [9, 18, 20].

Viktiga diagnostiska hjälpmedel

Både 14-3-3 och tau i likvor kan således fungera som viktiga diagnostiska hjälpmedel för att ställa diagnosen CJD. Påvisande av 14-3-3 i likvor har också nyligen föreslagits som ett kriterium för att kliniskt diagnostisera CJD [9].

Metoderna ger dock olika typer av resultat: tau bestäms med ELISA-metodik [27], där man får ett kvantitativt värde, medan påvisande av 14-3-3-protein i likvor sker med polyakrylamid gelelektrofores och Western blot-teknik [28], vilket ger resultat i form av »14-3-3-protein i likvor påvisat/ej påvisat«. Påvisande av 14-3-3 i likvor är en analys specifikt inriktad på CJD medan bestämning av tau i likvor används i ökande utsträckning vid demensdiagnostik.

År 2000 utfördes ca 2 500 analyser av tau i likvor i klinisk rutin vid det neurokemiska laboratoriet vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Mölndal. Tau i likvor förefaller ha ett värde även vid klinisk misstanke om CJD.

II Kommentar

De tre fallbeskrivningarna är exempel på att analys av tau i likvor kan ha en avgörande betydelse i diagnostiken av CJD. Fallen är också exempel på hur kliniken vid CJD kan vara så varierande och okarakteristisk att sjukdomen inte misstänks eller att diagnosen inte kan ställas. I samtliga tre fall var DT och MRT normala, och EEG var normalt i två av de tre fallen. Det gemensamma positiva fyndet var i samtliga fall en mycket kraftig ökning av tau i likvor, klart över den nivå (1 500 pg/ml) som angetts som gräns för att CJD bör misstänkas [10, 25].

Vid likvoranalys fann man ingen blod-hjärnbarriärskada eller tecken på inflammation/infektion i CNS, vilket till-

sammans med normala DT/MRT-fynd talar emot andra sjukdomar som ger mycket kraftig ökning av tau (större infarkter, tumörer eller CNS-encefaliter). Den mycket kraftiga ökningen av tau i likvor var därför den viktigaste indikatoren på CJD.

Biokemisk analys av likvor blir allt viktigare i den kliniska demensdiagnostiken. Särskilt vad gäller Alzheimers sjukdom finns idag likvoranalyser (tau och A β 42) som i ökande utsträckning används i den kliniska vardagen [29], då de visats ha en relativt god sensitivitet och specificitet [30-32]. Nya data i litteraturen talar för att analys av tau i likvor även kan vara av värde i den kliniska diagnostiken av CJD.

Referenser

- Lundberg PO. Ännu bara en början av galna ko-sjukan? Creutzfeldt-Jakobs sjukdom och andra prionsjukdomar: nuläget. *Läkartidningen* 2001; 98: 19-24.
- Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol* 1998; 8: 499-513.
- Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1994-2004.
- Wader T. Två fall av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. Komplex symptomatologi försvårar diagnostiken. *Läkartidningen* 1997; 94: 3857-60.
- Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 811-5.
- Otto M, Wiltfang J, Tumani H, Zerr I, Lantsch M, Kornhuber J et al. Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 1997; 225: 210-2.
- Hansen HC, Zschocke S, Sturenburg HJ, Kunze K. Clinical changes and EEG patterns preceding the onset of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 99-106.
- Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 162-6.
- Harrington MG, Merrill CR, Asher DM, Gajdusek DC. Abnormal proteins in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 279.
- Poser S, Mollenhauer B, Krauss A, Zerr I, Steinhoff BJ, Shroeter A et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1999; 122: 2345-51.
- Lemstra AW, van Meegen MT, Vreyling JP, Meijerink PHS, Jansen GH, Bulk S et al. 14-3-3 testing in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 514-6.
- Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 32-40.
- Rosenmann H, Meiner Z, Kahana E, Halimi M, Lenetsky E, Abramovsky O et al. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1997; 49: 593-5.
- Goedert M. Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1993; 16: 460-5.
- Van Everbroeck B, Green AJE, Pals P, Martin JJ, Cras P. Decreased levels of amyloid β 1-42 in cerebrospinal fluid of Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease* 1999; 1: 419-29.
- Blennow K, Wallin A, Ågren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical diagnostic marker for axonal degeneration in Alzheimer's disease? *Mol Chem Neuropathol* 1995; 26: 231-45.
- Hsich G, Kennedy K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; 335: 924-30.
- Blennow K, Minthon L, Wallin A. Nya rön om Alzheimers sjukdom: Gott hopp om att biokemiska markörer kan skärpa diagnostiken. *Läkartidningen* 2000; 97: 6-10.
- Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-A β 42 as

diagnostic markers for Alzheimer's disease in clinical practice. Arch Neurol 2001; 58: 373-9.

31. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemschneider M, De Deyn PP et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. Neurology 1999; 52: 1555-62.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

CSF-analyses in clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. A literature review and three cases from routine clinical practice

Kaj Blennow, Börje Lind, Elsa Andersson, Niels Andreasen

Läkartidningen 2001; 98:2446-51

The clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is often difficult, since the clinical presentation varies between patients and is often uncharacteristic. Therefore, CJD is often not suspected until late in the disease process, due to the rapid progress of the disease. Suspected CJD is, however, frequent in routine clinical practice, in the investigation of patients with rapidly progressing dementia and/or uncharacteristic neurological symptoms. We present results from cerebrospinal fluid (CSF) analyses in CJD, focusing on the two neuron-specific proteins 14-3-3 and tau. Analysis of 14-3-3 protein is performed by Western blotting, in which 14-3-3 is either detectable in CSF or not, while CSF-tau is analyzed using quantitative ELISA methodology, in which a markedly increased CSF level of tau (<1500 pg/mL) is indicative of CJD. Tau and 14-3-3 findings show comparable sensitivity and specificity, higher than the presence of spike and wave complexes on an EEG. The increase in CSF-tau in CJD is substantially higher than in Alzheimer's disease, with low overlap between the disorders. Instead, false positive results are found in disorders with massive acute neuronal damage (encephalitis, stroke and CNS tumors). In cases in which these disorders cannot be differentiated from CJD on clinical grounds, they can often be identified by MRT or by the finding of blood-brain barrier damage or signs of inflammation upon CSF analysis. CSF-tau is increasingly used in the routine diagnosis of Alzheimer's disease, and the analysis also seems to be of use in the clinical diagnosis of CJD. We also present three cases from routine clinical practice, all with a marked increase in CSF-tau, which was the only positive objective sign in two of the cases.

Correspondence: Kaj Blennow, Dept of Clinical Neuroscience, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-431 80 Mölndal, Sweden.

Särtryck

Läkartidningen

Palliativ medicin är vetenskapen som den palliativa vården grundar sig på, dvs utbildningen, utvecklingen och forskningen.

I Läkartidningen har under 1999 och 2000 publicerats 15 artiklar som belyser palliativ vård från olika sidor. Dessa har samlats i ett särtryck som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är
80 kronor.

Palliativ medicin



Beställer härmed.....ex
av "Palliativ medicin"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker