

Aivo-selkäydinnesteen ja veren merkkiaineet yhä tärkeämpiä Alzheimer-diagnostiikassa

- Aivo-selkäydinnesteestä määritettävien merkkiaineiden tutkimista voidaan hyödyntää Alzheimerin taudin diagnostiikassa.
- Viime aikoina on kehitetty myös plasmasta mitattavia merkkiaineita muistisairauksien diagnostiikkaan.
- Uusissa suosituksissa suositellaan Alzheimerin taudin tavanomaisen diagnostiikan lisäksi tautipatologian toteamista merkkiainetutkimuksin, joita ovat aivo-selkäydinnestetutkimus ja aivojen isotooppikuvantaminen.
- Viiveetön ja tarkka diagnoosi mahdollistaa oikeiden hoitokeinojen, kuten lääkityksen, valinnan. Lisäksi se helpottaa työkyvyn arviointia ja tarvittavien tukitoimien järjestämistä.

Ronja Lehmuskoski, Mika H. Martikainen 9.5.2025 08.00



VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus



Kuuntele

Väestössä yleisin kliininen muistisairauden diagnoosi on Alzheimerin tauti (noin 60 %) (1,2). Seuraavaksi yleisimmät neurodegeneratiiviset muistisairaudet ovat aivoverenkiertosairauden muistisairaus, Lewyn kappale -tauti ja otsa-ohimolohkorappeumat. Useamman muistisairauspatologian samanaikainen esiintyminen on tavallista etenkin ikääntyneillä (3).

Tieto muistisairauksista kehittyy jatkuvasti: tuoreiden suomalaisten tutkimustulosten perusteella TDP-43-proteiinipatologiaan liittyvä muistisairaus vaikuttaisi yleiseltä hyvin iäkkäiden keskuudessa (4).

Perusterveydenhuollossa jokaisen ja etenkin ikääntyneitä hoitavan lääkärin tulisi hallita muistisairauksien diagnostiikan ja lääkehoidon peruseräkkeet.

Käsitystä Alzheimerin taudin patogeneesistä on hallinnut amyloidihypoteesi (5), jonka mukaan sairauden kehittymisessä on keskeistä beeta-amyloidin (A β) kertyminen aivoihin ja neurofibrillaaristen vyyhtien muodostuminen. Vyyhdit, joiden pääkomponenttina on epänormaalisti fosforyloitunut tau-proteiini (p-tau), vahingoittavat synapsien toimintaa ja johtavat aksonivaurioon (6).

Vaurioituneista aksoneista vapautuu soluvälitilaan ja aivo-selkäydinnesteen joukkoon esimerkiksi tau-proteiineja ja kevyetketjuisia neurofilamenteja (NfL) (7). Happaman säikeisen gliaproteiinin (GFAP) tuotanto lisääntyy gliasolujen aktivoituessa esimerkiksi keskushermoston vaurioissa ja neurodegeneraatioissa (8).

Amyloidipatologian lisäksi muun muassa neuroinflammaatiolla, infektiolla ja lipideillä lienee merkitystä Alzheimerin taudin patofysiologiassa (9,10).

Diagnostiset tutkimukset

Muistisairauksien ensilinjan tutkimukset toteutetaan perusterveydenhuollossa. Niihin kuuluvat muistin ja kognition arviointi standardoiduilla testeillä.

Muut erotusdiagnostiset vaihtoehdot huomioidaan haastattelun, kliinisen tutkimuksen ja laboratoriotutkimusten avulla (2). Aivojen magneettikuvaus (MK) on muistisairautta epäiltäessä ensisijainen kuvantamistutkimus.

Kun muistisairautta epäillään ennestään omatoimisella potilaalla, tarvitaan yleensä kattavampia diagnostisia selvittelyjä; nämä toteutetaan erikoissairaanhoidossa.

Alzheimerin taudin diagnostiikka on aiemmin pitkälti pohjautunut tautipatologiaa tukeviin löydöksiin (oirekuva, kuvantamistutkimukset ym.). Menetelmien kehittyessä, kliinisen tutkimustiedon kertyessä ja laboratoriotutkimusten saatavuuden lisääntyessä Alzheimerin taudin diagnostisiin kriteereihin on uusimmissa suosituksissa otettu mukaan myös patofysiologian osoitus merkkiainetutkimuksin (2,11).

Muistisairauksien diagnostiikassa voidaan tarvittaessa hyödyntää esimerkiksi aivo-selkäydinnesteen muistimerkkiainetutkimuksia, kuvantamista positroniemissiotomografialla (PET) ja neuropsykologista tutkimusta.

PET-kuvantamisen merkkiaine valitaan oirekuvan ja tutkimustulosten mukaan. Alzheimerin taudille tyypillistä amyloidin kertymistä aivokuorelle voidaan osoittaa taas esimerkiksi Pittsburgh-yhdiste B:n (PiB) (12) tai flutemetamolilla (13) avulla. Aivojen glukoosimetabolialla voidaan kuvata ¹⁸fluorodeoksiglukoosin (FDG) (14) avulla.

Mahdollisen hypometabolian sijainnin mukaan tulos voi antaa viitteitä otsa-ohimolohkorappeumista. Lewyn kappale -taudin tai Alzheimerin taudin kohdalla FDG-PET-kuvaus ei ole diagnostinen mutta voi antaa viitteitä neurodegeneratiivisesta prosessista.

Tau-proteiinia osoittavia PET-kuvausmenetelmiä on myös kehitetty, mutta nämä eivät ole vielä kliinisessä käytössä. PET-kuvausten käyttöä muistisairauksien diagnostiikassa rajoittaa tutkimuksen hinta sekä saatavuus etenkin muiden merkkiaineiden kuin FDG:n kohdalla.

Neuropsykologisella tutkimuksella voidaan tarkemmin arvioida, mille kognition osa-alueille heikkeneminen sijoittuu, sekä sitä, sopiiko oireisto muistisairauteen liittyväksi (15).

Aivo-selkäydinnesteen muistimerkkiaineet

Aivo-selkäydinnesteen muistimerkkiainetutkimukset mahdollistavat Alzheimerin taudin patofysiologisten muutosten tunnistamisen. Vakiintuneessa diagnostisessa käytössä ovat beeta-amyloidi 42 (Aβ42), kokonais-tau-proteiini (t-tau) ja fosforyloitunut tau-proteiini 181 (p-tau) (16,17).

Alzheimerin tautia sairastavalla havaitaan aivo-selkäydinnesteessä tavallisesti sekä pienentynyt Aβ42-pitoisuus että suurentuneet t-tau- ja p-tau-pitoisuudet. Pieni Aβ42-pitoisuus viittaa amyloidin kertymiseen aivoihin osana Alzheimerin taudin patofysiologiaa. Suurentunut t-tau-pitoisuus puolestaan viittaa neuronivaurioon eikä ole spesifi Alzheimerin taudille; p-tau (181) kuvaa spesifimmin Alzheimerin taudin neuronivauriota.

Tutkimusten tuloksia arvioidaan kokonaisuutena, mikä parantaa diagnostiikan osuvuutta. Kaikkien kolmen merkkiaineen poikkeavuudet puhuvat vahvasti Alzheimerin taudin puolesta, mutta yksittäiset poikkeavuudet viittaavat vain epäspesifisti muistisairauden mahdollisuuteen (17). A β 42-pitoisuus voi pienentyä jo useita vuosia ennen koettuja muistioireita. Tau-pitoisuudet puolestaan suurentuvat oireiden ilmetessä ja ovat yhteydessä koettujen muistioireiden vaikeusasteeseen (18).

Otsa-ohimolohkorappeumissa A β 42-pitoisuudet eivät yleensä pienene merkittävästi (19). Myös tau-pitoisuudet pysyvät pienempinä kuin Alzheimerin taudissa (20). Toisaalta erittäin suuria tau-pitoisuuksia tavataan sairauksissa, joissa neuronituho on erittäin nopeaa, kuten Creutzfeldt–Jakobin taudissa (21).

Lewyn kappale -taudissa p-tau-pitoisuus säilyy normaalina. T-tau-pitoisuuksissa on enemmän vaihtelua, mutta verrattuna Alzheimerin tautiin ne pysyvät pienempinä. A β 42:ssa taas nähdään vähenemistä kuten Alzheimerin taudissa, etenkin taudin edenneessä vaiheessa (22).

Tutkimuksia aivo-selkäydinnesteen merkkiainemuutoksista aivoverenkiertosairauden muistisairaudessa on verraten vähän. Aivoverenkiertosairauksien moninaisuus ja samanaikaisen Alzheimerin taudin suhteellinen tavallisuus vaikeuttavat asian tutkimista (23,24).

Aivojen verisuonten muutokset tulevat yleensä esiin jo ensilinjan kuvantamistutkimuksissa, ja aivo-selkäydinnestetutkimuksiin edetään harvemmin. Alzheimerin tautiin verrattuna aivoverenkiertosairauden muistisairaudessa aivo-selkäydinnesteestä määritetyt A β 42-pitoisuudet ovat lähempänä normaalia; tau-proteiinipitoisuudet ovat normaaleja tai normaalien ja Alzheimerin taudissa tavattavien arvojen välimaastossa. Akuutissa aivoiskemiassa t-tau-pitoisuudet voivat suurentua huomattavasti (25).

Aivo-selkäydinnesteestä määritettävien merkkiaineiden tutkimuksella voidaan parantaa Alzheimerin taudin diagnoosin osuvuutta ja siten tunnistaa potilaita, joiden voi odottaa hyötyvän Alzheimerin taudin lääkähoidoista. Samoin voidaan käytännössä sulkea pois Alzheimerin tauti, kun merkkiaineiden pitoisuudet ovat kauttaaltaan normaaleja (26).

Useat virhelähteet voivat vaikuttaa herkkien laboratoriomääritysten tuloksiin. Tästä syystä näytteiden huolellinen käsittely ja akkreditoitujen laboratorion palvelujen käyttäminen on tärkeää (27).

Tuoreissa suosituksissa ollaan siirtymässä kohti Alzheimerin taudin biologisen diagnoosin käyttöä, jossa tyypillisen oirekuvan lisäksi korostetaan näyttöä sairauteen sopivasta amyloidi- ja tau-patologiasta (28).

Plasman muistimerkkiaineet

Verinäytteestä tutkittavat muistisairauksien merkkiaineet ovat näytteenoton yksinkertaisuuden ja pienempien näytteenotokustannusten vuoksi houkutteleva vaihtoehto aivo-selkäydinnesteestä määritettäville tutkimuksille (29). Näitä merkkiaineita ovat etenkin p-tau 217 ja NfL sekä vielä kokeelliset merkkiaineet p-tau 181, A β 42/40-suhde ja GFAP.

Etenkin p-tau-tyyppi 217 on nousemassa keskeiseksi merkkiaineeksi Alzheimerin taudin diagnostiikassa. Se tunnistaa taudin neuropatologian muita tau-tyyppettä tarkemmin ja vastaa osuvuudeltaan ja herkkyydeltään amyloidi-PET-kuvausta (30,31). P-tau 217 -määrittäminen on saatu myös Suomessa käyttöön alkuvuodesta 2025.

Suurentunut NfL-pitoisuus kuvaa aksonivauriota tau-proteiinien tavoin (32). NfL-pitoisuuksien keskeisin merkitys on erottaa neurodegeneratiiviset muistisairaudet erotusdiagnostisista vaihtoehdoista, kuten psykiatrisista sairauksista (33).

NfL-pitoisuudet kasvavat Alzheimerin taudissa neuronivaurion merkkinä, joskaan eivät niin selvästi kuin joissain muissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa. Näistä otsa-ohimolohkorappeumissa nähdään suurin NfL-pitoisuuden kasvu.

Seerumin ja aivo-selkäydinnesteen NfL-pitoisuudet ovat voimakkaasti yhteydessä toisiinsa. On kuitenkin huomattava, että NfL-pitoisuudet kasvavat myös terveillä henkilöillä iän mukana (34). NfL-määritys on ollut Suomessakin saatavilla loppuvuodesta 2022 lähtien.

Alzheimerin taudissa plasman A β 42/40-suhde pienenee, mutta muutos ei ole yhtä suuri kuin aivo-selkäydinnestessä (20 % vs. 50 %). GFAP-pitoisuuksien kasvu taas kuvaa aivojen tulehdusreaktiota ja astroosyyttien aktivaatiota, jotka ovat tavallisia neurodegeneratiivisissa sairauksissa. GFAP-pitoisuus kasvaa muiden neurodegeneratiivisten sairauksien tapaan myös Alzheimerin taudissa (35).

Lewyn kappale -taudissa A β 42/40-suhde ei yleensä muutu. P-tau-pitoisuudet saattavat hieman kasvaa terveisiin verrattuna mutta kuitenkin vähemmän kuin Alzheimerin taudissa. GFAP- ja NfL-pitoisuudet kasvavat kuten Alzheimerin taudissa; suuremmat pitoisuudet ovat myös Lewyn kappale -taudissa yhteydessä nopeampaan ja vaikeampaan kognition heikentymiseen.

Kun Lewyn kappale -tautiin liittyy Alzheimerin taudin amyloidipatologiaa, muutokset sekä plasman A β 42/40-suhteessa että P-tau-pitoisuuksissa ovat Alzheimerin tautia vastaavia (36).

Verisuonten reaktiivisuuden ja heikentymisen sekä endoteelitoiminnan häiriintymisen ajatellaan selittävän plasman amyloidipitoisuuden kasvua verisuonisairauksissa, kuten aivoverenkiertosairauden muistisairauksissa (37). Aivoverenkiertosairauden muistisairaus suurentaa runsaasti myös NfL-pitoisuutta (38). P-tau-pitoisuuksissa ei ole havaittu muutosta (39).

Plasmasta määritettäviä merkkiainetutkimuksia voidaan hyödyntää muistisairauksien diagnostiikassa. Edelleen kuitenkin suositellaan, että tutkimusten tulokset varmistetaan aivo-selkäydinnesteestä tehtävällä tutkimuksella tai PET-kuvantamisella (40).

Suomessa Muistisairauksien Käypä hoito -suositus vuodelta 2023 (4) ei vielä mainitse plasmasta tehtäviä muistimerkkiainetutkimuksia, ja näiden kliininen käyttö erikoissairaanhoidossa on tällä hetkellä vaihtelevaa.

Tutkimusnäytön lisääntyessä lienee selvää, että plasmasta tehtävien merkkiainetutkimusten merkitys tulee kasvamaan. Myös Käypä hoito -suositusta olisi syytä tältä osin päivittää.

Aivo-selkäydinnesteestä ja plasmasta määritettävien muistimerkkiaineiden käyttöaiheet ja sovellusalat on koottu taulukkoon 1.

TAULUKKO 1.

Muistimerkkiaineet, niiden käyttöaiheet ja sovellusalat

Kudos	Merkkiaine	Käyttöaihe	Sovellusala
Aivo-selkäydinneste	A β 42	Diagnostinen	Muistisairauksien, etenkin Alzheimerin taudin diagnostiikka; käytetään yhdessä kahden muun aivo-selkäydinnestetutkimuksen kanssa
	p-tau 181	Diagnostinen	Ks. ed.
	Kokonais-tau	Diagnostinen	Ks. ed., kokonais-tau on myös yleinen neuronivaurion merkki
Plasma	p-tau 217	Diagnostinen	Muistisairauksien, etenkin Alzheimerin taudin diagnostiikka
	NfL	Diagnostinen	Muistisairauksien diagnostiikka; yleinen neuronivaurion merkki, auttaa erottamaan mm. otsaohimolohkorappeumia psykiatrisista sairauksista
	p-tau 181	Tutkimuksellinen	Muistisairauksien diagnostiikka
	A β 42/40-suhde	Tutkimuksellinen	Muistisairauksien diagnostiikka
	GFAP	Tutkimuksellinen	Muistisairauksien diagnostiikka

A β = beeta-amyloidi. GFAP = hapan säikeinen gliaproteiini. NfL = kevytketju-neurofilamentti. p-tau = fosforyloitunut tau-proteiinin muoto.

Lopuksi

Muistisairauksien täsmällinen diagnostiikka on vaativaa (41,42). Diagnostiikan virheet voivat altistaa potilaan tarpeettomalle tai jopa haitalliselle lääkitykselle: Alzheimerin taudin lääkehoito voi vaikeuttaa otsaohimolohkorappeumien oireita. Toisaalta oikean diagnoosin viivästyminen hidastaa asianmukaisen, oireita lievittävän hoidon aloitusta.

Oikean diagnoosin asettaminen auttaa myös muistisairauden kulun ennustamisessa ja helpottaa potilaiden neuvontaa, työkykyratkaisujen tekemistä sekä tarvittavien tukitoimien järjestämistä.

Aivo-selkäydinnesteen muistimerkkiainetutkimukset ovat osa muistisairauksien, etenkin Alzheimerin taudin, diagnostisia työkaluja (43). Muistisairauksien varhaisessa erotusdiagnostiikassa voidaan hyödyntää PET-kuvauksia ja aivo-selkäydinnesteen merkkiainetutkimuksia. Lisätutkimusten valinta riippuu erotusdiagnostisesta kysymyksenasettelusta ja tutkimusten saavutettavuudesta.

Aivo-selkädinnestetutkimuksen etuja ovat PET-kuvauksia pienemmät kustannukset, parempi saatavuus sekä vapaus ionisoivan säteilyn käytöstä (44). Heikkoutena on puolestaan sen invasiivisuus.

Plasman merkkiainetutkimusten merkitys tulee kasvamaan, ja diagnostiikan työkalut monipuolistuvat, kun uusia tutkimuksia saadaan kliiniseen käyttöön. Uudetkin merkkiaineet näyttävät tunnistavan parhaiten muistisairauksia potilailla, joilla kognition heikentymistä on jo tapahtunut. Hyvin varhainen, vielä oireettomien tai vain subjektiivisista muistioireista kärsivien luotettava diagnostiikka vaatii vielä lisää työtä (45).

Nykyiset Alzheimerin taudin diagnostiset kriteerit korostavat biologisen sairausprosessin osoittamista. Tämä tulee lisäämään muistimerkkiainetutkimusten käyttöä. Vain tavanomaisiin perustutkimuksiin tukeutuva diagnoosi rajautuu jatkossa yhä selvemmin monisairaisiin potilaisiin, joiden toimintakyky on jo heikentynyt.

Euroopan lääkeviraston tuore puoltava lausunto lekanemabin rajoitetulle käytölle Alzheimerin taudin hoidossa korostaa täsmällisen diagnostiikan tarvetta entisestään (46). Tutkimuksia tarjoavan terveydenhuoltojärjestelmän on varauduttava tähän uuteen tilanteeseen ja pohdittava, miten nykykäytäntöjä muutetaan.

Diagnostisesti haastavia ovat etenkin työikäisten muistisairaudet, harvinaiset ja epätyypilliset oirekuvat sekä tilanteet, joissa muut sairaudet vaikeuttavat oirekuvan arviointia. Aivo-selkädinnesteestä määritettävien muistimerkkiaineiden tutkiminen antaa tällaisissa tilanteissa tukea etenkin Alzheimerin taudin diagnosoille ja toisaalta tunnistaa luotettavasti tilanteet, joissa etenevä neurodegeneratiivinen sairaus on epätodennäköinen.

Kirjoittajat

Ronja Lehmuskoski
LL, terveyskeskuslääkäri
Varha, Naantalin terveyskeskus

Mika H. Martikainen
LT, neurologian professori, ylilääkäri
Oulun yliopisto, kliinisen lääketieteen tutkimusyksikkö, neurologia,
Oulun yliopistollinen sairaala, Neurokeskus,
Turun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, kliiniset neurotieteet ja
Turun yliopistollinen keskussairaala, Neurokeskus

Sidonnaisuudet

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

Kirjallisuutta

- 1 Krüger J, Aaltonen M, Aho K ym. Incidence and prevalence of early-onset dementia in Finland. *Neurology* 2024;103:e209654. [doi.org/ 10.1212/WNL.0000000000209654](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209654)
- 2 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Societas Gerontologica Fennican, Suomen Geriatri -yhdistyksen, Suomen Neurologisen Yhdistyksen, Suomen Psykogeriatrisen Yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Muistisairaudet. Käypä hoito -suositus 11.12.2023. (siteerattu 19.9.2024). www.kaypahoito.fi
- 3 Kawas CH, Kim RC, Sonnen JA, Bullain SS, Trieu T, Corrada MM. Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old The 901 Study. *Neurology* 2015;85:535–42. doi.org/10.1212/WNL.0000000000001831
- 4 Mikhailenko E, Colangelo K, Tuimala J, ym. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy in the oldest old: a population-based study. *Brain* 2024;awae212. [doi.org/ 10.1093/brain/awae212](https://doi.org/10.1093/brain/awae212)

- 5 Jack CRJ, Knopman DS, Jagust WJ ym. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119–28. [doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- 6 Abeysinghe AADT, Deshapriya RDUS, Udawatte C. Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. *Life Sci* 2020;256:117996. doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117996
- 7 Yang Y, Kandiah N, Kim S, Kwak YT. Clinical aspects of neurobehavioral symptoms of dementia. *Dement Neurocognitive Disord* 2020;19:54–64. doi.org/10.12779/dnd.2020.19.2.54
- 8 Yang Z, Wang KKW. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci* 2015;38:364–74. doi.org/10.1016/j.tins.2015.04.003
- 9 Gouilly D, Rafiq M, Nogueira L ym. Beyond the amyloid cascade: An update of Alzheimer's disease pathophysiology. *Rev Neurol* 2023;179:812–30. doi.org/10.1016/j.neurol.2022.12.006
- 10 Rudge JD. The lipid invasion model: growing evidence for this new explanation of alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2023;94:457–70. doi.org/10.3233/JAD-221175
- 11 Dubois B, Villain N, Frisoni GB ym. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20:484–96. [doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- 12 Yamin G, Teplow DB. Pittsburgh Compound-B (PiB) binds amyloid β -protein protofibrils. *J Neurochem* 2017;140:210–5. doi.org/10.1111/jnc.13887
- 13 Pemberton HG, Collij LE, Heeman F ym. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:3508–28. doi.org/10.1007/s00259-022-05784-y
- 14 Na S, Kang DW, Kim GH ym. The usefulness of (18)F-FDG PET to differentiate subtypes of dementia: The systematic review and meta-analysis. *Dement Neurocognitive Disord* 2024;23:54–66. doi.org/10.12779/dnd.2024.23.1.54
- 15 Prado CE, Watt S, Treeby MS, Crowe SF. Performance on neuropsychological assessment and progression to dementia: A meta-analysis. *Psychol Aging* 2019;34:954–77. doi.org/10.1037/pag0000410
- 16 Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:131–44. doi.org/10.1038/nrneurol.2010.4
- 17 Olsson B, Lautner R, Andreasson U ym. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15:673–84. [doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
- 18 Lloret A, Esteve D, Lloret MA ym. When does Alzheimer's disease really start? The role of biomarkers. *Int J Mol Sci* 2019;20:5536. doi.org/10.3390/ijms20225536
- 19 Constantinides VC, Paraskevas GP, Boufidou F ym. CSF A β 42 and A β 42/A β 40 ratio in Alzheimer's disease and frontotemporal dementias. *Diagn Basel Switz* 2023;13:783. doi.org/10.3390/diagnostics13040783
- 20 Swift IJ, Sogorb-Esteve A, Heller C ym. Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:204–15. doi.org/10.1136/jnnp-2020-323520
- 21 Skillbäck T, Rosén C, Asztely F, Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt–Jakob disease: results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol* 2014;71:476–83. doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6455
- 22 Bousiges O, Blanc F. Diagnostic value of cerebro-spinal fluid biomarkers in dementia with lewy bodies. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2019;490:222–8. doi.org/10.1016/j.cca.2018.11.027
- 23 Fisher RA, Miners JS, Love S. Pathological changes within the cerebral vasculature in Alzheimer's disease: new perspectives. *Brain Pathol Zurich Switz* 2022;32:e13061. doi.org/10.1111/bpa.13061
- 24 Gorelick PB. Blood and cerebrospinal fluid biomarkers in vascular dementia and Alzheimer's Disease: a brief review. *Clin Geriatr Med* 2023;39:67–76. doi.org/10.1016/j.cger.2022.08.001
- 25 Llorens F, Schmitz M, Ferrer I, Zerr I. CSF biomarkers in neurodegenerative and vascular dementias. *Prog Neurobiol* 2016;138–140:36–53. doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.03.003

- 26 Simonsen AH, Herukka SK, Andreasen N ym. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimers Dement* 2017;13:274–84. doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.008
- 27 Hansson O, Batrla R, Brix B ym. The Alzheimer’s Association international guidelines for handling of cerebrospinal fluid for routine clinical measurements of amyloid β and tau. *Alzheimers Dement* 2021;17:1575–82. doi.org/10.1002/alz.12316
- 28 Jack CRJ, Andrews JS, Beach TG ym. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer’s disease: Alzheimer’s Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 2024;20:5143–69. doi.org/10.1002/alz.13859
- 29 Mattke S, Cho SK, Bittner T, Hlávka J, Hanson M. Blood-based biomarkers for Alzheimer’s pathology and the diagnostic process for a disease-modifying treatment: Projecting the impact on the cost and wait times. *Alzheimers Dement Amst Neth* 2020;12:e12081. doi.org/10.1002/dad2.12081
- 30 Mendes AJ, Ribaldi F, Lathuiliere A ym. Head-to-head study of diagnostic accuracy of plasma and cerebrospinal fluid p-tau217 versus p-tau181 and p-tau231 in a memory clinic cohort. *J Neurol* 2024;271:2053–66. doi.org/10.1007/s00415-023-12148-5
- 31 Cecchetti G, Agosta F, Rugarli G ym. Diagnostic accuracy of automated Lumipulse plasma pTau-217 in Alzheimer’s disease: a real-world study. *J Neurol* 2024;271:6739–49. doi.org/10.1007/s00415-024-12631-7
- 32 Ljungqvist J, Zetterberg H, Mitsis M, Blennow K, Skoglund T. Serum neurofilament light protein as a marker for diffuse axonal injury: results from a case series study. *J Neurotrauma* 2017;34:1124–7. doi.org/10.1089/neu.2016.4496
- 33 Katisko K, Cajanus A, Jääskeläinen O ym. Serum neurofilament light chain is a discriminative biomarker between frontotemporal lobar degeneration and primary psychiatric disorders. *J Neurol* 2020;267:162–7. doi.org/10.1007/s00415-019-09567-8
- 34 Willemse EAJ, Scheltens P, Teunissen CE, Vijverberg EGB. A neurologist’s perspective on serum neurofilament light in the memory clinic: a prospective implementation study. *Alzheimers Res Ther* 2021;13:101. doi.org/10.1186/s13195-021-00841-4
- 35 Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH ym. Blood-based biomarkers for Alzheimer’s disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol* 2022;21:66–77. [doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00361-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00361-6)
- 36 Bolsewig K, van Unnik AAJM, Blujdea ER ym. Association of plasma amyloid, p-tau, GFAP, and NfL with CSF, clinical, and cognitive features in patients with dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2024;102:e209418. doi.org/10.1212/WNL.0000000000209418
- 37 Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S ym. Plasma β -amyloid in Alzheimer’s disease and vascular disease. *Sci Rep* 2016;6:26801. doi.org/10.1038/srep26801
- 38 Bridel C, van Wieringen WN, Zetterberg H ym. Diagnostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light protein in neurology: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76:1035–48. doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1534
- 39 Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ ym. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer’s disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol* 2020;19:422–33. [doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30071-5)
- 40 Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL ym. The Alzheimer’s Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2022;18:2669–86. doi.org/10.1002/alz.12756
- 41 Creavin ST, Noel-Storr AH, Langdon RJ ym. Clinical judgement by primary care physicians for the diagnosis of all-cause dementia or cognitive impairment in symptomatic people. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;6:CD012558. doi.org/10.1002/14651858.CD012558.pub2
- 42 Bradford A, Kunik ME, Schulz P, Williams SP, Singh H. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:306–14. doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181a6bebc

- 43** Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, Bozeat S, Cummings J. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res Ther* 2023;15:175. doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002
- 44** Contador J, Vargas-Martínez AM, Sánchez-Valle R, Traperó-Bertran M, Lladó A. Cost-effectiveness of Alzheimer's disease CSF biomarkers and amyloid-PET in early-onset cognitive impairment diagnosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2023;273:243–52. doi.org/10.1007/s00406-022-01439-z
- 45** Salloway S, Rowe C, Burns JM. Are blood tests for Alzheimer disease ready for prime time? *JAMA* 2024;332:1240–1. doi.org/10.1001/jama.2024.12814
- 46** European Medicines Agency. Leqembi recommended for treatment of early Alzheimer's disease. 14.11.2024. www.ema.europa.eu/en/news/leqembi-recommended-treatment-early-alzheimers-disease