

Biomarkører i spinalvæske ved demens

Sammendrag

Bakgrunn. Vi ville vurdere om biomarkører som abeta42, tau og p-tau i spinalvæske kan skille Alzheimers sykdom fra andre demenssykdommer.

Materiale og metode. Etter søk i PubMed ble studier som inkluderte minst to pasientgrupper (med Alzheimers sykdom, demens med lewylegemer, frontotemporal demens og/eller vaskulær demens) og der sensitivitet og spesifisitet var rapportert valgt ut. Kvaliteten på artiklene ble skåret fra 0 til 7.

Resultater. 25 artikler ble inkludert. Kvalitetsskårene varierte mellom 2 og 5. I de fleste studiene var det statistisk signifikante forskjeller i konsentrasjon for alle de tre markørene mellom Alzheimers sykdom og hver av de tre andre demenssykdommene, med unntak av abeta42 for Alzheimers sykdom versus demens med lewylegemer. Alzheimers sykdom ble skilt fra vaskulær demens med sensitivitet og spesifisitet som varierte mellom 77–87 % og 62–80 % (abeta42), 79–100 % og 14–100 % (tau), 78–80 % og 63–96 % (p-tau 181), fra demens med lewylegemer med sensitivitet og spesifisitet som varierte mellom 72–94 % og 53–92 % (tau), 68–85 % og 61–85 % (p-tau 181) og fra frontotemporal demens med sensitivitet og spesifisitet som varierte mellom 37–91 % og 59–92 % (abeta42), 58–88 % og 68–92 % (tau), 44–91 % og 79–100 % (p-tau181).

Fortolkning. Metodebegrensninger og varierende resultater i inkluderte studier vanskeliggjør tolkingen. Det er foreløpig ikke nok holdepunkter for å hevde at spinalvæskemarkører alene kan bidra til å skille Alzheimers sykdom fra andre demenstyper.

Deler av artikkelen er basert på en studentoppgave fra Universitetet i Bergen (1).

> Se også side 2218

Ragnhild Eide Skogseth
 Institutt for klinisk medisin
 Universitetet i Bergen
 og
 Medisinsk avdeling
 Voss sjukehus

Tormod Fladby
 Nevrologisk avdeling
 Akershus universitetssykehus
 og
 Fakultetsdivisjonen Akershus universitetssykehus
 Universitetet i Oslo

Ezra Mulugeta
 Stavanger universitetssjukehus
 og
 Wolfson Centre for Age Related Diseases
 King's College, London

Dag Aarsland
daarsland@gmail.com
 Senter for eldremedisin
 Alderspsykiatrisk seksjon
 Psykiatrisk klinikk
 Stavanger universitetssjukehus
 og
 Universitetet i Oslo/Akershus universitetssykehus

Antallet personer som får en demensdiagnose er økende. Den hyppigste årsaken til demens er Alzheimers sykdom. Demens er en klinisk diagnose, mens supplerende undersøkelser som MR eller CT og blodprøver gjennomføres for å utelukke årsaker til sekundær demens. De *ulike* demenssykdommene bestemmes også klinisk, men den kliniske diagnostikken har varierende nøyaktighet sammenliknet med obduksjonsdiagnoser (2). Det er derfor behov for gode biomarkører for å diagnostisere og skille de ulike demenssykdommene. Dersom sykdomsrettet behandling blir en realitet, vil presis diagnostikk tidlig i forløpet bli spesielt viktig.

En god biomarkør for Alzheimers sykdom bør reflektere sentrale nevropatologiske trekk ved tilstanden, den bør valideres mot nevropatologiske obduksjonsfunn, den bør være presis (klare å detektere Alzheimers sykdom tidlig og skille den fra andre tilstander som gir demens), den bør være reliabel, ikke-invasiv, enkel å utføre og billig, og den bør ha sensitivitet og spesifisitet over 80 % (3). Spinalvæskeanalyse er mest lovende – det skiller godt mellom dem med symptomer på tidlig Alzheimers sykdom og friske eldre og er allerede til en viss grad i klinisk bruk (tab 1) (4, 5). Det finnes relativt få studier der man har undersøkt markørens evne til å skille de ulike demenssykdom-

mene fra hverandre (6). Dette er viktig – fordi de har ulik prognose og reagerer forskjellig på legemidler.

Hensikten med denne litteraturgjennomgangen var derfor å vurdere markørens evne til å skille Alzheimers sykdom fra de andre mest prevalente demenssykdommene.

Materiale og metode

Søk ble gjort i PubMed. Nærmere beskrivelse av søkestrategi og utvalgelse av artikler finnes i *den utvidede metodebeskrivelsen på nett*. Sammendraget til alle treff ble lest, og vi skaffet oss fulltekstversjoner av artiklene som fylte (eller som det ikke kunne utelukkes fylte) inklusjonskriteriene:

- En eller flere av markørene abeta42, tau eller p-tau var blitt analysert i spinalvæske
- Minst to pasientgrupper (av alternativene Alzheimers sykdom, frontotemporallappdemens, demens med lewylegemer og vaskulær demens) var inkludert
- Sensitivitet og spesifisitet for markørens evne til å skille mellom disse sykdommene ble rapportert

Dersom det var flere artikler basert på samme materiale, ble kun én av disse inkludert. Inkluderte artikler ble vurdert etter en modifisert versjon av en tidligere brukt kvalitets-skala (7). Faktorer som ble tillagt vekt var diagnostikk (klinisk eller obduksjonsverifisert), pasientseleksjon, prøvebehandling og antall pasienter.

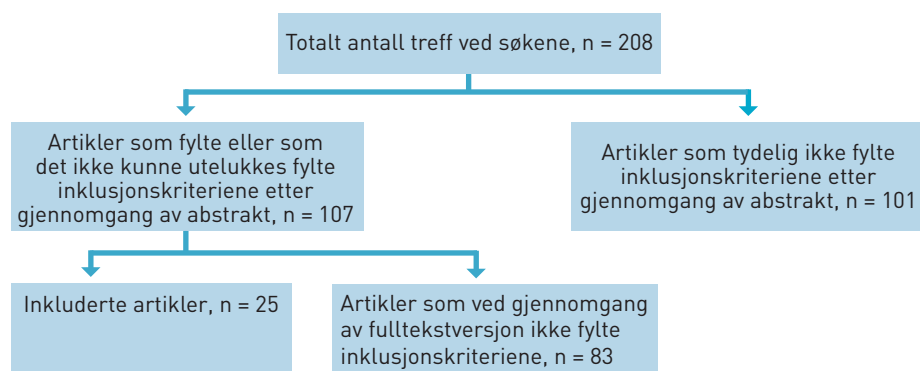
Poengene ble summert (maksimalskår 7) og median kvalitetsskår ble beregnet. Median, minimum og maksimum sensitivitet og spesifisitet blir presentert for hver gruppe, basert på alle artiklene der dette var rapportert. Statistisk signifikans ble satt til 5 %.

Resultater

I alt 25 artikler ble inkludert (fig 1).

Hovedbudskap

- Spinalvæskeanalyse skiller mellom personer med tidlig Alzheimers sykdom og friske eldre
- Spinalvæskeanalyse skiller ikke godt nok mellom Alzheimers sykdom og andre demenssykdommer
- Metodebegrensninger og varierende resultater i inkluderte studier gjør tolking vanskelig



Figur 1 Litteratursøk. Antall treff, inkluderte og ekskluderte artikler. Én artikkel ble funnet ved gjennomgang av referanselister, totalt antall inkluderte artikler ble derfor 25

Alzheimers sykdom og vaskulær demens
I 13 artikler ble pasienter med Alzheimers sykdom og vaskulær demens sammenliknet og sensitivitet og spesifisitet rapportert (8–20). To studier hadde delvis overlappende pasientmateriale (8, 9), derfor ble kun den ene (9) inkludert. Vi sto da igjen med 12 studier med til sammen 1 013 pasienter (fig 2, tab 2, e-tab 3). Median kvalitetsskår var 3,5 (spredning 2–5).

I fem studier hadde man undersøkt om det var forskjell i konsentrasjon av abeta42 hos pasienter med Alzheimers sykdom og hos pasienter med vaskulær demens, i fire ble det funnet statistisk signifikant ($p < 0,05$) lavere konsentrasjon hos dem med Alzheimers sykdom (9–12). I en studie var pasientene delt inn i sannsynlig og mulig Alzheimers sykdom ut fra NINCDS-ADRDA-kriteriene (21). Det ble funnet statistisk signifikant lavere verdier i «sannsynliggruppen» enn i «muliggruppen» (13). Fra tre studier var det rapportert sensitivitet og spesifisitet til abeta42 (9, 11, 14) (fig 2, tab 2, e-tab 3).

Det var åtte studier der man hadde sett på forskjellen i taukonsentrasjon mellom grup-

pene. I seks var det statistisk signifikant høyere verdi hos dem med Alzheimers sykdom (9, 10, 13–16), i de to andre var verdiene ikke forskjellige (11, 17). Sensitivitet og spesifisitet for total taukonsentrasjon ble rapportert i sju studier (9, 14–19) (fig 2, tab 2, e-tab 3).

I alle de fem studiene der man hadde sett på forskjeller i p-taukonsentrasjon (p-tau 181, p-tau 199 og p-tau 231), var det statistisk signifikant høyere konsentrasjoner hos pasientene med Alzheimers sykdom enn hos dem med vaskulær demens (9, 11, 12, 15, 16). Det var tre studier der sensitivitet og spesifisitet for p-tau 181 var rapportert (9, 16, 20) (fig 2, tab 2, e-tab 3).

Ulike kombinasjoner av abeta42, tau og p-tau er blitt analysert i seks studier, med sensitivitet 86–97% og spesifisitet 42–100% (9, 10, 12–14, 19).

Alzheimers sykdom og demens med lewylegemer

Det var ti artikler med til sammen 1 172 pasienter der man hadde sett på markørenes evne til å skille mellom pasienter med Alz-

heimers sykdom og pasienter med demens med lewylegemer (13, 15, 20, 22–28) (fig 3, e-tab 4). Median kvalitetsskår var 3 (spredning 2–5). Det var ikke statistisk signifikant forskjell mellom abeta42-nivået hos dem med Alzheimers sykdom og hos dem med demens med lewylegemer i noen av de seks studiene der man hadde sett på dette (13, 22–26). Sensitivitet og spesifisitet var rapportert for abeta42 i to studier (fig 3, tab 2, e-tab 4) (24,27).

I én av de sju studiene av tau fant man ikke statistisk signifikant forskjell mellom gruppene (22), mens det i de andre seks var høyere taukonsentrasjon hos pasienter med Alzheimers sykdom (13, 15, 24–27). Sensitivitet og spesifisitet var rapportert for tau i fire studier (fig 3, tab 2, e-tab 4) (15, 24, 25, 27).

P-tau 181 var undersøkt i fem studier. I én fant man like verdier hos pasientene med Alzheimers sykdom og pasientene med demens med lewylegemer (22), mens det i de andre fire studiene var høyere verdier hos dem med Alzheimers sykdom (23, 24, 26, 28). I alle de fem studiene var sensitivitet og spesifisitet for p-tau 181 undersøkt (20, 23, 24, 26, 28) (fig 3, tab 2, e-tab 4).

I seks av studiene hadde man sett på ulike kombinasjoner av markørene, og sensitivitet mellom 56% og 94% og spesifisitet mellom 67% og 94% ble rapportert (13, 22–25, 27).

Alzheimers sykdom og frontotemporallappsdemens

Det fantes totalt ti studier, med til sammen 838 pasienter, der man hadde sett på nytten av markørene ved differensialdiagnostikk mellom Alzheimers sykdom og frontotemporallappsdemens (15, 20, 21, 24, 28–35) (fig 4, e-tab 5). Median kvalitetsskår var 3 (spredning 2–4).

I fem av seks studier der abeta42-konsentrasjon var rapportert, var denne statistisk signifikant høyere hos pasienter med frontotemporallappsdemens enn hos pasienter med Alzheimers sykdom (24, 29–32). I én studie var det ikke noen forskjell (33). I fire studier hadde man sett på sensitivitet og spesifisitet for abeta42s evne til å skille mellom gruppene (24, 29–31) (fig 4, tab 2, e-tab 5).

Taukonsentrasjonen var målt i åtte studier. Det ble funnet statistisk signifikant høyere konsentrasjoner hos pasienter med Alzheimers sykdom i alle studiene (15, 24, 29–34). Sensitivitet og spesifisitet var rap-

Tabell 1 Oversikt over tre spinalvæskemerkere (5)

Markør	Patologisk substrat	Endring ved Alzheimers sykdom
Abeta42	Betaamyloidpeptider, senile plakk	Redusert
Tau	Nevrofibrillære floker, nevrontap	Økt
P-tau	Hyperfosforylering av tau, neurofibrillære floker, nevrontap	Økt

Tabell 2 Median sensitivitet og spesifisitet inkludert spredning for ulike spinalvæskebiomarkører

Markør	Alzheimers sykdom versus vaskulær demens			Alzheimers sykdom versus demens med lewylegemer			Alzheimers sykdom versus frontotemporallappsdemens		
	Antall artikler	Sensitivitet, % [spredning]	Spesifisitet, % [spredning]	Antall artikler	Sensitivitet, % [spredning]	Spesifisitet, % [spredning]	Antall artikler	Sensitivitet, % [spredning]	Spesifisitet, % [spredning]
Abeta42	3	82 [77–87]	67 [62–80]	2	69 [48–89]	58 [21–94]	4	75 [37–91]	78 [59–92]
Tau	7	94 [79–100]	73 [14–100]	4	81 [72–94]	82 [53–92]	7	74 [58–88]	82 [68–92]
P-tau 181	3	78 [78–80]	92 [63–96]	5	80 [68–85]	69 [61–85]	6	85 [44–91]	82 [79–100]

portert i sju studier (15, 24, 29–32, 34) (fig 4, tab 2, e-tab 5).

Når det gjaldt p-tau, var det én studie der det ikke var statistisk signifikant forskjell mellom p-tau 181-nivå hos pasienter med Alzheimers sykdom og hos pasienter med frontotemporalappsdemens (29) – i fem andre studier hvor p-tau 181 var undersøkt, fant man høyere konsentrasjoner hos dem med Alzheimers sykdom enn hos dem med frontotemporalappsdemens (24, 28, 31, 33, 34). Sensitivitet og spesifisitet for evnen til p-tau 181 til å skille gruppene, var rapportert i fem studier (20, 24, 28, 31, 34) (fig 4, tab 2, e-tab 5).

Ulike kombinasjoner av markørene for å skille pasienter med Alzheimers sykdom og pasienter med frontotemporalappsdemens var undersøkt i fem av studiene, i disse var det en sensitivitet på 72–86% og en spesifisitet på 80–97% (24, 30–33).

Diskusjon

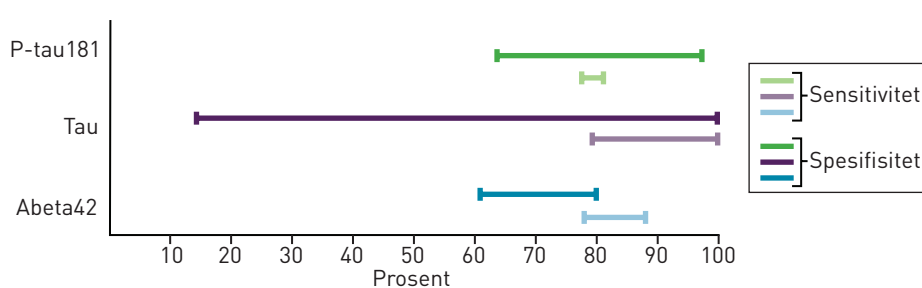
Studiene tyder på at konsentrasjonen av abeta42 i spinalvæske er lavere hos pasienter med Alzheimers sykdom enn hos pasienter med vaskulær demens og frontotemporalappsdemens, mens tau- og p-tauverdier er høyere hos dem med Alzheimers sykdom enn hos dem med vaskulær demens, frontotemporalappsdemens og demens med lewylegemer. Det er stor spredning studiene imellom når det gjelder sensitivitet og spesifisitet for markørens evne til å skille Alzheimers sykdom fra andre demensformer. Resultatene er ikke entydige – ut fra dette materialet kan man foreløpig ikke konkludere med at noen av markørene oppfyller kriteriene til en god biomarkør (4).

Ulike kombinasjoner av markørene har vært undersøkt, de fleste kombinasjonene kun i én eller to studier. Det er nødvendig med flere undersøkelser for å vurdere nytten av dette.

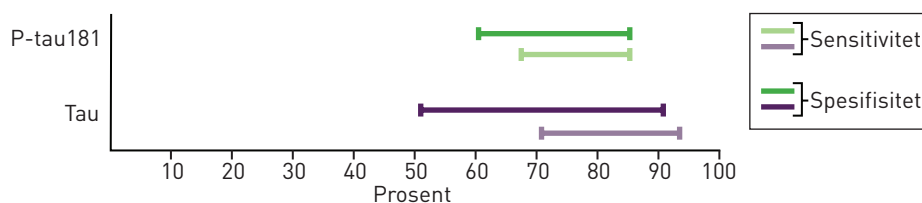
Svakheter

Flere begrensninger gjør nytten av markørene vanskelig å vurdere. Én viktig begrensning er at det er så få studier med obduksjonsverifiserte diagnoser. Klinisk diagnostikk er usikker, og kun i tre studier var diagnostikken i noen utstrekning basert på obduksjon (12, 20, 32). I tillegg har det i de fleste studiene vært små og selekterte materialer, og det finnes få multisentrestudier med denne problemstillingen. En annen svakhet er at flere av studiene, inkludert enkelte av dem med høy sensitivitet og spesifisitet, var basert på pasienter med mer alvorlig grad av demens, mens det er mest behov for biomarkører for å skille demensformene tidlig i sykdommen.

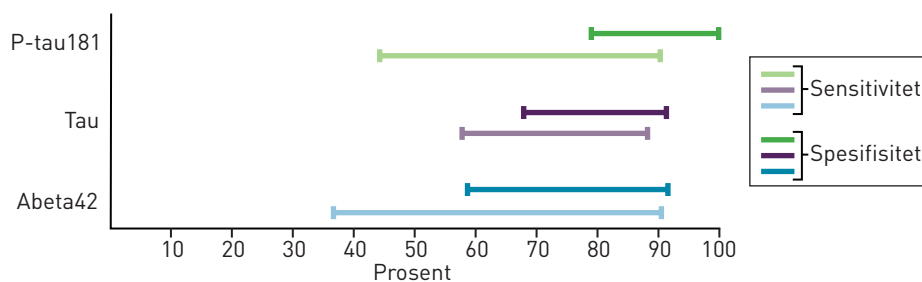
I noen studier er alle med Alzheimers sykdom med vaskulære lesjoner på CT og MR blitt ekskludert, i andre undersøkelser er disse blitt klassifisert i en egen gruppe eller som pasienter med Alzheimers sykdom. Hvordan man skal diagnostisere pasienter med blandet demens er en utfordring. Dette gjelder særlig for demens med lewylegemer, hvor graden av samtidige tegn på Alzheimers sykdom va-



Figur 2 Spredningen i rapportert sensitivitet og spesifisitet for ulike biomarkørers evne til å skille Alzheimers sykdom fra vaskulær demens (9, 11, 14–20)



Figur 3 Spredningen i rapportert sensitivitet og spesifisitet for ulike biomarkørers evne til å skille Alzheimers sykdom fra demens med lewylegemer (15, 20, 23–28). Abeta42 er ikke inkludert fordi det i kun to artikler var rapportert sensitivitet og spesifisitet for denne markøren



Figur 4 Spredningen i rapportert sensitivitet og spesifisitet for ulike biomarkørers evne til å skille Alzheimers sykdom fra frontotemporalappsdemens (15, 20, 24, 28–32, 34)

rierer sterkt, noe som sannsynligvis vil påvirke spinalvæskeverdiene av de tre markørene.

I studiene er det blitt brukt ulike metoder for å måle markørene, disse samsvarer i varierende grad (9). Men også for den metoden som er brukt i flest studier, Innost ELISA fra Innogenetics, er det til dels stor variasjon i resultatene ulike studier imellom. Slik variasjon ser ut til å være spesielt stor for måling av abeta42 (6). For å kunne vurdere nytten av å bruke markørene klinisk er det nødvendig å standardisere analysens laboratoriene imellom og – ikke minst – sikre god preanalytisk prøvebehandling. Det er vist at abeta42 adherer til overflater av glass og polystyren, derfor bør det brukes utstyr av polypropylen (36). Likevel er det i flere av de inkluderte studiene ikke opplyst hvilket utstyr som er brukt.

De fleste studiene har vært eksplorative, i den forstand at man har valgt en grenseverdi (cut-off) for markørene som ga maksimal sensitivitet og spesifisitet i hver enkelt studie. Dette vanskeliggjør tolking og sammenlikning av resultatene. Det er behov for studier der man undersøker sensitivitet og spesifisitet ut fra en a priori-bestemt grenseverdi.

En ideell biomarkør er lite invasiv. Det er oftere bivirkninger etter spinalpunksjon enn etter for eksempel venepunksjon, men det er data som tyder på at det er få tilfeller av postspinal hodepine hos demente. Blennow og medarbeidere registrerte komplikasjoner hos 395 demente pasienter som var blitt spinalpunktet. Kun 2% fikk hodepine, og den var i alle tilfellene mild (37). Svært sjelden inntreffer det alvorlige komplikasjoner. Det er likevel behov for å forbedre analysemetodene før spinalvæske kan anbefales brukt i differensieringen av ulike demensdiagnoser. Flere nye internasjonale retningslinjer anbefaler spinalvæskemarkørene som diagnostisk hjelpemiddel for å stille diagnosen Alzheimers sykdom hos personer med begynnende mental svekkelse (38, 39). Foreløpig er det imidlertid ikke gode nok holdpunkter for å hevde at spinalvæskemarkørene alene kan bidra til å skille Alzheimers sykdom fra andre demenstyper.

Utvidet metodebeskrivelse, e-tab 3, e-tab 4 og e-tab 5 finnes kun i Tidsskriftets nettgave.

>>>

Ragnhild Eide Skogseth (f. 1982)

er cand.med. Hun har gått forskerlinjen og er for tiden turnuslege ved Voss sykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Tormod Fladby (f. 1959)

er professor i nevrologi, avdelingssjef ved nevroklinikken ved Akershus universitetssykehus, som bl.a. innbefatter en hukommelsesklinikk. Han leder en forskningsgruppe som fokuserer på etiologi, tidlig diagnostikk og utprøvende behandling for kognitiv svikt og demens.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Ezra Mulugeta (f. 1964)

har doktorgrad fra Karolinska Institutet og er tilknyttet King's College i London, der han har vært postdoktor. Han har jobbet ved Senter for nevro- og alderspsykiatrisk forskning ved Stavanger universitetssykehus og er for tiden ansatt ved undersøkelseslaboratoriet for legemiddelkvalitet i Uppsala.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Dag Aarsland (f. 1959)

er dr.med. og spesialist i psykiatri. Han er forskningsleder og seksjonsoverlege ved Regionalt senter for eldremedisin og samhandling (SESAM), Stavanger universitetssykehus, og professor i demensforskning ved Centrum for Alzheimerforskning, Karolinska Institutet. I tillegg er han tilknyttet Universitetet i Oslo og Akershus universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Skogseth RE. Stikk for bedre diagnostikk – spinalvæskebiomarkører ved demenssykdommer. Bergen: Universitetet i Bergen, 2010.
2. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56: 1143–53.
3. The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. Consensus report of the Working Group on: «Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease». *Neurobiol Aging* 1998; 19: 109–16.
4. Andreasen N, Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 165–73.
5. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009; 302: 385–93.
6. Frankfort SV, Tulner LR, van Campen JP et al. Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as biomarkers for dementia: a review of recent literature. *Curr Clin Pharmacol* 2008; 3: 123–31.
7. Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1255–63.
8. de Jong D, Jansen RW, Kremer BP et al. Cerebrospinal fluid amyloid beta42/phosphorylated tau ratio discriminates between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 755–8.
9. Reijn TS, Rikkert MO, van Geel WJ et al. Diagnostic accuracy of ELISA and xMAP technology for analysis of amyloid beta(42) and tau proteins. *Clin Chem* 2007; 53: 859–65.
10. Bibl M, Esselmann H, Mollenhauer B et al. Blood-based neurochemical diagnosis of vascular dementia: a pilot study. *J Neurochem* 2007; 103: 467–74.

11. Stefani A, Bernardini S, Panella M et al. AD with subcortical white matter lesions and vascular dementia: CSF markers for differential diagnosis. *J Neurol Sci* 2005; 237: 83–8.
12. Le Bastard N, Van Buggenhout M, De Leenheir E et al. LOW specificity limits the use of the cerebrospinal fluid AB1–42/P-TAU181P ratio to discriminate Alzheimer's disease from vascular dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 923–4, author reply 924–5.
13. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol* 2001; 58: 373–9.
14. Kapaki E, Paraskevas GP, Zalonis I et al. CSF tau protein and beta-amyloid (1–42) in Alzheimer's disease diagnosis: discrimination from normal ageing and other dementias in the Greek population. *Eur J Neurol* 2003; 10: 119–28.
15. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ et al. Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. *Arch Neurol* 2002; 59: 1267–72.
16. Boban M, Grbic K, Mladinov M et al. Cerebrospinal fluid markers in differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Coll Antropol* 2008; 32 [suppl 1]: 31–6.
17. Andreasen N, Vanmechelen E, Van de Voorde A et al. Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 298–305.
18. Paraskevas GP, Kapaki E, Liappas I et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluid tau protein in dementing and nondementing neuropsychiatric disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18: 163–73.
19. Hu YY, He SS, Wang X et al. Levels of nonphosphorylated and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients: an ultra-sensitive bienzyme-substrate-recycle enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Pathol* 2002; 160: 1269–78.
20. Koopman K, Le Bastard N, Martin JJ et al. Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau(181P). *Neurochem Int* 2009; 55: 214–8.
21. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939–44.
22. Nielsen HM, Minthon L, Londos E et al. Plasma and CSF serpins in Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2007; 69: 1569–79.
23. Wada-Isoe K, Kitayama M, Nakaso K et al. Diagnostic markers for diagnosing dementia with Lewy bodies: CSF and MIBG cardiac scintigraphy study. *J Neurol Sci* 2007; 260: 33–7.
24. de Jong D, Jansen RW, Pijnenburg YA et al. CSF neurofilament proteins in the differential diagnosis of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 936–8.
25. Gómez-Tortosa E, Gonzalo I, Fanjul S et al. Cerebrospinal fluid markers in dementia with lewy bodies compared with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1218–22.
26. Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K et al. Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 1472–80.
27. Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H et al. CSF diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neural Transm* 2006; 113: 1771–8.
28. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 95–102.
29. Grossman M, Farmer J, Leight S et al. Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005; 57: 721–9.
30. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Diehl J et al. Tau and Abeta42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. *Neurology* 2002; 58: 1622–8.
31. Schoonenboom NS, Pijnenburg YA, Mulder C et al. Amyloid beta(1–42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 62: 1580–4.
32. Bian H, Van Swieten JC, Leight S et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology* 2008; 70 [19, Pt 2]: 1827–35.
33. Blasko I, Lederer W, Oberbauer H et al. Measurement of thirteen biological markers in CSF of patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 9–15.
34. Sjögren M, Davidsson P, Tullberg M et al. Both total and phosphorylated tau are increased in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 624–30.
35. Skovronsky DM, Lee VMY, Praticò D. Amyloid precursor protein and amyloid beta peptide in human platelets. Role of cyclooxygenase and protein kinase C. *J Biol Chem* 2001; 276: 17036–43.
36. Andreasen N, Hesse C, Davidsson P et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1–42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 673–80.
37. Blennow K, Wallin A, Häger O. Low frequency of post-lumbar puncture headache in demented patients. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 221–3.
38. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734–46.
39. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–9.

Mottatt 5.2. 2010, første revisjon innsendt 9.8. 2010, godkjent 7.7. 2011. Medisinsk redaktør Siri Lunde.