

Wczesne rozpoznanie procesów otępiennych – możliwości diagnostyczne

Early diagnosis of dementia

Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Streszczenie

Możliwość wczesnego rozpoznania zaburzeń otępiennych, szczególnie jeszcze w okresie przed ujawnieniem się wyraźnych objawów klinicznych ma doniosłe znaczenie praktyczne. W opracowaniu przedstawiono w zarysie możliwości diagnostyczne związane z metodami radiologicznymi, biochemicznymi oraz klinicznymi. W chwili obecnej nie ma jednej wystarczająco użytecznej metody wczesnego rozpoznania procesu otępiennego. Najbardziej racjonalną strategią, pozwalającą znacznie zwiększyć dokładność diagnostyczną jest łączenie metod oceny klinicznej, radiologicznej i biochemicznej. *Geriatrics 2018; 12: 91-98.*

Słowa kluczowe: otępienie, wczesne rozpoznanie

Abstract

Early diagnosis of dementia, particularly at the stage when the clinical symptoms first start to arise, has important practical implications. This paper describes currently available methods for the diagnosis of dementia, including radiological, biochemical, and clinical assessments. There is currently no valid method for an early diagnosis of dementia. A gold standard method for the early diagnosis of dementia would combine clinical, radiological and biochemical assessments. *Geriatrics 2018; 12: 91-98.*

Keywords: dementia, early diagnosis

Zaburzenia demencyjne należą obecnie do najczęstszych chorób u osób w wieku podeszłym. Jak się szacuje ponad trzydzieści pięć milionów ludzi na świecie cierpi z powodu różnych postaci otępień. Liczba ta będzie wykazywała ciągły wzrost i około roku 2050 może osiągnąć wartość 115 milionów [1]. Pomimo intensywnych wysiłków zmierzających do opracowania metod terapii przyczynowej, nadal nie posiadamy żadnych skutecznych środków mogących w istotny sposób powstrzymać narastający proces otępienny [2]. Podstawową przeszkodą na drodze do opracowania skutecznych metod terapeutycznych jest brak należytej wiedzy o czynnikach etiologicznych procesów. Wprawdzie w odniesieniu do części otępień w przebiegu choroby Alzheimera wskazano na podłoże dziedziczne, a ściślej jako przyczynę wskazano mutacje dotyczące genów presenilina 1, presenilina 2 oraz kodującej genu APP (gen prekursorowego białka

amyloidu) to jednak tego rodzaju zachorowania stanowią zaledwie 1% wszystkich przypadków otępień typu Alzheimera [3].

W przypadku zaburzeń otępiennych, podobnie jak w każdej chorobie przewlekłej, istotne znaczenie ma czas postawienia właściwego rozpoznania. Tymczasem w odniesieniu do większości rodzajów otępień ich początek jest zwykle trudny do ustalenia, a rozpoznanie najczęściej ma miejsce dopiero po wyraźnym ujawnieniu się objawów klinicznych. Dodatkowym wyzwaniem jest zróżnicowanie początkowych okresów otępienia od innych stanów również związanych z upośledzeniem funkcji poznawczych. W tym szczególnie znaczenie ma różnicowanie z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (ang. mild cognitive impairment) (MCI). Obecność MCI stanowi istotny czynnik ryzyka dalszego rozwoju otępienia. Zakłada się, że w ciągu 3-4 lat u ponad 50% osób z rozpoznaniem MCI rozwinie

się pełnoobjawowe otępienie. Jednocześnie u znacznej osób z rozpoznaniem MCI nie będzie dochodziło do dalszego upośledzenia funkcji poznawczych [4]. Zasadniczym problemem jest odróżnienie stabilnych postaci MCI (tj. takich, które nie będą wykazywały progresji w kierunku otępienia) od początkowych etapów otępień. Problem jest trudny, ponieważ większość pacjentów w okresie przedklinicznym otępień, szczególnie otępień na podłożu procesów neurodegeneracyjnych, wykazuje objawy typowe dla MCI [5].

Od dawna poszukuje się markerów wskazujących na obecność już toczącego się procesu otępiennego, szczególnie o charakterze alzheimerowskim. Jak do tej pory nie znaleziono żadnego, który byłby patognomiczny dla otępienia. Swego czasu wielkie nadzieje wiązano z odkryciem apolipoproteiny, a ściślej allelu $\epsilon 4$ genu kodującego apolipoproteinę *E* (APOE), która uważana jest za najbardziej znaczący genetyczny czynnik ryzyka dla sporadycznych form otępienia [6]. Nie jest jednak tak, że stwierdzenie obecności ApoE $\epsilon 4$ ma znaczenie decydujące dla dalszego stanu funkcji poznawczych. Jest to czynnik ryzyka, a nie czynnik determinujący rozwój otępienia. Podobnie czynniki histopatologiczne będące podstawą morfologicznego rozpoznania choroby nie są swoistym elementem chorobowym. I tak w przypadku choroby Alzheimera (AD) można jedynie mówić o pewnej akumulacji białka amyloidu-beta ($A\beta$) oraz większym niż przy normalnym starzeniu się mózgowia gromadzeniu się skupisk neurofiliamentów [7].

Z drugiej jednak strony z uwagi na to, że procesy neurodegeneracyjne prowadzące w efekcie do objawów otępiennych zastają uruchomione na długo przed klinicznym ujawnieniem się otępienia stwarza możliwość wczesnej diagnostyki w okresie przedklinicznym. Istnieje kilka obszarów badań mogących mieć znaczenie dla wczesnego rozpoznania procesu otępiennego.

Badania neuroobrazowe

W zakresie badań neuroobrazowych szczególnie obiecujące wydaje się być spostrzeżenie mniejszego metabolizmu glukozy w niektórych obszarach mózgu (tylny zakręt obręczy, kora ciemieniowa, skroniowa i przedczołowa) u osób z chorobą Alzheimera. Jednak, co szczególnie interesujące, tendencja do redukcji metabolizmu we wspomnianych obszarach ujawnia się już w stosunkowo młodym wieku i wyprzedza początek otępienia o całe dziesięciolecie. Tendencja do

redukcji metabolizmu była zwłaszcza wyraźna u osób nosicieli ApoE4 [8].

Jak dowodzą badania, zarówno histopatologiczne, jak i neuroobrazowe, złogi amyloidu ($A\beta$) pojawiają się na wiele lat przed początkiem klinicznym choroby i pierwotnie wykazują rozproszenie w strukturach kory nowej, a następnie wykazują coraz większą tendencję do gromadzenia się w korze starej włączając hipokamp oraz struktury podkorowe (szczególnie prążkowie i jądra podstawy). Natomiast w niewielkim stopniu gromadzą się mózdzku I struktura pnia mózgu [9].

Spostrzeżenie to wykorzystuje się w badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) w kombinacji z podaniem czynników, które wykazują zdolność do wiązania się ze złoгами $A\beta$ w mózgu. Pozwala to przyżyciowo zobrazować wielkość i rozmieszczenie tych ostatnich w mózgowiu. Stosuje się kilka znaczników (radioznaczników) $A\beta$, w tym znakowane węglem ([C-11]-labeled radiotracer PiB) lub fluorem ([F-18]-florbetaben, [F-18]-AV-45), [F-18]-Flutemetamol). Najbardziej interesujące spostrzeżenia w świetle wczesnego rozpoznania procesów otępiennych dotyczą opracowanego w Pittsburgu znacznika PiB ([C-11]-labeled Pittsburgh Compound-B) [10]. Okazuje się, że prowadząc systematyczne obserwacje osób z AD notuje się coroczny średni przyrost złożeń wynoszący 4% [11]. Z drugiej jednak strony pomiędzy poszczególnymi osobami z AD notuje się znaczne różnice [12]. Ponadto okazuje się, że przyrost depozytów $A\beta$ następuje wolno, przez co u znacznej części badanych jest niemożliwy do zaobserwowania, przynajmniej w ciągu roku – dwóch. Ponadto sugeruje się, że po pewnym okresie rozwoju zmian chorobowych, nie następuje dalsze gromadzenie depozytów $A\beta$ [13]. Kolejnym elementem znacznie podważającym wartość badania *PiB-PET* dla wczesnego wykrycia procesów otępiennych jest i to, że u znacznej części osób w wieku podeszłym (10-30%) bez zaburzeń poznawczych obserwuje się wyraźną koncentrację złożeń $A\beta$ [14].

Inną metodą o potencjalnym znaczeniu dla wczesnej diagnostyki zaburzeń otępiennych jest badanie techniką PET przy zastosowaniu fluorodehydroglukozy (*FDG-PET*) ([F-18]-fluorodeoxyglucose), która umożliwia określenie zmian w metabolizmie glukozy i przepływie krwi w mózgowiu. Stwierdzany tą metodą zmniejszony metabolizm w obszarze skroniowo – ciemieniowym koreluje z zaburzeniami pamięci epizodycznej i uważany jest za charakterystyczny, przynajmniej w otępieniach typu Alzheimera [15]. Metodą

pozwalająca poszerzyć możliwości diagnostyczne jest łączenie różnych technik neuroobrazowych. I tak przykładowo jednoczesne badanie FDG-PET and PiB-PET ujawnia odwrotną zależność pomiędzy nimi, ale tylko w obrębie obszaru skroniowo ciemieniowego, przy braku takiej zależności w obszarach czołowych, sugeruje to, że zmniejszony metabolizm w strukturach korowych może być związany z patologią [16].

Techniką umożliwiającą stosunkowo dokładną ocenę zarówno istoty szarej jak i białej jest badanie MRI. Szczególnie wydaje się wartościowe dla oceny zmian w istocie szarej powodowanych maszyną utratą neuronów. Obszarem mózgu najbardziej dotkniętym zmianami w przebiegu choroby Alzheimera są środkowe obszary płatów skroniowych. Inne obszary też są dotknięte zmianami, ale są one mniej stałe i o znacznie zróżnicowanym natężeniu [17]. Zakłada się, że najwcześniejsze zmiany ubytkowe, rejestrowane w MRI dotyczą hipokampa i wykazują odwrotną korelację z wynikami techniki PiB-PET, ponadto w przeciwieństwie do PiB-PET narastanie zmian atroficznych obserwuje się wraz z przebiegiem choroby [18].

Inną metodą, będącą pewną modyfikacją MRI jest Obrazowanie Tensora Dyfuzji (diffusion tensor imaging) (DTI). Dzięki tej metodzie można zobrazować szczegóły anatomiczne istoty białej mózgu, co umożliwia monitorowanie stopnia zaawansowania choroby. Ocena istoty białej przy pomocy DTI ujawnia, że w chorobie Alzheimera dochodzi do nasilonego uszkodzenia włókien łączących hipokampa z tylnym zakrętem obręczy [19]. Wprawdzie zmiany zwyrodnieniowe powodujące kliniczne objawy otępienia, pod postacią zaburzeń poznawczych związane są głównie z istotą szarą, ale uważa się, że uszkodzenia istoty białej, szczególnie w obszarze skroniowo - ciemieniowym stanowią odzwierciedlenie zmian degeneracyjnych dotyczących istoty szarej i mogą być pewnym jej miernikiem [20].

Jądrowy rezonans czynnościowy (fMRI) stosowany ciągle jeszcze przede wszystkim doświadczalnie ocenia przepływ krwi i jej wysycenie tlenem, co ma być wykładnikiem aktywności neuronalnej i umożliwiać jej rejestrację w czasie rzeczywistym. Jest to metoda, która pozwala śledzić zmiany aktywności określonych obszarów mózgowia w trakcie podejmowania różnego rodzaju zadań i odnoszenie obserwacji do stanu notowanego w spoczynku. U osób z rozpoczynającymi się zmianami otępiennymi obserwuje się redukcję aktywności mózgowia, a szczególnie okolicy hipokampa

w trakcie wykonywania zadań angażujących pamięć epizodyczną [21]. Jednak, co jest spójne z poprzednio prezentowanymi wynikami badań innymi technikami, obserwuje się też obniżenie aktywności spoczynkowej [22]. Szczególnie analiza aktywności spoczynkowej może mieć wartość diagnostyczną. Mianowicie u osób zdrowych tzw. sieci aktywności bazowej (ang. default network of brain regions) pozostają aktywne również w okresach spoczynku (rozumianego jako niewykonywanie zadań angażujących funkcje poznawcze), natomiast stają się nieaktywne wraz z zaangażowaniem procesów poznawczych skoncentrowanych na zewnętrznych bodźcach [23]. Zależności takiej nie wykazują osoby dotknięte AD [19]. Powyższe zmiany notowane w badaniu fMRI pokrywają się lokalizacyjnie ze zmniejszonym metabolizmem uwidocznionym w badaniu FDG-PET. Z punktu widzenia poruszanego tematu ważne jest, że zmiany te korelują jednocześnie ze zwiększeniem PiB-PET, zwłaszcza stają się one widoczne w późniejszych okresach przedklinicznych [24].

Inne wskaźniki biologiczne

Zwiększenia poziomu β -amyloidu ($A\beta$) oraz białka tau można oczekiwać nie tylko w tkance mózgowej, ale też w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w osoczu, co pozwala metodami biochemicznymi wskazać na zwiększenie ryzyka rozwoju otępienia (szczególnie typu Alzheimera) [25,26]. Opracowano metody umożliwiające ocenę ich stężenia w oparciu, o które podejmuje się próby przewidywania progresji dalszych zmian.

Ocenie różnymi metodami w płynie mózgowo-rdzeniowym podlega kilka biomarkerów, jednak najbardziej rozpowszechniona jest ocena stężenia β -amyloidu₄₂ ($A\beta_{42}$), oraz ogólnej zawartości białka tau jak i fosforyzowanej postaci tau [26]. Przyjmuje się, że podwyższenie poziomu $A\beta$ oraz białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym wskazuje na ryzyko rozwoju choroby Alzheimera [27]. Obecnie największe zainteresowanie jako potencjalne wykładniki procesu zwyrodnieniowego wzbudzają trzy markery izolowane z płynu mózgowo-rdzeniowego, rozpuszczalny amyloid $A\beta_{1-42}$, ufosforylowane białko tau, całkowite białko tau.

Znaczenie każdego z powyższych czynników jest nieco inne, ale jak wspomniano każdy z nich pozwala wnioskować co do nasilenia procesu zwyrodnieniowego. W sposób najbardziej bezpośredni utratę neuronów w mózgowiu pozwala wyznaczyć ocena całkowitego

tego białka tau, jednak podobnie jak to ma miejsce i z pozostałymi markerami nie jest to czynnik swoisty dla określonego typu procesu otępiennego. I tak czynnik ten będzie podniesiony zarówno w chorobie Alzheimera jak i innych stanach powodujących utratę neuronów, zarówno z kręgu tzw. chorób pierwotnie zwyrodnieniowych jak i naczyniopochodnych (np. udar mózgu). Podobnie poziom ufosforylowanego białka tau odzwierciedla nasilenie patologii neurofibrilarnej niezależnie od czynnika etiologicznego [28]. Z kolei rozpuszczalne $A\beta_{1-42}$ wykazuje odwrotną zależność w stosunku do depozytów $A\beta$ w mózgowiu oraz z oceną depozytów amyloidowych ocenionych badaniem PiB-PET [29].

Pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego nie jest zabiegiem obojętnym i dość często stanowi przeszkodę dla oceny biomarkerów. Jednak płyn mózgowo-rdzeniowy nie jest jedynym źródłem pozyskiwania biomarkerów. Niektóre parametry biochemiczne, związane z otępieniem (zwłaszcza otępieniem w chorobie Alzheimera) można oznaczyć w osoczu. Dotyczy to frakcji amyloidu $A\beta_{40}$ i $A\beta_{42}$. W części badań wskazano, że wzrost poziomu $A\beta_{40}$ przy jednoczesnym względnym (w stosunku do $A\beta_{40}$) obniżeniu poziomu $A\beta_{42}$ może zapowiadać wyraźną, prowadzącą do otępienia progresję zaburzeń funkcji poznawczych [30]. Spostrzeżenie to jednak nie uzyskało potwierdzenia w innych badaniach [31].

Ocena tzw. biomarkerów z kilku powodów nie pozwala, przynajmniej jak dotąd, na jednoznaczne określenie ryzyka dalszej progresji zmian zwyrodnieniowych. Ważną tego przyczyną jest już wspomniany brak specyficzności badanych czynników. Występują one również u osób starzejących się bez istotnych zaburzeń funkcji poznawczych. Różnice mają wyłącznie charakter ilościowy. Wreszcie ich stopień zmian w trakcie procesu nie jest jednoznacznie skorelowany z postępowaniem choroby, szczególnie odnosi się to do beta amyloidu. W efekcie trudno jest określić parametryczne wartości wskazujące na niskie, bądź wysokie ryzyko rozwoju otępienia. Ponadto parametry poszczególnych testów znacznie się od siebie różnią w zależności od producenta. Nawet przy stosowaniu tych samych metod (jednego producenta) osiąga się niską zgodność międzylaboratoryjną. Ponadto należy mieć na uwadze, że ocena $A\beta_{42}$ może mieć znaczenie jedynie dla części procesów otępiennych, z grupy tzw. amyloidopatii, nie odnosi się natomiast do procesów mających inne podłoże patogenetyczne.

Ocena kliniczna

Istotne znaczenie we wczesnym rozpoznaniu zaburzeń otępiennych ma dokładna ocena kliniczna osób, które jeszcze nie prezentują wyraźnych zmian otępiennych. Szczególnie przydatne jest szczegółowe badanie neuropsychologiczne. Okazuje się bowiem, że pewne kategorie zaburzeń poznawczych znacznie wyprzedzają kliniczny początek otępienia. [32]. Szczególne znaczenie przypisuje się ocenie odroczonego przypomnienia, upośledzenie w zakresie tej funkcji wydaje się być cechą wskazującą na duże ryzyko rozwoju otępienia w ciągu najbliższych lat. Odnosi się to szczególnie dla otępienia w przebiegu choroby Alzheimera [33]. Z drugiej jednak strony przy ocenie stopnia nasilenia zaburzeń trzeba pamiętać, że pomiędzy osobami mogą zachodzić znaczne różnice, niezależnie od stopnia nasilenia procesu biologicznego. Funkcjonowanie kliniczne stanowi wypadkową wielu czynników, w tym zgodnie z koncepcją rezerwy poznawczej możliwe jest efektywne kompensowanie, nawet przez długi okres czasu, niekiedy głęboko już posuniętych zmian morfologicznych [34].

Aczkolwiek ciągle istnieją pewne rozbieżności co do oceny znaczenia poszczególnych funkcji dla wczesnego rozpoznania otępienia to możliwe jest wskazanie obszarów o kluczowym znaczeniu diagnostycznym. Największą wartość diagnostyczną wydaje się mieć ocena werbalnej pamięci epizodycznej. Pamięć epizodyczna zarówno werbalna jak i wizualna zdaje się być uznawana za najlepszy predyktor ewentualnej dalszej progresji w kierunku AD. Zaburzenia w tym zakresie wykazują dość dobrą korelację ze zmianami strukturalnymi, szczególnie z patologią neurofibrilarną, zwłaszcza w przyśrodkowych okolicach okołowęchowych, korze wężomózgowia i hipokampie [35]. Ważnym, a często zaniedbywanym obszarem oceny funkcji poznawczych są zdolności językowe. Tymczasem zdaniem licznych publikacji fluencja słowna będąca miernikiem pamięci semantycznej należy do najwcześniejszych obszarów dotkniętych procesem patologicznym [36,37]. Ten rodzaj zaburzeń może następować równolegle lub wkrótce po ujawnieniu pierwszych sygnałów świadczących o dysfunkcjach w zakresie pamięci epizodycznej [38]. Znajdują się też doniesienia sugerujące, że fluencja słowna jest pierwszym obszarem kognitywnym dotkniętym procesem otępiennym (przynajmniej w odniesieniu do AD), którego zaburzenia wyprzedzają upośledzenie zarówno niewerbalnej pamięci epizodycznej jak i myślenie

abstrakcyjne [39]. Jednak znaczenie wydaje się mieć nie tylko pamięć epizodyczna werbalna, ale również towarzyszące jej zaburzenia niewerbalne [40].

Wreszcie ważne miejsce w diagnostyce neuropsychologicznej zajmuje ocena funkcji wykonawczych, których znaczenie dla wczesnej diagnostyki, szczególnie AD, zdaniem niektórych autorów jest równoważne ocenie pamięci semantycznej [41]. W niektórych postaciach procesów otępiennych dominującym w okresie przedklinicznym objawem mogą być zaburzenia funkcji wykonawczych, czego należy oczekiwać szczególnie w otępieniach czołowo – skroniowych [39]. W trakcie badania szczególną uwagę należy poświęcić zaburzeniom zdolności wzrokowo-przestrzennych, które uważa się za ważny predyktor rozwoju otępienia [42].

Osobnym zagadnieniem jest ocena tzw. objawów neuropsychiatrycznych. Wśród nich szczególne znaczenie przypada zaburzeniom nastroju. W niektórych badaniach wskazuje się, że obecność objawów depresyjnych wyraźnie podnosi ryzyko rozwoju choroby Alzheimera [43]. Obecność zaburzeń nastroju u osób w wieku przed - i emerytalnym, ale też i wcześniejszym nie powinna nigdy być lekceważona w kontekście ryzyka progresji zaburzeń poznawczych. Wskazuje się, że objawy depresji często poprzedzają o wiele lat początek otępienia [44]. Niektórzy autorzy wskazują na możliwość przyspieszaniu procesu konwersji z MCI do otępienia przez obecność objawów neuropsychiatrycznych, nie tylko depresyjnych [45, 46]. Własne badania jednak sugerują, że to szybciej toczący się proces neurozwyrodnieniowy odpowiedzialny jest za częstsze występowanie objawów pozapoznawczych [47].

W podsumowaniu znaczenia obrazu klinicznego dla wczesnego rozpoznania toczącego się procesu otępiennego można wskazać, że w miarę narastania zmian mózgowych dochodzi do stopniowego narastania zaburzeń poznawczych (szczególnie pamięci werbalnej i wzrokowej oraz procesów wzrokowo-przestrzennych, ale też tempa procesów poznawczych, fluencji słownej, zakresu uwagi słuchowej [36, 48]. Może pojawiać się szereg objawów neuropsychiatrycznych, w tym zwłaszcza zaburzenia nastroju, którym stopniowo zaczynają towarzyszyć też inne (zaburzenia snu, niepokój, apatia, drażliwość), wreszcie obecne są różnego rodzaju skargi subiektywne związane początkowo i przede wszystkim z obszarem pamięci.

Im dłuższy okres poprzedza początek klinicznej manifestacji otępienia, tym zaburzenia są mniej nasilone i przez to dla ich identyfikacji konieczne

jest wykorzystanie dokładnych metod badawczych. Wprawdzie rozpoznanie otępienia ułatwia cały szereg tzw. testów skryningowych (jednym z najbardziej znanych jest MMSE), jednak stają się one przydatne dopiero po przejściu procesu w kliniczną jego manifestację. Z badań klinicznych ułatwiających rozpoznanie fazy przedklinicznej otępienia niezastąpione jest kompetentne badanie neuropsychologiczne. Rzeczywistą wartość diagnostyczną takie badania zyskują zwłaszcza przy powtórnej ocenie. Nic nie wydaje się lepszym potwierdzeniem toczącej się już progresji zaburzeń poznawczych niż udokumentowanie dynamiki procesu w powtórzonym badaniu neuropsychologicznym. Wątpliwości może budzić interwał między poszczególnymi badaniami konieczny dla stwierdzenia ewentualnych zmian. Wydaje się, że w okresie przedklinicznym, kiedy narastanie zaburzeń poznawczych jest jeszcze stosunkowo wolne taki okres wynosi od 6 do 12 miesięcy.

Jak przedstawiono powyżej wprawdzie jest kilka metod znacznie ułatwiających rozpoznanie toczącego się już procesu zwyrodnieniowego, który jeszcze nie osiągnął nasilenia klinicznego otępienia, ale żadna z tych metod nie jest dostatecznie specyficzna. Przyczyną jest to, że zmiany tak kliniczne jak i leżące u ich podłoża morfologiczne uważane w obecnej chwili za kluczowe dla procesów otępiennych nie mają zasadniczo cech swoistych dla danego procesu. Tak ocena kliniczna jak i badania podstawowe nie wskazały, jak dotąd, na jakikolwiek element patognomiczny. Różnice pomiędzy otępieniem, łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i typowym starzeniem się mają tylko i wyłącznie charakter ilościowy. Wobec tego metodą pozwalającą na zwiększenie dokładności diagnostycznej jest łączna interpretacja różnych metod diagnostycznych. Dobrego ku temu przykładu dostarczają badania neuroobrazowe. Przykładowo połączenie badania PET-PIB z oceną wolumetryczną hipokampa, znacznie zwiększa dokładność rokowania co do dalszej progresji objawów [49]. Inną postulowaną strategią jest łączna interpretacja objętości hipokampa w badaniu MRI z oceną przy pomocy DTI tylnego obszaru ciemieniowego, co ma znaczną moc predykcyjną dla postępu deficytów pamięci [50]. Jeszcze innym przykładem jest łączna ocena wielkości atrofii istoty szarej (MRI) z wielkością hypometabolizmu w tylnym zakręcie obręczy (badanie FDG-PET). Połączenie tych dwóch badań pozwala ze znacznie większą dokładnością przewidzieć kliniczną progresję objawów niż miało to miejsce przy

osobnej interpretacji wyników [51]. Dalsze zwiększenie dokładności wnioskowania prognostycznego umożliwia rozszerzenie interpretacji na wyniki badań neuropsychologicznych. W niektórych badaniach wskazuje się, że stwierdzenie deficytów poznawczych w ocenie neuropsychologicznej, szczególnie w odniesieniu do pamięci epizodycznej u osób, u których jednocześnie stwierdzono anomalie w badaniu FDG-PET umożliwia o wiele bardziej dokładne prognozowanie niż miało to miejsce wyłącznie w oparciu o badania kliniczne. O ile problematyczne jest poleganie przy szacowaniu dynamiki postępu choroby wyłącznie na ocenie wielkości złogów, ale już analiza stosunku $p\text{-tau}_{181p}/A\beta_{1-42}$, zwłaszcza w połączeniu z FDG-PET można przynieść wiarygodne wnioski prognostyczne [52].

W podsumowaniu należy zaznaczyć, że wczesne rozpoznanie toczącego się już procesu zwyrodnionego ma doniosłe znaczenie w wielu płaszczyznach. Jeżeli, a należy mieć taką nadzieję, w bliskiej przyszłości pojawi się skuteczny środek hamujący narastanie zmian otępiennych to pierwszorzędne znaczenie będzie miał czas jego zastosowania. Ponadto już obecnie publikuje się szereg doniesień wskazujących na użyteczność technik pozabiologicznych w spowalnianiu progresji otępienia i co warte podkreślenia. skuteczność

takich metod zwiększa się przy mniejszym nasileniu zaburzeń poznawczych [53,54].

Nie ma w chwili obecnej jednej wystarczająco użytecznej metody wczesnego rozpoznania procesu otępiennego. Najbardziej racjonalną strategią, pozwalającą znacznie zwiększyć dokładność diagnostyczną jest łączenie metod oceny klinicznej z badaniami neuroobrazowymi. Problem stanowi to, że część z metod obrazowych jak chociażby obiecujący PET-PIB, poza specjalnymi programami badawczymi, pozostaje poza zasięgiem możliwości jego zastosowania w codziennej praktyce klinicznej

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Leszek Bidzan
Klinika Psychiatrii Rozwojowej,
Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Srebrniki 1; 80-282 Gdańsk
☎ (+48 58) 344 60 85
✉ leszekbidzan@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. World Alzheimer Report 2010, www.alz.org
2. Schneider LS, Mangialasche F, Andreason N, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med.* 2014;275:251-83.
3. Pastor P, Goate AM. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2004;6:125-33.
4. Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2010;8:89.
5. Forlenza OV, Chiu E. Mild cognitive impairment: a concept ready to move on? *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21:529-532.
6. 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.
7. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:329-44.
8. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 200;101:284-9.
9. Thal DR, Rüb U, Orantes M, et al. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology.* 2002;58:1791-800.
10. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004;55:306-19.
11. Grimmer T, Tholen S, Yousefi BH, et al. Progression of cerebral amyloid load is associated with the apolipoprotein E epsilon4 genotype in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2010;68:879-84.
12. Scheinin NM, Aalto S, Koikkalainen J, et al. Follow-up of [11C]PIB uptake and brain volume in patients with Alzheimer disease and controls. *Neurology.* 2009;13;73:1186-92.
13. Kadir A, Almkvist O, Forsberg A, et al. Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2012;33:198.
14. Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26:991-9.

15. Silverman DH. Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med.* 2004;45:594-607.
16. Edison P, Archer HA, Hinz R, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease. An [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology.* 2007;68:501-8.
17. Schroeter ML, Stein T, Maslowski N, et al. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *Neuroimage.* 2009;47:1196-206.
18. Schuff N, Tosun D, Insel PS, et al. Nonlinear time course of brain volume loss in cognitively normal and impaired elders. *Neurobiol Aging.* 2012;33:845-55.
19. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:4637-42.
20. Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2011;32:2322.
21. Rombouts SA, Barkhof F, Veltman DJ, et al. Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:1869-75.
22. Rémy F, Mirrashed F, Campbell B, et al. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage.* 2005;25:253-66.
23. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124:1-38.
24. Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, et al. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron.* 2009;63:178-88.
25. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol.* 2011;121:171-81.
26. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx.* 2004;1:213-25.
27. 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.
28. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain.* 2006;129:3035-41.
29. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol.* 2006;59:512-9.
30. Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, et al. Association of low plasma Abeta42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2007;64:354-62.
31. Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E, et al. Evaluation of plasma Abeta(40) and Abeta(42) as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2010;31:357-67.
32. Tierney MC, Yao C, Kiss A, et al. Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology.* 2005;64:1853-9.
33. Irish M, Lawlor BA, Coen RF, et al. Everyday episodic memory in amnesic mild cognitive impairment: a preliminary investigation. *BMC Neurosci.* 2011;12:80.
34. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA.* 1994;271:1004-10.
35. Taylor KI, Probst A. Anatomic localization of the transentorhinal region of the perirhinal cortex. *Neurobiol Aging.* 2008;29:1591-6.
36. Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, et al. Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain* 1998;121:135-41.
37. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo J-M, et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: A prospective populationbased study. *Brain.* 2005;128:1093-101.
38. Grober E, Hall CB, Lipton RB, et al. Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;14:266-78.
39. Amieva H, Le Goff M, Millet X, et al. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008;64:492-8.
40. Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, et al. Preclinical Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology.* 2004;63:2341-7.
41. Blacker D, Lee H, Muzikansky A, et al. Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Arch Neurol.* 2007;64:862-71.
42. Nicole S, Schmida, Kirsten I, et al. Neuropsychological Signs of Alzheimer's Disease 8 Years Prior to Diagnosis. *J Alzheimer's Dis.* 2013;34:537-46.
43. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology.* 2002;59:364-70.
44. Dartigues JF, Fabrigoule C, Letenneur L, et al. Epidemiology of memory disorders. *Thérapie.* 1997;52:503-6.

45. Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:584-92.
46. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby B, et al. Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:364-72.
47. Bidzan L, Bidzan M, Pačhalska M. Aggressive and impulsive behavior in Alzheimer's disease and progression of dementia. *Med Sci Monit*. 2012;18:190-7.
48. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, et al. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*. 2000;55:1847-53.
49. Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 2008;131:665-80.
50. Walhovd KB, Fjell AM, Amlie I, et al. Multimodal imaging in mild cognitive impairment: Metabolism, morphometry and diffusion of the temporal-parietal memory network. *Neuroimage*. 2009;45:215-23.
51. Walhovd KB, Fjell AM, Brewer J, et al. Combining MR imaging, positron-emission tomography, and CSF biomarkers in the diagnosis and prognosis of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:347-54.
52. Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al. and On behalf of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010;75:230-8.
53. Huckans M, Hutson L, Twamley E, et al. Efficacy of cognitive rehabilitation therapies for mild cognitive impairment (MCI) in older adults: working toward a theoretical model and evidence-based interventions. *Neuropsychol Rev*. 2013;23:63-80.
54. Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, et al. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2011;11:55.