

się takie warianty, jak: logopeniczny, wzrokowy, apraktyczny i czołowy. Wraz z upływem czasu w postaciach o nietypowym początku rozwijają się też zaburzenia pamięci. Liczba nietypowych przypadków choroby Alzheimerera jest, jak się wydaje, niedoszacowana. Inną odmianą choroby Alzheimerera, która jest obecnie przedmiotem licznych badań, jest tzw. choroba Alzheimerera o wczesnym początku. Specyfika tej postaci nie mieści się w obecnym opracowaniu [5].

3.5. BADANIA DODATKOWE W DIAGNOSTYCE CHOROBY ALZHEIMERA

Burzliwy rozwój metod neuroobrazowania był chyba najważniejszym motorem prawdziwego postępu w diagnostyce chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przebiegających z otępieniem. O ile neuropatologia, szczególnie od momentu wprowadzenia metod immunohistochemicznych, istotnie pogłębiła wiedzę na temat topografii i intensywności występowania patologicznych białek w chorobach zwyrodnieniowych w latach 80. ubiegłego stulecia na podstawie badań pośmiertnych, o tyle metody neuroobrazowania (przede wszystkim czynnościowego) pozwoliły pogłębić i przyspieszyć możliwości rozpoznania przyżyciowego. Na pewno ukoronowaniem tego postępu było pojawienie się substancji PIB (*Pittsburgh compound B*) i możliwość przyżyciowego znakowania β -amyloidu, ale także znacznika, który pojawił się później, znakującego obecność białka tau o patologicznej strukturze wewnątrzneuronalnie.

Obrazowanie strukturalne (TK, MR) jest jednak ciągle podstawowym elementem diagnostyki różnicowej, pozwala bowiem wykryć lub wykluczyć potencjalnie uleczalne przyczyny zaburzeń poznawczych.

Według zaleceń Amerykańskiej Akademii Neurologii u każdego chorego z otępieniem przynajmniej raz powinno być wykonane strukturalne badanie obrazowe [6].

Stopień zaniku hipokampa jest ściśle związany z zaawansowaniem choroby Alzheimerera i nasileniem zaburzeń poznawczych. W pierwszym, diagnostycznym okresie choroby wykonuje się też najczęściej badanie strukturalne po to, żeby stwierdzić, czy otępienie chorego ma charakter otępienia pierwotnego, czy objawowego, a potem po to, by ustalić rozpoznanie nozologiczne. Co więcej, o ile zanik płatów skroniowych jest argumentem przemawiającym za rozpoznaniem choroby Alzheimerera, o tyle brak takich zmian nie pozwala wykluczyć tej patologii. Obecnie uważa się, że przede wszystkim wolumetryczne badanie hipokampów i sąsiadujących obszarów mózgu w MR może być podstawą rozpoznania choroby Alzheimerera. Rezonans magnetyczny służy także ocenie zmian naczyniopochodnych w jądrach podstawy, istocie białej i w korze nowej.

W przeciwieństwie do obrazowania strukturalnego techniki czynnościowe z zastosowaniem radioznaczników opierają się na pomiarze metabolizmu glukozy lub mózgowego przepływu krwi. Pozytonowa tomografia emisyjna z zastosowaniem F18 fluorodeoksyglukozy (FDG-PET) pozwala ocenić tempo metabolizmu glukozy w wybranych rejonach mózgu. Z kolei komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT) mierzy mózgowy przepływ krwi. Obie techniki wymagają podania pacjentowi radioznacznika. Techniki PET charakteryzują się wyższą czułością i znacznie większą rozdzielczością przestrzenną niż SPECT.

W nowoczesnych badaniach neuroobrazowych stosowanych jest jak dotąd kilka substancji wiążących się z amyloidem. Najwięcej uwagi poświęca się znacznikowi PIB. PIB wiąże się ze złogami β -amyloidu i może być wykryty badaniem PET. Obecnie jednak do wyników badań amyloidu należy podchodzić z pewną ostrożnością, nie opublikowano bowiem jeszcze wyników wystarczająco dużych badań klinicznych z długotrwałym okresem obserwacji lub z weryfikacją histopatologiczną.

Badania nad znacznikiem PIB służą przede wszystkim badaniom naukowym, rzadziej i tylko w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach na świecie wykonuje się je rutynowo. Wydają się jednak bardzo obiecujące na przyszłość, szczególnie w celu rozpoznawania toczącego się procesu alzheimerowskiego u osób w fazie przed pojawieniem się objawów klinicznych. Opracowanie presymptomatycznych testów w kierunku choroby Alzheimera stanie się niezbędne, gdy będziemy dysponować możliwościami skutecznego leczenia przyczynowego na tym etapie. Istotne będzie wtedy zastosowanie leczenia przed wystąpieniem objawów klinicznych, czyli przed takim zaawansowaniem zmian zwyrodnieniowych, że modyfikowanie objawów klinicznych może być realne. Temu celowi poza szczegółowymi badaniami neuropsychologicznymi i neuroobrazowymi będą służyły badania innych biomarkerów toczącego się procesu zwyrodnienia alzheimerowskiego. Są to poza badaniami neuroobrazowymi, głównie czynnościowymi, badania genetyczne i neurochemiczne [7, 8].

3.5.1. BADANIE GENETYCZNE

Dotychczas poznane jednogenowe mutacje stanowią przyczynę około 1,5% przypadków postaci dziedzicznej choroby Alzheimera, najczęściej o wczesnym początku i burzliwym przebiegu. Chorzy z potwierdzonym nosicielstwem takich mutacji, według najnowszych kryteriów, traktowani są po wystąpieniu objawów klinicznych jako chorzy z rozpoznaniem „pewnym”. 30–50% wszystkich przypadków genetycznie uwarunkowanej choroby Alzheimera powodowanych jest obecnością mutacji w jednym z trzech genów: kodującego białko prekursorowe β -amyloidu, *PSEN1* lub *PSEN2* (kodujących preseniliny 1 i 2). Mutacje w genach dla tych białek charakteryzują się blisko 100% penetracją – poradnictwo genetyczne powinno być prowadzone na podstawie protokołu obowiązującego dla choroby Huntingtona [9]. W Polsce nie przestrzega się obecnie rutynowo tego protokołu.

Powszechnie uznany, jedyny niekwestionowany genetyczny czynnik ryzyka, jakim jest polimorfizm APO E, jest tylko czynnikiem wzmacniającym rozpoznanie, ale nie przesądzającym o nim. Osoby z genotypem APO E stanowią 10–15% wszystkich osób z chorobą Alzheimera, natomiast w populacji ogólnej genotyp ten pojawia się z częstością 2–3%. Około połowa wszystkich osób z chorobą Alzheimera posiada allel APO E ϵ 4, a tylko około 30% osób z dwoma allelami ϵ 4 choruje na chorobę Alzheimera.

Niezwykle obiecujące są badania, których celem jest opracowanie schematu uszkodzeń „wielogenetycznych” na poziomie DNA, będących przyczyną tzw. przypadków sporadycznych, opartych na metodzie przeszukiwania całego genomu ludzkiego (GWAS). Badania te jednak

znajdują się jeszcze w fazie początkowej i długo nie będą używane w diagnostyce rutynowej. Zważywszy więc na niewielką przydatność badań genetycznych w przypadkach sporadycznych dla diagnostyki choroby Alzheimerera powstała konieczność opracowania biochemicznych testów przyżyciowych, które pozwoliłyby na bardziej pewną i wczesną diagnozę toczącego się procesu zwyrodnienia alzheimerowskiego [7].

3.5.2. MARKERY BIOCHEMICZNE

Badania neurochemiczne dotyczą obecnie obydwu kluczowych białek leżących u podstaw patogenezy choroby Alzheimerera. Oznacza się stężenie $A\beta$ 1-42 w płynie mózgowo-rdzeniowym – w przypadku choroby Alzheimerera wraz z rozwojem choroby jest ono coraz niższe. Pewne doniesienia wskazują także, że im niższe stężenie $A\beta$ 42, tym większe nasilenie objawów klinicznych – można by zatem w ten sposób śledzić również postęp choroby u konkretnej osoby. Jeżeli chodzi o stężenia białka tau całkowitego i patologicznie fosforyzowanego, to w przeciwieństwie do $A\beta$ 42 ich stężenie ulega podwyższeniu wraz z zaawansowaniem choroby i rosnącą liczbą rozpadających się komórek nerwowych. Tak więc jeżeli mamy do czynienia z jednoczasowym obniżeniem $A\beta$ 42 i podwyższeniem stężenia białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym, możemy ze sporym prawdopodobieństwem uważać, że jest to choroba Alzheimerera. Innym zagadnieniem jest konieczność wykonywania punkcji lędźwiowej w celu wykonania oznaczeń, co nie zawsze jest akceptowane przez chorego i jego rodzinę.

Wydaje się, że najbardziej obiecujący biochemiczny test presymptomatyczny polega na jednoczesnym oznaczaniu stężeń $A\beta$ 42 (lub stosunków stężeń $A\beta$ 40 do $A\beta$ 42) i białka tau (patologicznie fosforyzowanego i nie) w płynie mózgowo-rdzeniowym; jest traktowany jako pewny w 100% [8, 10]. W coraz większej liczbie ośrodków nie tylko w celach naukowych, lecz także rutynowo oznacza się stężenie powyższych biomarkerów z krwi. Pojawił się także nowy biomarker, który jest wyznacznikiem neurodegeneracji. Jest to stężenie lekkich łańcuchów neurofilamentów – badanie to można wykonywać z krwi [4].

3.6. OBRAZ KLINICZNY CHOROBY ALZHEIMERA – CHARAKTERYSTYKA TRZECH STADIÓW CHOROBY

Objawy kliniczne prawdopodobnej choroby Alzheimerera są różne w zależności od fazy zaawansowania choroby. Każde stadium choroby jest inne i powoduje odmienne zagrożenia dla chorego oraz inne wyzwania dla jego opiekuna.

3.6.1. PIERWSZE STADIUM CHOROBY ALZHEIMERA (2-5 LAT)

Chorobę Alzheimerera można rozpoznać klinicznie w stopniu prawdopodobnym na podstawie obowiązujących kryteriów, takich jak Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-11) i kryteria diagnostyczne DSM-5. W praktyce najczęściej rutynowo stosowanymi testami przesiewowymi używanymi przez neurologów w tym celu są:

Krótką Skalę Oceny Możliwości Poznawczych (*Mini Mental State Examination*, MMSE) i Test Rysowania Zegara (*Clock Drawing Test*, CDT). U większości pacjentów objawem wiodącym w tym okresie są zaburzenia pamięci. Chory zapomina o tym, co się działo przed chwilą, a często pamięta szczegółowo wydarzenia ze wczesnej młodości. Nie jest też w stanie nauczyć się niczego nowego. Pozostawia przedmioty w miejscach do tego nieprzeznaczonych. Na tym etapie powszechnym zjawiskiem jest zapominanie przez chorego nazwisk, tytułów i treści dopiero co przeczytanych książek. Chory bierze udział w rozmowie, ale poszukuje słów, brak mu gotowości słowa. Powtarza te same frazy i wielokrotnie te same opowieści. Ubożeje jego życie towarzyskie. Chory bywa apatyczny, traci inicjatywę, może mieć problemy z trafianiem do nieznanego sobie miejsc [11].

3.6.2. DRUGIE STADIUM CHOROBY ALZHEIMERA (2–12 LAT)

Pamięć chorego jest już wyraźnie zaburzona. Zaczynają się także istotne luki w pamięci dotyczącej dawnych wydarzeń. Chory może nie pamiętać imion swoich bliskich. Przestaje czytać, coraz mniej ogląda telewizję. Pojawiają się zaburzenia równowagi, niekiedy upadki. Przestaje się w ogóle interesować swoimi sprawami finansowymi, nie jest w stanie zaplanować żadnych wydarzeń. Chory ma wyraźne problemy, wykonując stosunkowo proste działania matematyczne. Występuje niechęć do zmiany ubrania, wykonywania jakichkolwiek czynności higienicznych. Pacjent może się zgubić nawet w bardzo dobrze sobie znanym otoczeniu. Przeważnie unika towarzystwa, nie może dostosować się do nowych okoliczności. W drugiej fazie choroby około 50% chorych wykazuje zaburzenia zachowania. Chorzy bywają agresywni, nawet fizycznie. Występuje przykry dla opiekuna objaw niepowstrzymanego chodzenia. Zdarza się przymusowy płacz albo rzadziej śmiech. Część chorych wykazuje objawy psychotyczne: patologiczną podejrzliwość, urojenia okradania, omamy wzrokowe. Często występują zaburzenia rytmu dnia – chory nie śpi w nocy, a jest nadmiernie senny cały dzień. Chory panicznie boi się być sam nawet w pozornie znanym sobie otoczeniu. Powoli zaczyna jeść najpierw jednym sztucem, potem ręką. Zaczynają się problemy z kontrolą zwieraczy, ubożeje mowa. Chory przestaje się samodzielnie ubierać i myć.

3.6.3. TRZECIE STADIUM CHOROBY ALZHEIMERA (1–3 LATA)

Chory mówi pojedyncze słowa, kontakt z nim jest ograniczony do wykonywania najprostszych poleceń. Musi być karmiony, nie kontroluje zwieraczy, używa pampersów przez całą dobę. Nie sygnalizuje głodu albo ma zaburzenia łaknienia. Coraz mniej się porusza, większość dnia spędza w pozycji siedzącej, potem leżącej, aż w końcu jest unieruchomiony w łóżku, chociaż nie ma niedowładów. Niekiedy pojawia się krzyk nocny albo chory wydaje monotonne dźwięki cały dzień. Nie poznaje opiekunów, nawet najbliższych członków rodziny. U części chorych występują zaburzenia połykania. Bywa wyniszczony, pozostawanie w pozycji leżącej powoduje zagrożenie wystąpienia zapalenia płuc, które najczęściej jest przyczyną zgonu. W tym okresie, jeżeli jest to możliwe, chory trafia do domu opieki.

Ciągle najpełniejszy opis poszczególnych następujących po sobie faz klinicznych choroby Alzheimera zawiera klasyczna już skala GDS (*Global Deterioration Scale*), która dzieli przebieg kliniczny choroby Alzheimera na siedem faz. Skala GDS jednocześnie jest narzędziem służącym ocenie nasilenia otępienia [12].

Tabela 3.1.

Skala GDS (*Global Deterioration Scale*) [12]

1. Bez zaburzeń poznawczych

Bez subiektywnych skarg na osłabienie (upośledzenie) pamięci, bez zaburzeń pamięci podczas badania klinicznego.

2. Bardzo łagodne zaburzenia poznawcze

Subiektywne skargi na zaburzenia pamięci, najczęściej w następujących obszarach: zapominanie, gdzie umieściło się dobrze znane rzeczy, zapominanie nazw poprzednio dobrze sobie znanych. Bez obiektywnych zaburzeń pamięci w badaniu klinicznym.

Bez obiektywnie potwierdzonych trudności w pracy i w kontaktach społecznych.

Niepokój chorego proporcjonalny do prezentowanych zaburzeń.

3. Łagodne zaburzenia poznawcze

Najwcześniejsze wyraźnie widoczne deficyty. Objawy dotyczą więcej niż jednego z wymienionych obszarów:

- chory może się zgubić, podróżując do nieznanego sobie miejsc;
- współpracownicy zauważają, że chory gorzej spełnia swoje zadania w pracy;
- pojawiają się widoczne dla najbliższego otoczenia trudności w odnajdywaniu słów i nazwisk;
- chory zapamiętuje relatywnie niewiele informacji z przeczytanego rozdziału;
- występuje trudność zapamiętania nazwisk osób dopiero co poznanych;
- chory może zgubić albo odłożyć w niewłaściwe miejsce wartościowe przedmioty;
- pojawiają się wychwytywane w testach klinicznych zaburzenia koncentracji.

Obiektywne stwierdzenie zaburzeń pamięci możliwe tylko po bardzo szczegółowym badaniu.

Gorsze wypełnianie trudnych zadań zawodowych i społecznych. Pojawia się wypieranie zaburzeń. Objawom towarzyszy łagodny lub umiarkowany lęk.

4. Umiarkowane zaburzenia poznawcze

Wyraźny deficyt widoczny w dokładnym badaniu. Zaburzenia te przejawiają się następująco:

- pacjent przestaje orientować się w aktualnych wydarzeniach;
- zaburzenia dotyczą pamięci wydarzeń z osobistej historii chorego;
- zaburzenia koncentracji widoczne podczas seryjnego odejmowania;
- pogarszają się umiejętności podróżowania i możliwość zarządzania własnymi finansami;
- często nie stwierdza się zaburzeń dotyczących orientacji co do czasu i osoby, rozpoznawania znanych choremu miejsc i twarzy, podróżowania do znanych miejsc.

Niemожność wykonywania złożonych zadań. Wypieranie stanowi podstawowy mechanizm obronny. Obserwuje się błędny afekt i ucieczkę od wyzwań.

5. Średnio głębokie zaburzenia poznawcze

Chory nie może żyć samodzielnie bez pomocy osoby drugiej. Podczas badania chory nie może przypomnieć sobie nawet bardzo ważnych aspektów jego obecnego życia, np. znanego od wielu lat adresu lub numeru telefonu, nazwisk nauczycieli ze szkoły średniej. Czasami stwierdza się pewne zaburzenia w ocenie czasu (daty, dnia tygodnia, pory roku) lub miejsca. Wykształcone osoby mogą mieć trudności w odejmowaniu wspak od 40 po 4 lub od 20 po 2. Chory na tym etapie cechuje się jeszcze zachowaną wiedzą na temat wielu kluczowych faktów dotyczących jego i innych.

Tabela 3.1. *Ciąg dalszy*

Chory niezmiennie zna swoje imię i przeważnie pamięta imiona współmałżonka oraz dzieci. Nie potrzebuje pomocy w myciu się i jedzeniu, ale może mieć pewne problemy we właściwym doborze ubrania, stosownie do okoliczności.

6. Głębokie zaburzenia poznawcze

Chory niekiedy może zapomnieć imię współmałżonka, od którego jako opiekuna jest już w pełni uzależniony. Nie ma prawie zupełnie rozeznania co do aktualnych wydarzeń i nabytych doświadczeń. Pozostaje śladowa pamięć przeszłości. Praktycznie chory nie posiada wiedzy o otoczeniu, czasie (roku kalendarzowym), porze roku itd. Może potrzebować pomocy w czynnościach dnia codziennego, np. może przestać kontrolować zwieracze. Potrzebuje opieki podczas podróży, ale niekiedy może sam podróżować do znanych sobie miejsc. Rytm dobowy często bywa zaburzony. Prawie zawsze chory przypomina sobie własne imię. Czasami odróżnia znane sobie osoby ze swojego otoczenia od osób sobie nieznaną. Pojawiają się zmiany osobowości i zaburzenia emocjonalne. Są one dość zmienne i obejmują:

- zachowania będące skutkiem urojeń, np. pacjent może oskarżać współmałżonka o oszustwo, może rozmawiać z nieistniejącymi postaciami z otoczenia albo z własnym odbiciem w lustrze, pojawiają się zachowania obsesyjne, np. ciągłe mycie rąk;
- objawy lęku, pobudzenie, niekiedy pojawiają się po raz pierwszy niewystępujące wcześniej zachowania agresywne, apatia i utrata napędu, chory nie może skupić myśli wystarczająco długo, by zaplanować celowe działanie.

7. Bardzo głębokie zaburzenia poznawcze (ciężkie otępienie)

Wszystkie zdolności werbalne znikają w przebiegu tego etapu. Początkowo pozostaje kilka słów, proste zdania, ale tylko o przybliżonym znaczeniu. Później chory wydaje tylko pojedyncze dźwięki. Występuje pełne nietrzymanie moczu. Niezbędna jest pomoc w myciu i karmieniu. Zanikają możliwości ruchowe, np. chory przestaje chodzić. Następuje całkowite rozprzężenie możliwości wykonawczych mózgu. Obecne są neurologiczne objawy świadczące o uogólnionym uszkodzeniu kory mózgowej.

3.7. KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE ROZPOZNAWANIA CHOROBY ALZHEIMERA

Kryteria ICD-10 są w Polsce kryteriami obowiązującymi, ale kryteria *National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) powinny mieć charakter uzupełniający jako znacznie bardziej nowoczesne i oparte na obecnej wiedzy na temat patogenezy choroby [13].

Tabela 3.2.

Kryteria kliniczne otępienia alzheimerowskiego według ICD-10 [14]

Spełnione kryteria zespołu otępiennego:

- podstępny początek z powolnym pogarszaniem się stanu chorego;
- nieobecność objawów klinicznych i inne wyniki badań wykluczające możliwość wystąpienia otępienia jako rezultatu innych chorób układowych lub chorób mózgu;
- nieobecność nagłego, udarowego początku objawów uszkodzenia ogniskowego ośrodkowego układu nerwowego.

Tabela 3.3.

Nowe kryteria kliniczne rozpoznania choroby Alzheimerera według NINCDS-ADRDA [13]

Proponowane kryteria klasyfikacyjne otępienia w chorobie Alzheimerera

Proponowane jest następujące nazewnictwo w klasyfikowaniu pacjentów z otępieniem spowodowanym przez chorobę Alzheimerera: (1) prawdopodobne otępienie w chorobie Alzheimerera, (2) możliwe otępienie w chorobie Alzheimerera oraz (3) prawdopodobne lub możliwe otępienie w chorobie Alzheimerera z danymi wskazującymi na obecność patofizjologicznego procesu choroby Alzheimerera. Pierwsze dwie kategorie są przeznaczone do użytku w każdych warunkach klinicznych. Kategoria trzecia jest przeznaczona obecnie dla potrzeb badań naukowych.

1. Prawdopodobne otępienie w chorobie Alzheimerera: kluczowe kryteria kliniczne

Prawdopodobne otępienie w chorobie Alzheimerera rozpoznaje się, jeżeli pacjent spełnia kryteria otępienia:

- A. Skryty początek. Objawy rozpoczynają się stopniowo w ciągu miesięcy lub lat, a nie nagle – w ciągu godzin lub dni;
- B. Jednoznaczny wywiad mówiący o pogorszeniu funkcjonowania poznawczego na podstawie opisu lub obserwacji oraz
- C. Początkowe i najwyraźniejsze ubytki funkcjonowania poznawczego, ustalone na podstawie wywiadu i badania klinicznego, należą do jednej z następujących kategorii:
 - a) manifestacja amnestyczna;
 - b) manifestacje nieamnestyczne:
 - manifestacja językowa;
 - manifestacja wzrokowo-przestrzenna;
 - zaburzenia funkcji wykonawczych: najwyraźniejsze ubytki dotyczą upośledzonego wnioskowania, osądu i rozwiązywania problemów; powinny występować ubytki w innych zakresach funkcjonowania poznawczego.
- D. Rozpoznanie prawdopodobnego otępienia w chorobie Alzheimerera nie powinno być używane, jeżeli istnieją dane wskazujące na:
 - a) istotną współistniejącą chorobę naczyniową mózgu, definiowaną przez udar mózgu w wywiadzie, powiązany czasowo z wystąpieniem lub nasileniem się upośledzenia funkcji poznawczych lub obecność mnogich albo rozległych zawałów lub poważnego obciążenia zmianami hiperintensywnymi w istocie białej lub
 - b) kluczowe cechy otępienia z ciałami Lewy'ego inne niż samo otępienie; lub
 - c) wyraźne cechy behawioralnej odmiany otępienia czołowo-skroniowego; lub
 - d) wyraźne cechy odmiany semantycznej pierwotnej afazji postępującej lub pierwotnej afazji postępującej bez płynności mowy/z agramatyzmami; lub
 - e) dane wskazujące na inną współistniejącą aktywną chorobę neurologiczną lub współistniejącą chorobę inną niż neurologiczna albo stosowanie leków, które mogłyby mieć istotny wpływ na funkcjonowanie poznawcze.

Prawdopodobne otępienie w chorobie Alzheimerera ze zwiększonym stopniem pewności**■ Prawdopodobne otępienie w chorobie Alzheimerera z udokumentowanym pogorszeniem**

U osób, które spełniają kluczowe kryteria kliniczne prawdopodobnego otępienia w chorobie Alzheimerera, udokumentowane pogorszenie funkcjonowania poznawczego zwiększa pewność, że stan ten reprezentuje aktywny ewoluujący proces patologiczny, ale nie zwiększa swoiście pewności, że proces ten wynika z patofizjologii choroby Alzheimerera. Prawdopodobne otępienie w chorobie Alzheimerera z udokumentowanym pogorszeniem jest definiowane następująco: dane wskazujące na postępujące pogorszenie funkcjonowania poznawczego w kolejnych ocenach opartych na informacjach od osoby dobrze znającej pacjenta i na badaniu funkcji poznawczych – albo w postaci badania neuropsychologicznego, albo standaryzowanych badań stanu umysłowego.

Tabela 3.3. *Ciąg dalszy*

■ **Prawdopodobne otępienie w chorobie Alzheimera u nosiciela mutacji genetycznej powodującej chorobę Alzheimera**

U osób, które spełniają kluczowe kryteria prawdopodobnego otępienia w chorobie Alzheimera, dane wskazujące na sprawczą mutację genetyczną (w genie APP [prekursorowe białko amyloidu], PSEN1 lub PSEN2) zwiększają pewność, że schorzenie jest spowodowane przez patologię AD.

Grupa robocza zauważyła, że nosicielstwo allelu ε4 genu apolipoproteiny E nie było wystarczająco swoiste, aby mogło zostać uwzględnione w tej kategorii.

2. Możliwe otępienie w chorobie Alzheimera: kluczowe kryteria kliniczne

Rozpoznanie możliwego otępienia w chorobie Alzheimera powinno być ustalone w każdej z wymienionych poniżej okoliczności.

Nietypowy przebieg

Nietypowy przebieg spełnia kluczowe kryteria kliniczne otępienia w chorobie Alzheimera w znaczeniu natury ubytków poznawczych, ale występuje nagły początek upośledzenia poznawczego albo dane z wywiadu lub obiektywne udokumentowanie postępującego pogorszenia są niewystarczające, albo

Manifestacja mieszana pod względem etiologicznym

Manifestacja mieszana pod względem etiologicznym spełnia wszystkie kluczowe kryteria kliniczne otępienia w chorobie Alzheimera, ale stwierdza się również dane wskazujące na:

- współistniejącą chorobę naczyniową mózgu, definiowaną przez wywiad w kierunku udaru mózgu, powiązanego w czasie z początkiem lub pogorszeniem upośledzenia poznawczego albo obecność mnogich lub rozległych zawałów, albo dużego obciążenia zmianami hiperintensywnymi w istocie białej

lub

- kluczowe cechy otępienia z ciałami Lewy'ego inne niż samo otępienie,

lub

- dane wskazujące na inną współistniejącą chorobę neurologiczną lub inną niż neurologiczna albo stosowanie leków, które mogłyby mieć istotny wpływ na funkcjonowanie poznawcze.

Prawdopodobne otępienie w chorobie Alzheimera z danymi wskazującymi na proces patofizjologiczny AD

Uzasadnienie włączenia markerów biologicznych procesu patofizjologicznego choroby Alzheimera w kryteriach diagnostycznych podsumowano we wprowadzeniu do serii bieżących artykułów.

Główne markery biologiczne choroby Alzheimera, które są obecnie szeroko badane, można rozbić na dwie klasy w zależności od czynników biologicznych, które mierzą. Markery biologiczne odkładania się białka amyloidu β (Aβ) w mózgu to małe stężenie Aβ₄₂ w płynie mózgowo-rdzeniowym i dodatni wynik obrazowania amyloidu w PET (pozytonowa tomografia emisyjna). Druga kategoria to markery biologiczne zejściowego zwyrodnienia lub uszkodzenia neuronalnego. Trzy główne markery w tej kategorii to zwiększone stężenie białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym (zarówno stężenia całkowitego, jak i ufosforylowanego białka tau), zmniejszony wychwyty 18-fluorodeoksyglukozy (FDG) w PET w korze skroniowo-ciemieniowej oraz nieproporcjonalnie duży zanik przyśrodkowej, podstawnej i bocznej części płata skroniowego oraz przyśrodkowej części kory płata ciemieniowego w obrazowaniu strukturalnym za pomocą rezonansu magnetycznego. Stężenie całkowitego białka tau i ufosforylowanego białka tau są traktowane równoważnie w tym badaniu, chociaż stężenie ufosforylowanego białka tau może cechować się większą swoistością wobec choroby Alzheimera w porównaniu z innymi chorobami przebiegającymi z otępieniem.

U osób, które spełniają kluczowe kryteria kliniczne otępienia w chorobie Alzheimera, dane wynikające z badań markerów biologicznych mogą zwiększyć pewność, że podłożem klinicznego zespołu otępiennego jest proces patofizjologiczny choroby Alzheimera.

Obecnie nie zaleca się jednak stosowania badań markerów biologicznych choroby Alzheimera dla rutynowych celów diagnostycznych. Istnieje kilka powodów tego ograniczenia:

- kluczowe kryteria kliniczne mają bardzo dobrą dokładność diagnostyczną i przydatność u większości pacjentów;

Tabela 3.3. *Ciąg dalszy*

- potrzebnych jest więcej badań, aby się upewnić, że kryteria uwzględniające wykorzystanie markerów biologicznych zostały stworzone właściwie;
- standaryzacja markerów biologicznych pomiędzy pracowniami jest ograniczona oraz
- dostęp do markerów biologicznych jest w różnym stopniu ograniczony w społeczności.

Obecnie stosowanie markerów biologicznych do zwiększenia pewności co do obecności patofizjologicznego procesu choroby Alzheimera może być przydatne w trzech sytuacjach: w badaniach sprawdzających, próbach klinicznych i jako opcjonalne narzędzie kliniczne – tam, gdzie jest ono dostępne i uznane przez lekarza za właściwe.

Wyniki badań markerów biologicznych mogą kwalifikować się do jednej z trzech kategorii – jednoznacznie dodatnie, jednoznacznie ujemne lub nieokreślone.

Możliwe otępienie w chorobie Alzheimera z danymi wskazującymi na proces patofizjologiczny choroby Alzheimera

Kategoria ta dotyczy osób, które spełniają kryteria kliniczne dla otępienia niezwiązanego z chorobą Alzheimera, ale cechują się markerami biologicznymi procesu patofizjologicznego choroby Alzheimera lub spełniają kryteria neuropatologiczne choroby Alzheimera. Przykładem mogą być osoby, które spełniają kryteria kliniczne otępienia z ciałami Lewy'ego lub podtypu zwyrodnienia płatów czołowych i skroniowych, ale mają dodatni wynik markerów biologicznych choroby Alzheimera lub w badaniu pośmiertnym spełniają kryteria patologiczne choroby Alzheimera. U osoby, która klinicznie ma fenotyp niealzheimerowski, obie kategorie markerów biologicznych muszą dać wynik dodatni, aby spełniała ona kryteria możliwej choroby Alzheimera. Jest to podejście zachowawcze, które może się zmienić w miarę uzyskania większej ilości informacji dotyczących długotrwałego wyniku rozmaitych połączeń wyników markerów biologicznych. Rozpoznanie możliwego otępienia AD z danymi wskazującymi na proces patofizjologiczny choroby Alzheimera nie wyklucza możliwości występowania drugiego zaburzenia patofizjologicznego.

3. Otępienie w chorobie Alzheimera potwierdzone patofizjologicznie

Rozpoznanie otępienia w chorobie Alzheimera potwierdzone patofizjologicznie ma zastosowanie, jeżeli pacjent spełnia wymienione wcześniej kliniczne i poznawcze kryteria otępienia w chorobie Alzheimera i jeżeli badanie neuropatologiczne z zastosowaniem szeroko zaakceptowanych kryteriów wykazuje obecność patologii AD.

Otępienie, które prawdopodobnie nie jest spowodowane chorobą Alzheimera

- Nie spełnia kryteriów klinicznych dla otępienia w chorobie Alzheimera.
- Niezależnie od spełnienia klinicznych kryteriów dla prawdopodobnego lub możliwego otępienia w chorobie Alzheimera istnieją wystarczające dane wskazujące na inne rozpoznanie, takie jak otępienie w zakażeniu HIV, otępienie w chorobie Huntingtona lub inne, które rzadko, jeśli w ogóle, nakładają się z chorobą Alzheimera.
- Niezależnie od spełnienia kryteriów klinicznych dla możliwego otępienia w chorobie Alzheimera, markery biologiczne, zarówno A β , jak i uszkodzenia neuronalnego, są ujemne.

Najnowsza klasyfikacja ICD-11 wyróżnia otępienie spowodowane chorobą Alzheimera, które jest oznaczone kodem 6D80. W opisywanej klasyfikacji wyróżnia się następujące podtypy otępienia w chorobie Alzheimera:

- 6D80.0 – otępienie spowodowane chorobą Alzheimera o wczesnym początku;
- 6D80.1 – otępienie spowodowane chorobą Alzheimera o późnym początku;
- 6D80.2 – otępienie typu mieszanego, spowodowane chorobą Alzheimera z patologią naczyniopochodną (choroby naczyń mózgowych);

- 6D80.3 – otępienie typu mieszanego, spowodowane chorobą Alzheimera z innymi nienaczyniopochodnymi patologiami;
- 6D80.Z – otępienie spowodowane chorobą Alzheimera o nieznanym lub niespecyficznym początku.

W warunkach codziennej praktyki europejskiej bardziej przyjazne wydają się być wytyczne *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) dotyczące rozpoznawania i leczenia choroby Alzheimera z 2010 roku [10], za IGERO – Interdyscyplinarna Grupa Ekspertów Rozpoznawania (i Leczenia) Otępień.

3.8. RÓŻNICOWANIE

3.8.1. OTĘPIENIE NACZYNIOPPOCHODNE I MIESZANE MIXED

Dowody z wywiadu potwierdzające obecność miażdżycy lub innych rzadszych chorób naczyń, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, rozpoznana choroba wieńcowa czy przebyte udary mózgu nie przemawiają jednoznacznie za otępieniem naczyniopochodnym. Wszystkie te choroby mogą występować także u chorego ze zwyrodnieniem alzheimerowskim. Wiadomo, że patologia odnaczyniowa, zaburzenia zwieraczowe, zespół rzekomoopuszczkowy oraz objawy piramidowe są istotnymi czynnikami rozwoju degeneracji mózgu typu alzheimerowskiego i mogą być stwierdzane w przypadkach choroby Alzheimera, a już na pewno w przypadkach o etiologii mieszanej (MIXED). Cechy uszkodzenia podkorowego w ocenie neuropsychologicznej i typowy obraz badań neuroobrazowych mogą przesądzić jednak o rozpoznaniu otępienia naczyniopochodnego.

3.8.2. OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO

Jeżeli choroba jednoznacznie rozpoczyna się od zespołu parkinsonowskiego, a dopiero potem pojawia się otępienie, to raczej sugeruje rozpoznanie otępienia z ciałami Lewy'ego. Wystąpienie halucynacji wzrokowych oraz urojeń, szczególnie usystematyzowanych, także będzie przemawiać raczej za otępieniem z ciałami Lewy'ego. W strukturalnym badaniu neuroobrazowym (TK czy MR) w otępieniu z ciałami Lewy'ego w przeciwieństwie do choroby Alzheimera nie stwierdza się raczej pierwotnych cech zaniku hipokampów ani tym bardziej wybiórczego zaniku płatów czołowych i skroniowych. Badania czynnościowe SPECT/PET wskazują uszkodzenie w obrębie płatów potylicznych w przeciwieństwie do typowego dla choroby Alzheimera uszkodzenia styku płatów skroniowych i ciemieniowych. Dodatkowo powinna zwrócić uwagę typowa dla choroby nietolerancja neuroleptyków.

Należy jednak pamiętać, że czysta neuropatologicznie postać otępienia z ciałami Lewy'ego występuje bardzo rzadko, a w większości przypadków – poza ciałami Lewy'ego – stwierdza się obecność licznych złogów A β . Tym samym kliniczne rozpoznanie przypadków mieszanych jest trudnym wyzwaniem, a niewątpliwie pomocne jest coraz powszechniejsze oznaczanie stężeń biomarkerów: α -synukleiny i A β .

Tabela 3.4.

Wytyczne EFNS dotyczące rozpoznawania i leczenia choroby Alzheimerera [10]

BADANIE	POZIOM A	POZIOM B	POZIOM C	GPP (GOOD PRACTICE POINT)
Wywiad	wywiad potwierdzony przez „informatora”			liczne dostępne kwestionariusze badania informatora, bez wskazania
Kliniczne	ocena możliwości funkcjonowania w życiu codziennym (ADL)	ilościowe badanie neuropsychologiczne w przypadkach bardzo wczesnych albo wątpliwych		badanie neurologiczne i internistyczne
Psychologiczne	ocena wszystkich funkcji poznawczych ze szczególnym uwzględnieniem przypominania po odroczeniu	w fazie zaawansowanej istotniejsze przypominania po podpowiedzi		
Psychiatryczne	ocena BPSD (<i>behavioural and psychological symptoms of dementia</i>)		konieczność zdiagnozowania chorób współistniejących jako przyczyny	z udziałem informatora
Dodatkowe	DaTscan (otępienie z ciałami Lewy'ego, DLB)	TK i MR: wykluczenie innych przyczyn, ocena zaniku hipokampów FTG-PET, SPECT, EEG (choroba Creutzfeldta-Jakoba, CJD)		B ₁₂ , kwas foliowy, TSH, wapń, glukoza, morfologia z rozmazem, markery funkcjonowania wątroby i nerek, kifa, seryjna ocena MR, EEG, przepadki atypowe
PMR (płyn mózgowo-rdzeniowy)	rutynowe badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, w przypadkach wątpliwych: białko 14-3-3 (CJD)	rutynowe badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, w przypadkach wątpliwych oznaczenie stężeń Aβ, tau i fosfo-tau		
Genetyczne				poszukiwanie sprawczych mutacji w przypadkach rodzinnych, rutynowo polimorfizm genu dla APO E nierekomendowany

3.8.3. OTĘPIENIE CZOŁOWO-SKRONIOWE

W otępieniu czołowo-skroniowym w obrazie klinicznym dominują objawy zespołu czołowego: rozhamowanie, hiperoralność, zaburzenia językowe, perseweracje i echolalia, które w chorobie Alzheimerera stwierdzane są rzadko. Najistotniejszym objawem podważającym rozpoznanie choroby Alzheimerera są wczesne zaburzenia mowy, które każą rozważyć, czy nie mamy do czynienia z pierwotną afazją postępującą (PPA) albo SD, a nie z chorobą Alzheimerera. Wyniki badania neuropsychologicznego i neuroobrazowania strukturalnego (TK i MR), a przede wszystkim we wczesnych fazach choroby czynnościowego SPECT/PET, potwierdzają rozpoznanie choroby Alzheimerera.

3.8.4. CHOROBA CREUTZFELDTA-JAKOBA (CJD)

Choroba Alzheimerera przebiega wolniej i mniej dramatycznie. W badaniu neurologicznym w początkowej fazie choroby Alzheimerera nie stwierdza się mioklonii, współwystępujących cech zespołu objawów uszkodzenia mózdzku i układu piramidowego. W badaniach dodatkowych typowe dla CJD zmiany w badaniu dyfuzyjnym MR (DWI) i brak dominujących cech zaniku hipokampów we wczesnej fazie, pojawienie się białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym, a także typowego EEG mogą być bardzo pomocne, chociaż często nieprzesadzające w różnicowaniu.

3.8.5. ZESPÓŁ HAKIMA

Triada objawów typowa dla zespołu Hakima: ataktyczne zaburzenia chodu od początku trwania choroby, wczesne zaburzenia funkcjonowania zwieraczy i najmniej wyrażone zaburzenia poznawcze, są wyraźnie odmienne od objawów wczesnego stadium choroby Alzheimerera. W badaniach neuroobrazowania strukturalnego zanik układu komorowego stwierdzany w chorobie Alzheimerera nigdy nie jest aż tak zaawansowany jak w zespole Hakima i zawsze towarzyszy mu zanik kory oraz układu hipokampalnego [15].

3.9. LECZENIE CHOROBY ALZHEIMERA

W terapii choroby Alzheimerera nie dysponuje się leczeniem przyczynowym. Do dyspozycji jest wyłącznie farmakologiczne leczenie objawowe, polegające na podwyższaniu stężenia acetylocholin w mózgu poprzez hamowanie działania esteraazy acetylocholinowej. Jest to leczenie zaaprobowane przez Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) oraz Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency*, EMA), a także refundowane przez polskie Ministerstwo Zdrowia. Leczenie to w najlepszym wypadku spowalnia przebieg choroby o 1,5 roku. Stosuje się także równoległe postępowanie niefarmakologiczne, które polega na treningu pamięci w początkowym okresie choroby, a później na treningu codziennego funkcjonowania, nie ma jednak dowodów naukowych na potwierdzenie skuteczności tych metod. Bardzo ważne są także działania edukacyjne i wsparcie dla rodzinnego opiekuna chorego.