

# Rana dijagnoza Alzheimerove bolesti

## Early Diagnosis of Alzheimer's Disease

FRAN BOROVIČKI

Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Alzheimerova bolest progresivna je degenerativna bolest središnjega živčanog sustava i najčešći uzrok demencije u osoba starijih od 65 godina, a ujedno i najčešća neurodegenerativna bolest. Karakterizirana je ekstracelularnim nakupljanjem  $\beta$ -amiloida u mozgu, kao i nakupljanjem neurofibrilarnih snopića u neuronima. Biokemijski procesi koji su uključeni u razvoj Alzheimerove bolesti na kraju dovode do raširene stanične smrti i gubitka neurona apoptozom. Moderna klinička obrada bolesnika s Alzheimerovom bolesti znatno je unaprijedila mogućnost pravodobnog postavljanja dijagnoze. Klinička obrada uključuje niz kliničkih i dijagnostičkih postupaka poput strukturalnih, funkcionalnih i molekularnih neuroslikovnih metoda te neurokognitivnog testiranja, neurofizioloških metoda, genske analize ili određivanja biomarkera iz cerebrospinalnog likvora. Premda je donedavno vrijedilo pravilo da se dijagnoza Alzheimerove bolesti može postaviti samo *post mortem*, današnje dijagnostičke smjernice omogućavaju postavljanje dijagnoze u bolesnika sa specifičnošću i senzitivnošću višima od 90%. Napredak u dijagnostičkim algoritmima također je omogućio rano postavljanje dijagnoze, što uvelike pomaže pri daljnjem razvoju neuroprotektivne terapije i njezinu pravodobnom davanju.

**KLJUČNE RIJEČI:** Alzheimerova bolest, neuroslikovne metode, biomarkeri, neuroprotektivna terapija

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Alzheimer's disease is a progressive degenerative disorder of the central nervous system, and the most common cause of dementia in people over 65 years of age, as well as the most common neurodegenerative disease. Alzheimer's disease is characterized by the extracellular accumulation of  $\beta$ -amyloid in the brain, as well as the accumulation of neurofibrillary tangles in neurons. Biochemical processes involved in the development of Alzheimer's disease ultimately lead to widespread cell death and neuronal loss through apoptosis. Modern clinical work-up of patients with Alzheimer's disease significantly improved the possibility of timely diagnosis. Clinical work-up includes a whole range of clinical and diagnostic procedures such as structural, functional and molecular neuroimaging, neurocognitive testing, neurophysiological methods, genetic analysis and cerebrospinal fluid biomarkers. Despite the previous understanding that the diagnosis of Alzheimer's disease can only be made by a post-mortem examination, today's diagnostic guidelines allow the diagnosis with specificity and sensitivity of more than 90%. The aforementioned progress in diagnostic algorithms also enabled early diagnosis thus allowing the development and timely administration of neuroprotective therapies.

**KEY WORDS:** Alzheimer's disease, neuroimaging methods, biomarkers, neuroprotective therapy

### Uvod



Demencije su složeni poremećaji koji zahvaćaju raznovrsne kognitivne funkcije, a odraz su promjena u normalnoj aktivnosti ljudskog mozga. Pretežno se pojavljuju u starijoj životnoj dobi pa trend starenja stanovništva dovodi i do porasta incidencije demencije. Demencija je povezana s brojnim neurodegenerativnim bolestima uključujući Alzheimerovu bolest (AB), vaskularnu demenciju, demenciju s Lewyjevim tjelešcima i frontotemporalnu demenciju (1 – 3).

AB je progresivna degenerativna bolest središnjega živčanog sustava, a ujedno i najčešća neurodegenerativna bolest te najčešći uzrok demencije u osoba starijih od 65 godina. U skupini takvih pojedinaca prevalencija AB-a iznosi 7%, dok je u pojedinaca starijih od 85 godina čak 32%. Zbog ubrzanog starenja populacije vjeruje se da će do 2050. godine u svijetu biti više od 115,4 milijuna bolesnika s AB-om. Najveći porast bolesnika očekuje se u zemljama s niskim ili srednjim bruto domaćim proizvodom po glavi stanovnika (4).

Uznapredovala dob najvažniji je faktor rizika od razvoja AB-

a. No, za prevenciju su puno važniji faktori na koje se može utjecati, od kojih su posebice važni edukacija i mentalna aktivnost, socijalne interakcije, konzumacija alkohola, pušenje, ponavljane traume glave, smanjena fizička aktivnost, hipertenzija, hiperkolesterolemija, dijabetes tipa 2 u srednjoj i starijoj dobi te pretilost. Rano otkrivanje i prevencija tih čimbenika rizika može biti učinkovit način sprječavanja Alzheimerove bolesti (5).

AB karakterizira ekstracelularno nakupljanje  $\beta$ -amiloida u mozgu, kao i nakupljanje neurofibrilarnih snopića u neuronima. Biokemijski procesi koji su uključeni u razvoj Alzheimerove bolesti na kraju dovode do raširene stanične smrti i gubitka neurona apoptozom. Prve regije mozga koje pokazuju gubitak neurona povezanih s Alzheimerovom bolesti jesu u medijalnome temporalnom režnju, uključujući entorinalni korteks, hipokampus, amigdalnu i parahipokampus. U trenutku kada je pacijentu na temelju kliničkih simptoma dijagnosticirana bolest, neurodegenerativne promjene obično su vidljive u cijelom neokorteksu i supkortikalnim regijama sa znatnom atrofijom temporalnog, parijetalnog i

frontalnog korteksa, ali relativno umjerenim promjenama okcipitalnog režnja i primarne senzorne i motorne vijuge (6). Stoga je rano postavljanje dijagnoze postalo ključno pitanje kako bi se omogućilo pravodobno davanje terapije koja bi mogla djelovati neuroprotektivno.

### Klinička slika Alzheimerove bolesti

Najraniji simptom Alzheimerove bolesti jest oštećenje recentne memorije, koje se javlja u 90% bolesnika, uz očuvanu radnu i dugoročnu memoriju, te ga najčešće u početku zamjećuju članovi obitelji. Bolest karakterizira progresivan tijek i s vremenom je zahvaćeno više kognitivnih domena. S progresijom poremećaja pamćenja razvija se dezorijentacija, u početku u vremenu, a poslije i u prostoru. Mogu se razviti poremećaji govora, osobito nominalna afazija, i akalkulija, što bolesniku onemogućuje radnu aktivnost. Zbog razvoja apraksije i vizuospatialne dezorijentacije bolesnik se lako izgubi u inače poznatoj okolini (7).

Kako bolest napreduje javlja se i psihomotorna uznemirenost, koja je najveći problem za članove obitelji u skrbi za bolesnika. Bihevioralno-psihijatrijski simptomi demencije (BPSD) uključuju depresiju, apatiju i anhedoniju, ali javljaju se i agitacija, insomnija, dezinhibicija, repetitivne radnje pa sve do agresivnog ponašanja. Psihotični simptomi mogu se javiti u umjerenom i uznapredovalom stadiju bolesti te uključuju vizualne i auditorne halucinacije, a i deluzije (8). S progresijom bolesti svakodnevno funkcioniranje postaje otežano pa bolesnici ne mogu više obavljati radne obveze, nadzirati financijske transakcije te otežano prihvaćaju uporabu novih tehnologija. S vremenom bolesnici ne mogu samostalno obavljati osnovne funkcije kao što su hranjenje, održavanje higijene, oblačenje ili obavljanje nužde.

Neurološkim i neurokognitivnim pregledom obično se kod bolesnika otkriju samo kognitivne smetnje, no mogu se naći i primitivni refleksi, poremećaj hoda frontalnog tipa: kratki koraci s povlačenjem nogu po podlozi; fleksijsko držanje tijela, hod sa širokim držanjem donjih udova i teškoće u započinjanju hoda (apraksija hoda). U kasnijoj fazi bolesti gubi se svaki socijalni kontakt i dominiraju psihički poremećaji. Karakterizirani su halucinacijama, deluzijama i paranoidnim idejama. U neurološkom statusu nalaze se izražena rigidnost i bradikineza, a moguće su pojave mioklonija i spastičnost. Bolesnici postaju vezani uz postelju i inkontinentni su. Smrt nastupa 5 – 10 godina od početka prvih simptoma (9).

### Klinička obrada bolesnika s Alzheimerovom bolesti

Klinička obrada bolesnika s AB-om znatno je unaprijedila mogućnost pravodobnog postavljanja dijagnoze. Premda je donedavno vrijedilo pravilo da se dijagnoza AB-a može postaviti samo *post mortem*, današnje dijagnostičke smjernice

**TABLICA 1. Dijagnostički postupci u obradi bolesnika s Alzheimerovom bolesti**

DIJAGNOSTIČKI ALGORITAM U OBRADI BOLESNIKA S ALZHEIMEROVOM BOLESTI
Anamneza
Neurološki status
Neurokognitivni status (MMSE, mMMSE, MoCA, CDT, testovi frontalnih funkcija)
Neuropsihologijsko testiranje
Kompjutorizirano neurokognitivno testiranje
Laboratorijski nalazi (vitamin B12, folna kiselina, hormoni štitnjače, amonijak)
Strukturni neuroslikovni prikazi (CT, MR)
Funkcionalni neuroslikovni prikazi (SPECT, FDG-PET)
Molekularni neuroslikovni prikazi (amiloidni PET, tau-PET)
Analiza CSL-a (beta-amiloid, tau, P-tau)
Neurofiziološke pretrage (EEG, kognitivni evocirani potencijali – P300)
Genske analize (APOE)

omogućavaju postavljanje dijagnoze u bolesnika sa specifičnošću i senzitivnošću višima od 90%. Moderna klinička obrada uključuje niz kliničkih i dijagnostičkih postupaka (tablica 1.).

Pri obradi bolesnika s AB-om nužno je uzeti detaljnu anamnezu usmjerenu ka karakterizaciji kognitivnih smetnja i određivanju vremena i načina njihova nastanka. Pritom je dobro voditi se smjernicama o pojavnosti i karakteru kognitivnih smetnja poput, primjerice, „10 znakova Alzheimerove bolesti“ (<http://www.alzheimer.hr>). Neurološki pregled također je ključan dio dijagnostičke obrade bolesnika s AB-om, pri čemu valja očekivati da neurološki pregled bude bez žarišnog ispada.

Neurokognitivno testiranje ključno je za karakterizaciju kognitivnih smetnja, pri čemu je nužno pokazati koje su kognitivne domene i u kojoj mjeri zahvaćene u bolesnika. Testiranje uključuje testove kao što su *Mini Mental State Examination* (MMSE), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), *Clock Drawing Test* (CDT), ali i druge testove koji se mogu iskoristiti za probir bolesnika s kognitivnim smetnjama. Detaljnije neurokognitivne skale omogućuju preciznu karakterizaciju kognitivnih smetnja, no najčešće se provode u sklopu neuropsihologijskog testiranja. Kompjutorizirano neurokognitivno testiranje najdetaljniji je oblik kognitivnog testiranja budući da omogućuje određivanje ne samo razine kognitivnih smetnja već i brzine reakcije. Stoga kompjutorizirano neurokognitivno testiranje omogućava vremensko praćenje progresije kognitivnih smetnja ili konverzije MCI-ja u AB s izrazitom preciznošću.

### Dijagnostička obrada bolesnika s Alzheimerovom bolesti

Dijagnostički biomarkeri koji omogućuju dijagnozu bolesnika s AB-om uključuju:

#### a) strukturne neuroslikovne metode

Strukturne neuroslikovne metode kao što su CT/MR mozga koje pokazuju kortikalnu atrofiju i povećanje moždanih komora, iako je takav nalaz prisutan i u starijih osoba bez demencije. MR mozga osobito je koristan u prikazu hipokampalne atrofije. Strukturne neuroslikovne metode poput CT-a i MR-a najšire su rabljene pretrage u dijagnostici Alzheimerove bolesti. T1-mjerene sekvencije visoke rezolucije omogućavaju precizniju detekciju atrofije mozga i promjene moždanog korteksa. Noviji kriteriji za kliničku dijagnozu Alzheimerove bolesti inkorporirali su atrofiju kao važan marker rane dijagnoze.

#### b) funkcionalne neuroslikovne metode

Funkcionalne neuroslikovne metode, PET i SPECT, vrijedna su sredstva za ispitivanje promjena u funkcioniranju i molekularnom sastavu mozga jer takve promjene mogu prethoditi atrofiji koju otkrivaju strukturne slikovne metode. Dok SPECT mjeri perfuziju moždanog tkiva, FDG-PET mjeri metabolizam glukoze koji reflektira sinaptičku aktivnost. Hipoperfuzija ili hipometabolizam mogu se zabilježiti prije pojave prvih simptoma i pokazuju tipični topografski obrazac pojavljivanja, s predominantno zahvaćenim parijetalnim regijama. Međutim, valja naglasiti da postoji vremenski slijed promjena pa se metabolizam inicijalno smanjuje u cingularnom korteksu, u prekuneatnoj regiji te zatim u lateralnoj temporoparijetalnoj regiji (10).

#### c) molekularne neuroslikovne metode

Molekularne neuroslikovne metode, poput beta-amiloidnog i tau-PET-a, koje se temelje na prikazu *in vivo* nakupljanja navedenih specifičnih molekula, omogućavaju određivanje stupnja i distribucije nakupljanja proteina, čime pomažu dijagnosticiranje bolesnika u ranim stadijima bolesti. Vjeruje se da bi, zbog svoje neinvazivne prirode, molekularni PET mogao u većini slučajeva zamijeniti metode određivanja razina beta-amiloidnog proteina i proteina tau analizom cerebrospinalnog likvora (CSL). Amiloidno PET snimanje s markerima poput Pittsburške komponente B (PIB) ili flumetamola donijelo je revoluciju u neuroslikovnim pretragama u Alzheimerovoj bolesti. Amiloidni PET markeri otkrivaju  $\beta$ -amiloidne depozite obično već prije razvoja atrofije, a pogotovo prije razvoja kliničke slike (11). U oboljelih od Alzheimerove bolesti vidljivo je pojačano kortikalno nakupljanje markera posebno u frontalnom, cingularnom, parijetalnom i lateralnome temporalnom korteksu. Valja naglasiti da je amiloidni PET od 2017. godine

dostupan i pacijentima u Republici Hrvatskoj. Mana amiloidne pozitronske emisijske tomografije jest što u oko 30% zdravih ispitanika također pokazuje anomalije, a to vodi do zaključka da ta metoda ima relativno visoku osjetljivost, ali nižu specifičnost.

#### d) analiza CSL-a

Analiza CSL-a služi za ispitivanje stanica i koncentracije proteina, ali i za ispitivanje koncentracija biokemijskih markera za AB, prije svega sveukupnog tau-proteina (T-tau), fosforiliranog tau-proteina (P-tau) i beta-amiloida. Dosadašnje su studije pokazale nisku razinu beta-amiloida 1–42 u likvoru i visoke vrijednosti proteina T-tau i P-tau, nalaz koji s visokom specifičnošću i osjetljivošću upućuje na AB. Ovi biomarkeri poglavito su korisni u razlikovanju normalnog starenja od AB-a.

#### e) neurofiziološki biomarkeri

Neurofiziološki biomarkeri, poput EEG-a ili kognitivnih evociranih potencijala, također mogu biti korisni u dijagnosticiranju bolesnika s kognitivnim smetnjama. Kognitivni *event-related potentials* (ERP) služe kao markeri kognitivne funkcije u psihijatrijskim i neurološkim bolestima, a posebice komponenta P300 pokazatelj je pažnje i memorijskog procesiranja u AB-u. Analiza kognitivnih evociranih potencijala korisna je u dijagnosticiranju razine kognitivnog oštećenja, a pokazuje potencijal i u predikciji konverzije MCI-ja u AB.

#### f) genski biomarkeri

Genski biomarkeri za sada uključuju prije svega određivanje genotipa APOE, no važno je naglasiti da se tom analizom određuje rizik od nastanka AB-a te nalaz genotipa E4 ne znači ujedno i postavljanje dijagnoze bolesti (12).

Premda je klasično mišljenje da se definitivna dijagnoza Alzheimerove bolesti može postaviti tek nakon smrti bolesnika, nalazom obdukcije ili eventualno biopsijom mozga, primjena navedenih modernih dijagnostičkih postupaka omogućava diferencijaciju bolesnika s AB-om od zdravih bolesnika s osjetljivošću i specifičnošću višima od 90%. Dijagnostičko razlikovanje AB-a od drugih uzroka demencija još nije moguće s istom pouzdanošću. Poboljšana mogućnost postavljanja pravodobne dijagnoze AB-a već sada ima jasan učinak na liječenje bolesnika, budući da rano započinjanje terapije dovodi do boljega kliničkog tijeka bolesti. Pravodobno postavljanje dijagnoze iznimno je važno radi primjene novih neuroprotektivnih terapijskih postupaka za AB, budući da je liječenje nužno započeti prije nego što uznapreduju ireverzibilni neurodegenerativni procesi.

## LITERATURA

1. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. 9. izd. New York: McGraw-Hill; 2015.
2. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. Lancet 2015;386:1672–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4.
3. Demarin V, Trkanjec Z. Vaskularni kognitivni poremećaji. Medix 2012;18(101/102):195–201.
4. Brookmeyer R, Abdalla N, Kawas CH, Corrada MM. Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States. Alzheimers Dement 2018;14:121–9. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.10.009.
5. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15056. DOI: 10.1038/nrdp.2015.56.
6. Risacher SL, Saykin AJ. Neuroimaging biomarkers of neurodegenerative diseases and dementia. Semin Neurol 2013;33:386–416. DOI: 10.1055/s-0033-1359312.
7. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG i sur. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2012;8:1–13. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.10.007.
8. Anor CJ, O'Connor S, Saund A i sur. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia. Neurodegener Dis 2017;17:127–34. DOI: 10.1159/000455127.
9. Brinar V i sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
10. Bhogal P, Mahoney C, Graeme-Baker S i sur. The common dementias: a pictorial review. Eur Radiol 2013;23:3405–17. DOI: 10.1007/s00330-013-3005-9.
11. McGinnis SM. Neuroimaging in neurodegenerative dementias. Semin Neurol 2012;32:347–60. DOI: 10.1055/s-0032-1331808.
12. Paulson HL, Igo I. Genetics of Dementia. Semin Neurol 2011;31:449–60. DOI: 10.1055/s-0031-1299784.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Fran Borovečki, dr. med., specijalist  
neurolog  
Voditelj Odjela za poremećaje pokreta i kretanja  
Klinika za neurologiju  
KBC Zagreb  
Kišpatičeva 12  
10000 Zagreb

### PRIMLJENO/RECEIVED:

22. 7. 2018./July 22, 2018

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

31. 7. 2018./July 31, 2018

