

Stará a nová diagnostická kritéria pro Alzheimerovu chorobu v podmínkách ČR

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika, 1. LF UK, Praha

Navzdory tomu, že dosud přesně neznáme etiopatogenezu Alzheimerovy choroby a tudíž nejsme schopni tuto nemoc vyléčit, je důležitá včasná diagnostika této nemoci. Při stanovení správné diagnózy jsme schopni včas zahájit léčbu, schopnou oddálit těžká stadia choroby, prodloužit lehká stadia, zlepšit kvalitu života nemocných. K diagnostice jsou stále používána McKhannova kritéria, vycházející z klinického obrazu choroby. V r. 2007 byla vypracována prof. Duboisem, a kol. nová kritéria, založená na stanovení tripletu proteinů (beta-amyloid 42, tau- a fosfo-tau protein) v likvoru, na MRI obrazu (volumetrie mediálních temporálních struktur a temporálních rohů postranních komor), na stanovení krevního průtoku temporálními a parietálními laloky metodou PET a na stanovení depozit beta-amyloidu metodou PET. Důležitý biomarker je zjištění poruch epizodické paměti na začátku onemocnění. V současnosti jsou vyvíjeny další diagnostické metody, především stanovení některých biomarkerů z krve.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, demence, diagnostická kritéria, diferenciální diagnostika.

Old and new diagnostic criteria for Alzheimer's disease in the conditions of the Czech Republic

In spite of the fact, that we don't correctly know the etiopathogenesis of Alzheimer's disease and thus we are unable to cure this disease, it is important timely diagnostics. At the case of the determination of correct diagnose we are able to start therapy in time. This therapy is able to remove the advanced stadia of the disease, to extend the mild stadia of the disease, to improve of the quality of live of the patiens. For the diagnostics there are still used McKhann's kriteria, going out of the clinical picture of the disease. In 2007 there were elaborated by prof. Dubois et al. the new criterias, based on the determination of the protein triplet (tau, phospho-tau and beta-amyloid 42) in cerebrospinal fluid, on the MRI scan (volumetry of medial temporal areas and the temporal corners of side brain chambers), on the determination of the cerebral blood flow in the temporal and parietal lobes by positron emission tomography and on the determination of beta-amyloid deposits in the brain by positron emission tomography. Important biomarker of Alzheimer's disease is early disturbance of episodic memory. In present time there are investigated the new diagnostic methods, for instance the determination of some biomarkers from the blood.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, diagnostic criterias, differential diagnostics.

Neurol. praxi 2011; 12(2): 135–137

Seznam zkratk

EFNS – Evropská federace neurologických společností

FDG – fluorodeoxyglukóza

MMSE – Mini-Mental State Examination

NINCDS-ADRDA – National Institute of Neurological and Communicative Disorders – Alzheimer's Disease and Related Dementias Association

MRI – magnetická rezonance

PET – pozitronová emisní tomografie

PIB – pittsburghská substance B

SPECT – jednofotonová emisní počítačová tomografie

Alzheimerova choroba je závažné neurodegenerativní onemocnění, vedoucí k syndromu demence a končící letálně. Je to nejčastější příčina demence vůbec. Do nedávné doby byly demence pokládány za ireverzibilní a neovlivnitelné léčbou, až na malé výjimky (např. pellagra, včasně diagnostikovaný a léčený neuroleues). Alzheimerovu chorobu i řadu dalších demencí nejsme schopni vyléčit dosud, protože neznáme

přesně etiopatogenezu, ale jsme schopni vhodnou a včas nasazenou terapií zmírnit průběh demence, prodloužit trvání lehčích stadií na úkor těžkých. Je však nezbytná včasná a přesná diagnostika jednotlivých typů demencí. Do nedávna byla diagnostika demencí značně nepřesná, některé diagnózy byly vágní. Vzhledem k tomu, že pouze u malého počtu zemřelých osob trpících demencí byla prováděna pitva, byla dávana nesprávná diagnóza, především „arteriosclerosis universalis, precipue cerebri“, nebo pouze diagnóza „senilní demence“ bez dalšího upřesnění.

V r. 1984 byla publikována diagnostická kritéria NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders – Alzheimer's Disease and Related Dementias Association), vypracovaná McKhannem, a spol. (McKhann et al., 1984). Tato kritéria dělí diagnózu na pravděpodobnou, možnou, nepravděpodobnou a jistou. K diagnostice je nezbytná determinace kognitivních domén (klinicky i psychologickým testováním). K těmto kognitivním doménám náleží: paměť, řeč, vnímání, pozor-

nost, konstrukční dovednosti, orientace, řešení problémů a schopnost normálního fungování.

Hlavní diagnostická kritéria NINCDS-ADRDA:

A. Přítomnost časného a signifikantního narušení paměti, které zahrnuje následující rysy:

1. Postupná, progredující porucha paměťových funkcí referovaná pacientem nebo jiným informátorem, trvající déle než 6 měsíců.
2. Objektivní důkaz signifikantní poruchy epizodické paměti v testech: toto se obecně skládá z defektu vybavení, který se nezlepší po nápovědě nebo při testech znovupoznání, když byla informace správně zakódována a toto správné zakódování potvrzeno kontrolou.
3. Porucha epizodické paměti může být izolovaná nebo spojená s jinou kognitivní změnou na počátku nebo v průběhu Alzheimerovy choroby.

Podporující nálezy (ke kritériím NINCDS-ADRDA připojeny později):

- B. Přítomnost mediální temporální atrofie:
- snížení objemu hippocampů, entorhinálního kortexu, amygdaly – průkaz metodou MRI (za použití kvantitativní volumetrie nebo při použití vizuálního skórování vztaženého na zdravou, věkově srovnatelnou populaci)
- C. Abnormní biomarkery z mozkomíšního moku:
- nízká koncentrace beta-amyloidu 1–42, vyšší koncentrace celkového tau-proteinu, nebo vzestup koncentrace fosforylovaného tau-proteinu, nebo kombinace všech těchto nálezů
- D. Specifický nález funkčního zobrazení metodou PET:
- snížení glukózového metabolismu bilaterálně temporoparietálně
 - jiné metody PET s validními ligandy, např. se substancí PiB (Pittsburg B)
- E. Průkaz autozomálně dominantních mutací uvnitř rodiny, vztahujícími se k Alzheimerově chorobě:
- Vylučující kritéria:
- anamnéza:
- náhlý začátek
 - časný výskyt následujících symptomů: poruchy chůze, záchvaty, behaviorální změny
- klinické rysy:
- fokální neurologické nálezy – hemiparézy, senzorické poruchy, defekty zorného pole apod.
 - Extrapyramidová symptomatika časně v průběhu onemocnění
- jiné zdravotní poruchy, schopné vyvolat poruchy paměti a odvozené symptomy:
- jiné demence než Alzheimerova choroba
 - velká deprese
 - cerebrovaskulární onemocnění
 - toxické a metabolické poruchy (vyžadující specifický průzkum)
 - abnormity mediálních temporálních struktur na MRI, které jsou vysvětlitelné infekční nebo vaskulární lézí
 - normotenzní hydrocefalus

Další užívaná kritéria jsou kritéria Americké psychiatrické asociace DSM-IV:

- A. Rozvoj mnohočetných kognitivních deficitů manifestujících se jak poruchami paměti, tak jednou z následujících poruch kognitivních funkcí:
- afázie
 - apraxie

- agnózie
 - poruchy exekutivních funkcí
- B. Kognitivní deficit představuje pokles z původní úrovně funkcí a působí signifikantní poruchu sociálních/pracovních aktivit
- C. Průběh je charakterizován postupným začátkem a pokračujícím poklesem funkcí
- D. Kognitivní porucha není způsobena jinými poruchami CNS, systemickými poruchami nebo zneužíváním substancí
- E. Porucha není lépe vysvětlitelná jinými psychiatrickými onemocněními

Pravděpodobná Alzheimerova choroba:

je potvrzená demence klinickým i neuropsychologickým testováním. Porucha kognitivních funkcí je progredientní a je přítomna ve dvou či více oblastech kognice. Začátek klinických příznaků je mezi 40–90 léty života. Nesmí být přítomna jiná porucha, která vede ke vzniku demence.

Možná Alzheimerova choroba: je přítomen syndrom demence s atypickým začátkem, klinickým obrazem nebo progresí (např. rychlý začátek, fluktuující průběh apod.), bez známé etiologie, ale není přítomno onemocnění, kterým by bylo možno demenci vysvětlit.

Nepravděpodobná Alzheimerova choroba: u pacienta je přítomen syndrom demence s náhlým začátkem, fokální neurologické příznaky nebo záchvaty či poruchy chůze časně v průběhu choroby.

Jistá Alzheimerova choroba: pacient splňuje kritéria pro pravděpodobnou Alzheimerovu chorobu a je podán histopatologický důkaz biopsií nebo autopsií.

Později bylo zjištěno, že ne všechna kritéria jsou naprosto spolehlivá a vyhovují současným požadavkům na diagnostiku Alzheimerovy choroby (Vanderstichele et al., 2008; Cummings, 2010; Sperling, Johnson, 2010).

V r. 2007 postulovala skupina vědců vedená prof. Duboisem nová kritéria diagnostiky Alzheimerovy choroby, vycházející z biologických markerů této nemoci (Dubois et al., 2007; Hampel et al., 2008; Vanderstichele et al., 2008; Cummings, 2010). Přítomnost těchto biomarkerů byla již zmíněna jako podporující nálezy ke kritériím NINCDS-ADRDA.

Jsou to:

- Abnormní nálezy proteinů v mozkomíšním moku, proteinová triáda: oproti zdravým věkově srovnatelným jedincům nižší hladina beta-amyloidu, vyšší hladina Tau-proteinu a fosforylovaného Tau-proteinu (fosfo-tau). U beta-amyloidu AB_{1-42} je pro Alzheimerovu

chorobu průkazná hladina $<500\text{ pg/l}$, u tau proteinu $>600\text{ pg/ml}$, zatímco u zdravých kontrolních osob ve věku nad 70 let je hladina $<500\text{ pg/ml}$. U fosfo-tau 181 proteinu je průkazná hladina $>60\text{ pg/ml}$ (Humpel, 2010).

- Nálezy strukturální magnetické rezonance – atrofie mediálních temporálních struktur, především hippocampů, amygdal, s rozšířením temporálních rohů postranních komor.

Používá se volumetrie založené na metodě „Voxel-based morphometry“, při které je porovnávána hustota jednotlivých voxelů ve sledované oblasti, nebo jsou využívány semikvantitativní metody měření volumu sledovaných oblastí.

- Molekulární zobrazení mozku pomocí metody pozitronové emisní tomografie (PET). Používá se jednak metoda, zobrazující depozita beta-amyloidu – je aplikována látka, označená jako pittsburghská substance B (PiB), která se na beta-amyloid váže (touto metodou lze odhalit depozita beta-amyloidu dlouho před objevením se klinické symptomatiky demence). Druhá metoda je použití značené fluorodeoxyglukózy (FDG); toto vyšetření prokazuje v případě Alzheimerovy choroby hypometabolismus v temporálních a parietálních lalocích.

K tomu je třeba jako základní marker časná a signifikantní přítomnost poruch epizodické paměti (poruchy paměti na všechny životní prožitky a události včetně jejich emočního, prostorového a časového kontextu) v počátečních stádiích choroby většinou na recentní, později i na vzdálené prožitky. V současnosti nemáme k dispozici validní test epizodické paměti).

Tato kritéria byla přijata jako základní kritéria např. Evropskou federací neurologických společností (EFNS) (Hort, 2009).

Jsou hledána další diagnostická kritéria, další markery Alzheimerovy choroby. Velká pozornost je věnována krvi, kde jsou hledány např. některé cytokiny uvolňující se u Alzheimerovy choroby v důsledku zánětlivé reakce, navozené beta-amyloidem nebo krátkými oligomery beta-peptidu. Jsou zkoušeny např. proteomické analýzy. Žádné z těchto metod, které by byly pro pacienty podstatně méně zatěžující než vyšetření spojená s odběrem mozkomíšního moku, se však zatím neukázaly jako dostatečně průkazné (Hampel et al., 2008; Cumming, 2010; Humpel, 2010; Blennow et al., 2010; Sperling et Johnson, 2010).

Jaká je současná situace v ČR? Alzheimerova choroba se diagnostikuje převážně na podkladě diagnostických kritérií NINCDS-ADRDA. Je pouze několik pracovišť schopných provádět volumetrická MRI vyšetření a zároveň stanovit likvorový triplet proteinů. Namátkou uvádím Neurologickou kliniku FN Brno – nem. u svatě Anny, Neurologickou kliniku FN Praha – Motol, Neurologickou kliniku FTN Praha, Alzheimercentrum Psychiatrického centra Praha. Vyšetření tripletu proteinů z likvoru není hrazeno zdravotními pojišťovnami, i když by to bylo nanejvýš žádoucí. Ještě omezenější je počet pracovišť PET; navíc vyšetření pomocí PiB i FDG jsou velmi finančně náročná a rovněž nehrzená zdravotními pojišťovnami. Jako optimální se proto jeví zřizování interdisciplinárních center (memory clinics), na jejichž práci by se podíleli neurologové, psychiatři, geriatři, neuroradiologové, pracovníci odd. nukleární medicíny, genetici, psychologové zaměřením na vyšetření kognitivních funkcí.

Všichni pacienti s poruchami paměti by měli mít provedeno vyšetření zobrazovací metodou, alespoň CT mozku, aby byly vyloučeny takové příčiny demence, jako např. tumory, intrakraniální hematomy nebo vaskulární poruchy. Dále, pokud není pro pracoviště dostupná MRI s volumo-

metrií, je vhodné provádět alespoň semikvantitativní hodnocení stupně atrofie mediálních temporálních struktur a rozšíření temporálních rohů postranních komor. Lze také více využívat dostupnější metody SPECT pro detekci hypometabolismu temporálních a parietálních laloků. Vhodné je také dostatečné využití testových metod, jako je Addenbrookský test, který v sobě obsahuje známý test MMSE (Mini-Mental State Examination) a orientačně nám rozlišuje mezi Alzheimerovou chorobou a frontotemporálními demencemi. Diagnózu Alzheimerovy choroby nelze učinit jen per exclusionem, vyloučením ostatních příčin demencí.

Podpořeno VZ MSM 0021620848.

Literatura

1. Blennow K, Hampel H, Werner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010; 6(3): 131–144.
2. Cummings JL. Biomarkers in Alzheimer's Disease – Perspectives for the future. *US Neurology* 2010; 6(1): 23–27.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007; 6(8): 734–746.
4. Hampel H, Bürger K, Teipel SJ, Bokde ALW, Zetterberg H, Blennow K. Core candidate neurochemical and imaging

biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 2008; 4(1): 38–48.

5. Hort J. Guidelines pro terapii Alzheimerovy nemoci v podmínkách ČR a terapeutické novinky na obzoru. www.kognice.cz/kurz Brno 2009.

6. Humpel Ch. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends in Biotechnology*, 2010; 29(1): 26–32.

7. 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(7): 939–944.

8. Sperling R, Johnson K. Pro: Can biomarkers be gold standards in Alzheimer's disease? *Alzheimer's Research & Therapy* 2010; 2: 17–19.

9. Vanderstichele H, De Meyer G, Shapiro F, Engelborghs S, De Deyn PP, Shaw LM. And Trojanowski J.Q.: Alzheimer's disease biomarkers: From concept to utility. In: Galimberti D, Scapini E. (eds): *Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease*. Nova Science Publisher, Inc. 2008: 81–122.

Článek doručen redakci: 2. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 14. 2. 2011

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

*Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha
Ke Karlovu 11, 128 21 Praha 2
rjirak@upcmil.cz*
