

Nová klinická kritéria pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci po 27 letech

doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.^{1,2}

¹Centrum pro kognitivní poruchy při 1. neurologické klinice LF MU a FN u sv. Anny, Brno

²Vědecká skupina Aplikované neurovědy, CEITEC MU, Brno

V přehledovém článku jsou popsána nová klinická kritéria pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci (AN). Jsou uvedeny doporučené biomarkery pro diagnostiku tzv. možné nebo pravděpodobné AN s průkazem patofyziologického procesu tohoto onemocnění. Využití biomarkerů pro diagnostiku AN zatím není určeno pro rutinní klinickou praxi.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, diagnostická kritéria, biomarkery.

New clinical criteria for diagnosing Alzheimer's disease after 27 years

In this review article the new diagnostic guidelines for Alzheimer's disease are reported. The recommended biomarkers that confirm the AD pathophysiological process are listed, however the use of these biomarker tests has not yet been advocated for routine diagnostic purposes at present time.

Key words: Alzheimer's disease, diagnostic criteria, biomarkers.

Neurol. praxi 2012; 13(2): 68–71

Seznam zkratk

AN – Alzheimerova nemoc

CT – počítačová tomografie

MRI – magnetická rezonance

PET – pozitronová emisní tomografie

SPECT – jedno-fotonová emisní tomografie

Úvod

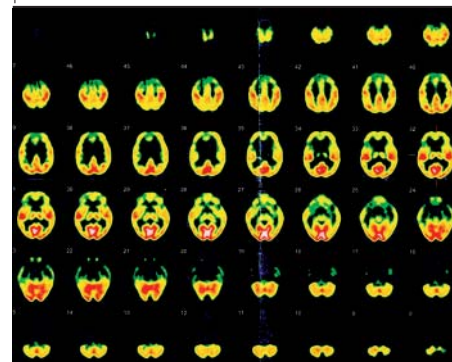
Postup pro stanovení diagnózy demence byl již v českých neurologických časopisech opakovaně popisován (např. Rektorová, 2009; Ressler et al., 2009; Rektorová, 2011). Velmi stručně shrnuto, postupujeme následovně: 1. odebereme detailní anamnézu jak od nemocného, tak i od jeho pečovatele, 2. provedeme

objektivní neurologické vyšetření, 3. základní screeningové laboratorní vyšetření z krve včetně vyšetření hormonů štítné žlázy a zobrazovací vyšetření mozku (CT, MRI) a 4. zhodnotíme celkový kognitivní výkon pacienta nejčastěji pomocí bed-side screeningových testů (Rektorová, 2011). Součástí screeningového vyšetření by měl být také strukturovaný pohovor s pacientem a jeho pečovatelem (a případně hodnocení pomocí dotazníků a škál) zaměřený na schopnost vykonávání instrumentálních (např. telefonování, nakupování, manipulace s financemi, koníčky) a základních denních aktivit (jídlo, osobní hygiena, schopnost dojet si na toaletu, obléknout se, apod.). Od pečovatele získáme také informace o nemoc-

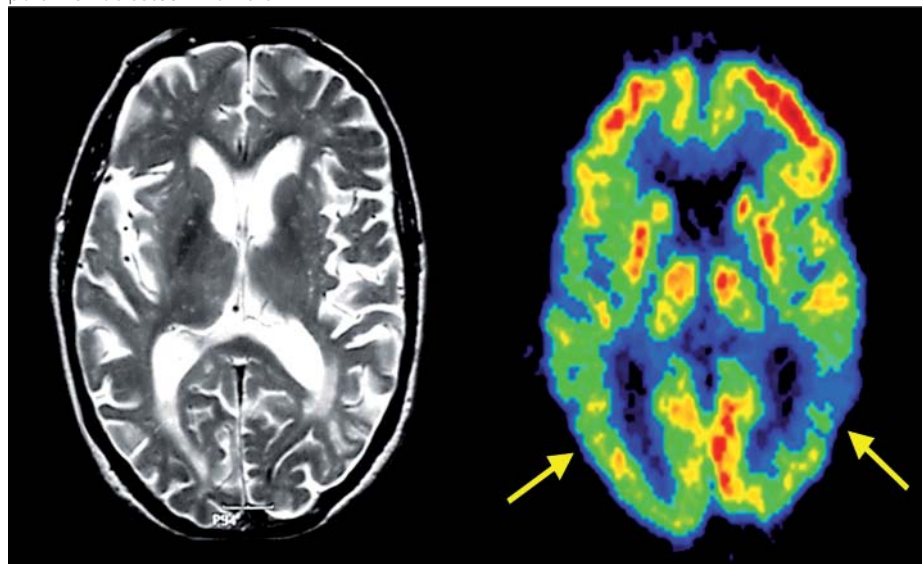
ném týkající se poruch chování, změn osobnosti a afektivních poruch. Detailně je o těchto postupech pojednáno v kapitole Screeningové škály pro hodnocení demence v Supplementu Neurologie pro praxi Škály používané v neurologii (Rektorová, 2011). V některých specifických případech je třeba zvážit provedení dalších specializovaných vyšetření, ke kterým patří např. detailní neuropsychologické vyšetření, funkční vyšetření mozku (jedno-fotonová emisní tomografie – SPECT, pozitronová emisní tomografie – PET), další specifická vyšetření ze séra a moči, mozkomíšního moku, provedení EEG, atd. Tato specializovaná vyšetření se většinou provádějí v ambulancích a centrech zabývajících se problematikou demencí (Rektorová, 2011).

Pro určení klinicky pravděpodobného typu demence nám slouží klinická diagnostická kritéria pro jednotlivé typy demencí (Rektorová, 2009). Jistou diagnózu nám určí až patologické

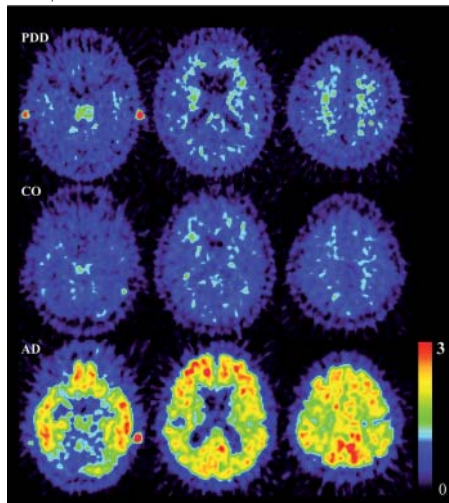
Obrázek 2. FDG-PET mozku, zobrazující snížený metabolismus glukózy v kůře frontálních laloků u pacienta s behaviorální variantou frontotemporální demence



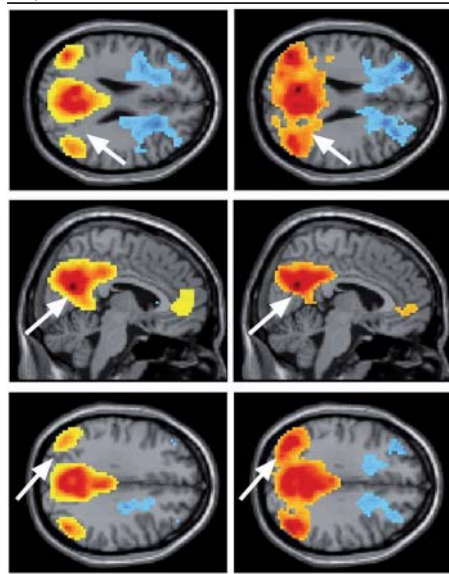
Obrázek 1. MRI mozku (vlevo) a SPECT mozku (vpravo), zobrazující snížený průtok krve v parietotemporálních oblastech mozku u AN



Obrázek 3. PET mozku s použitím Pittsburské sloučeniny B (PIB) znázorňuje ukládání β -amyloidu u pacientů s Parkinsonovou nemocí a demencí (horní řádek), u zdravých kontrol (prostřední řádek), a u pacientů s AN (dolní řádek); převzato z: Maetzler et al., 2008



Obrázek 4. Funkční zobrazení mozku pomocí funkční MRI: zobrazení „Default mode“ klidové sítě metodou nezávislých komponent u zdravých kontrol (vlevo) a u pacientů s AN (vpravo); aktivita default mode sítě je patrná v klidu a mizí při zaměření pozornosti a provádění kognitivního úkolu; u pacientů s AN je ve srovnání se zdravými kontrolami patrné snížení konektivity v oblasti zadního cingula/precunea (sagitální řezy, střední řádek) a naopak prostorové rozšíření sítě a zvýšení konektivity v oblastech parieto-okcipitálních (axiální řezy, horní a dolní řádek)



vyšetření mozku (po smrti nemocného), případně průkaz kauzální mutace u familiárních forem. Velmi vzácně a v přísně indikovaných případech lze přistoupit k biopsii mozku, ovšem indikace mozkové biopsie by měla být vyhrazena specialistům, kteří se věnují problematice demence (detailně viz Rektorová, 2011).

Alzheimerova nemoc (AN) je nejčastější příčinou demence v populaci, v České republice odhadujeme asi 76–79 tisíc pacientů s tímto one-

mocněním. Alarmující je odhad celosvětového nárůstu prevalence demence v následujících 20 a 40 letech, konkrétní čísla jsou uvedena v Úvodu do hlavního tématu. Až donedávna jsme používali pro diagnostiku pravděpodobné AN kritéria z roku 1984 (McKhann et al., 1984), jednalo se vlastně o diagnostiku per exclusionem (diagnóza AN mohla být stanovena, pokud byly vyloučeny jiné příčiny demence), senzitivita kritérií byla 81 % a specifita 70%. V současnosti jsou naše znalosti daleko detailnější, výzkum se již mnoho let zabývá hledáním dostatečně senzitivních a specifických pomocných vyšetřovacích metod – tzv. biomarkerů, které by nám pomohly přesněji diagnostikovat AN ve velmi časném stadiu demence nebo již ve stadiu mírné kognitivní poruchy. (Ideální diagnostický biomarker by měl detekovat hlavní neuropatologické změny demence, měl by mít senzitivitu vyšší než 80 % pro detekování AN a specifitu vyšší než 80 % pro odlišení jiných typů demence.) Důvodů je několik: dá se říci, že demence je v běžné klinické praxi stále poddiagnostikována nebo diagnostikována příliš pozdě, naopak pro výzkum nových léčebných strategií a případnou kauzální léčbu je nutná včasná a co nejpřesnější diagnostika typu demence.

Příkladem magneticko-rezonančních strukturálních zobrazovacích markerů může být volumetrie nebo tzv. voxel-based morfometrie a různé techniky, které umožňují jednorázové i prospektivní vyšetřování míry atrofie (v případě AN zejména atrofie hipokampů) v čase. Funkční zobrazovací techniky nám zobrazí snížení průtoku krve (jednofotonová emisní tomografie, SPECT) nebo snížený metabolismus glukózy (pozitronová emisní tomografie, FDG-PET) v příslušných oblastech mozku, v případě AN zejména v neokortikálních temporo-parietálních oblastech, (viz obrázek 1), na rozdíl od např. behaviorální varianty frontotemporální lobární degenerace, kde je snížený metabolismus glukózy v kůře obou frontálních laloků, (viz obrázek 2). Dalším příkladem funkčního zobrazení mozku je hodnocení hemodynamické odezvy na nějakou (např. kognitivní) úlohu nebo i hodnocení klidových sítí s pomocí funkční magnetické rezonance (fMRI), (viz obrázek 3). Fascinující je možnost vizualizace β -amyloidu s pomocí specifických ligand, např. s použitím Pittsburské sloučeniny B (PIB), (viz obrázek 4). Toto vyšetření není ovšem v ČR k dispozici. Příkladem biochemického markeru je vyšetření specifických bílkovin v mozkomíšním moku – pro diagnostiku AN se jedná zejména o snížení hladiny $A\beta$ -42 a zvýšení hladiny celkového a fosforylovaného τ proteinu (Hort et al., 2010).

V květnu tohoto roku byla publikována nová klinická kritéria pro diagnostiku AN (McKhann et al., 2011), která podporují využití některých konkrétních biomarkerů pro diagnostiku tzv. možné nebo pravděpodobné AN s průkazem patofyziologického procesu onemocnění. Současně byla publikována i kritéria pro diagnostiku mírné kognitivní poruchy s patofyziologickým korelátem AN a dokonce i pro diagnostiku preklinického stadia AN (Albert et al., 2011; Sperling et al., 2011). Posledně jmenovaným jednotkám se ale nebudu dále v textu detailněji věnovat vzhledem k jejich spíše výzkumnému zaměření. Zvědavě čtenáře odkazuji na uvedené publikace.

Nová klinická kritéria pro diagnostiku AN (McKhann et al., 2011) zahrnují jednak doporučení pro diagnostiku demence jako takové (tabulka 1), jednak kritéria pro diagnostiku možné a pravděpodobné AN, možné a pravděpodobné AN s průkazem patofyziologického procesu AN (podporovaná pozitivitou biomarkerů), patologicky prokázané AN (biopsie) a charakterizují naopak i demenci, která pravděpodobně není AN. Kritéria pro diagnostiku pravděpodobné AN jsou uvedena v tabulce 2. Zvláštní kategorii tvoří jednotka „**Pravděpodobná AN s průkazem patofyziologického procesu AN**“, jejíž diagnostika je v současnosti doporučena pro výzkum a ne pro rutinní klinickou praxi. Důvodů je hned několik: klinická kritéria mají dost vysokou senzitivitu, doporučená pomocná vyšetření nejsou široce dostupná, jsou finančně náročná a navíc chybí standardizace výsledků markerů ve smyslu odlišení patologických hodnot od normálních. Také specifita markerů pro určení typu demence v rámci diferenciální diagnostiky kognitivní poruchy je nízká.

Autory doporučené biomarkery lze rozdělit do dvou skupin: jednak na biomarkery prokazující ukládání β -amyloidu v mozku (PIB-PET, hladina $A\beta$ -42 v mozkomíšním moku), jednak markery svědčící pro neuronální poškození (strukturální

Tabulka 1. Kritéria pro diagnostiku demence

- kognitivní nebo behaviorální symptomy interferují s funkcí (aktivity denního života, pracovní aktivity)
- jedná se o změnu oproti dřívějšímu stavu
- není vysvětleno delíriem nebo psychiatrickou diagnózou
- anamnéza od nemocného plus pečovatele plus objektivizace deficitu (bedside vyšetření nebo neuropsychologie)
- kognitivní nebo behaviorální změny ve 2 z následujících domén:
 - poruchy recentní paměti
 - porucha myšlení a úsudku (řešení komplexních problémů)
 - deficit ve vizuospaciálních funkcích
 - porucha řeči (vč. čtení, psaní)
 - změny v chování, osobnosti

Tabulka 2. Kritéria pro diagnostiku pravděpodobné AN

- Splňuje kritéria demence a je dokumentovaný typický časový průběh (postupný počátek a postupná progresie)
- Je jasná anamnéza deteriorace kognitivních funkcí
- Deficit v 1 z následujících kognitivních domén (dokumentovaný anamnézou a formálním kognitivním testováním):
 - amnestický kognitivní deficit (učení, vybavování)
 - neamnestický kognitivní deficit (řeč, vizuospatální funkce, agnózie, exekutivní funkce – porucha myšlení a úsudku)

Pravděpodobná AN s vyšší mírou pravděpodobnosti:

pravděpodobná AN s průkazem kauzální genetické mutace (APP, PSEN1 a PSEN2)

pravděpodobná AN s dokumentovanou progresí kognitivního deficitu (opakovaná vyšetření

s anamnézou od pečovatele a formálním kognitivním testováním)

Některé čtenáře možná překvapí zařazení neamnestického kognitivního deficitu mezi hlavní kritéria pro diagnostiku pravděpodobné AN; amnestický kognitivní deficit je jistě typičtější, ale je třeba také vědět, že AN může probíhat pod obrazem frontotemporální lobární degenerace (tzv. frontální varianta AN) nebo naopak pod obrazem zadní kortikální atrofie (Rektorová, 2009)

Tabulka 3. Kritéria pro diagnostiku možné AN

- Atypický průběh v čase (náhlý počátek, není jednoznačně dokumentovaná postupná progresie)
- Smíšený typ demence (splňuje hlavní kritéria AN, ale jsou přítomny i symptomy svědčící pro jiný typ demence – např. známky cévního onemocnění mozku a/nebo anamnéza cévní mozkové příhody, symptomy/syndromy svědčící např. pro demenci s Lewyho tělísky či jiný typ demence, jiná komorbidita či medikace, která by mohla mít efekt na kognitivní výkon pacienta)
- Možná AN s průkazem patofyziologického procesu AN: symptomy atypické pro AN + biomarkery svědčící pro patofyziologii AN (pouze jasná pozitivita biomarkerů) nebo patologický průkaz AN (z biopsie mozku); může se jednat o koincidenci 2 a více onemocnění mozku

Tabulka 4. Demence, která pravděpodobně není AN

- Nesplňuje klinická diagnostická kritéria AN
- Bez ohledu na splnění klinických kritérií pro pravděpodobnou či možnou AN se jedná o HIV, Huntingtonovu nemoc nebo jiný typ demence zřídka se vyskytující v koincidenci s AN
- Bez ohledu na splnění klinických kritérií pro možnou AN jsou oba typy biomarkerů podporující patofyziologický proces AN negativní

MRI mozku, FDG-PET, hladina τ proteinu v mozkomíšním moku). Výsledek vyšetření je pak hodnocen jako jasně negativní (oba typy markerů negativní, tj. neprokazují patofyziologický proces AN), nebo intermediální (pozitivita markerů pouze jednoho typu) nebo jasně pozitivní (oba typy markerů jsou pozitivní, tj. podporují patofyziologický proces AN). Kritéria pro diagnostiku možné AN jsou uvedena v tabulce 3. Tabulka 4 naopak charakterizuje demenci, která pravděpodobně není AN.

Závěrem lze tedy shrnout, že diagnóza AN již není diagnózou per exclusionem. Pravděpodobnou AN stanovujeme klinicky, na základě typického průběhu a přítomnosti typických projevů zjištěných anamnesticky (odebráním anamnézy od pečovatele) a na základě vý-

sledků formálního testování kognitivních funkcí (bed-side screening nebo neuropsychologické vyšetření). Opakované vyšetření v čase může zvýšit míru pravděpodobnosti onemocnění (AN s dokumentovanou progresí kognitivního deficitu). Použití doporučených biomarkerů je možné v ambulancích a centrech, která se zabývají demencemi. Platí však, že v současnosti je použití doporučených biomarkerů vyhrazeno zejména pro výzkumné účely a ne pro rutinní klinickou praxi.

Literatura

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. 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: 270–279.

2. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttilä T, Popescu BO, Rektorová I, Sorbi S, Scheltens P. EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1236–1248.

3. Maetzler W, Reimold M, Liepelt I, Solbach C, Leyhe T, Schweitzer K, Eschweiler GW, Mittelbronn M, Gaenslen A, Uebele M, Reischl G, Gasser T, Machulla HJ, Bares R, Berg D. [11C] PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage* 2008; 39: 1027–1033.

4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 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: 939–944.

5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia 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: 263–269.

6. Rektorová I. Neurodegenerativní demence. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 105: 97–109.

7. Rektorová I. Screeningové škály pro hodnocení demence. In: Rektorová I, Baláž M, Bareš M, Bočková M, Dufek M, Košťálová M, Reif M (eds.). *Neurol. praxi* 2011; 12(Suppl G): 37–45.

8. Rössner P, Hort J, Rektorová I, Bartoš A, Rusina R, Líněk V, Sheardová K. Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a ostatních demencí. *Neurol. praxi* 2009; 10: 237–241.

9. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of 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: 280–292.

Článek přijat redakcí: 12. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 13. 12. 2011

doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně a CEITEC MU
Pekařská 53, 656 91 Brno
irena.rektorova@fnusa.cz

