

Otrzymano: 11.12.2023

Zaakceptowano: 19.12.2023

Opublikowano: 29.12.2023

Agnieszka Gorzkowska¹, Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec²


Aktualne podejście diagnostyczne w chorobie Alzheimer

Current diagnostic pathway for Alzheimer's disease

¹ Klinika Neurorehabilitacji Katedry Neurologii Wydziału Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Agnieszka Gorzkowska, Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. Prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel.: +48 32 789 45 56, e-mail: a_gorzkowska@wp.pl

 <https://doi.org/10.15557/AN.2023.0019>

ORCID iDs

1. Agnieszka Gorzkowska <https://orcid.org/0000-0001-5081-8343>

2. Aleksandra Klimkowicz-Mrowiec <https://orcid.org/0000-0001-7480-5723>

Streszczenie

Artykuł przedstawia ścieżkę diagnostyczną pacjenta z otępieniem, w szczególności z chorobą Alzheimer. Właściwe postępowanie diagnostyczne przy podejrzeniu otępienia obejmuje przeprowadzenie wywiadu, zastosowanie testów poznawczych, wykonanie badań lekarskich przedmiotowych i badania neurologicznego, neuroobrazowanie i analizy laboratoryjne w celu pełnego wyjaśnienia stanu pacjenta. Wskazano poszczególne etapy procesu prowadzącego do ustalenia rozpoznania oraz obecne podejście do znaczenia poszczególnych badań.

Słowa kluczowe: otępienie, choroba Alzheimer, kryteria diagnostyczne, biomarkery

Abstract

The article outlines the diagnostic pathway for patients with dementia, and specifically with Alzheimer's disease. The proper diagnostic approach for suspected dementia includes history, cognitive testing, physical and neurological examinations, and neuroimaging and laboratory analysis to fully clarify the patient's condition. The consecutive stages of the diagnostic process and the current approaches to the importance of various tests are discussed.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, diagnostic criteria, biomarkers

Większości aktualnych wytycznych **ocena przesiewowa w kierunku obecności otępienia nie jest zalecana rutynowo dla ogółu społeczeństwa ani też dla populacji bezobjawowej**. Zarówno wcześniejsze, jak i najnowsze wytyczne rekomendują ocenę w kierunku obecności otępienia:

- u osób z grupy ryzyka choroby Alzheimera (*Alzheimer's disease, AD*), takich jak dorośli z niepełnosprawnością intelektualną;
- u osób >75. roku życia, które skarżą się na zaburzenia pamięci lub u których w rodzinie występowały zaburzenia pamięci;
- u osób, u których lekarz podejrzewa zaburzenia funkcji poznawczych pomimo braku takich skarg podawanych przez badanego (Tahami Monfared *et al.*, 2023).

Obserwacje zgłaszane przez bliskich osoby, u której rozpoczyna się otępienie, uznaje się obecnie za najczulszy wskaźnik pozwalający przewidzieć przejście okresu presymptomatycznego do objawowego i wskazujący na konieczność przeprowadzenia diagnostyki klinicznej celem rozpoczęcia leczenia (Pérez-Blanco *et al.*, 2024). **Lekarz rodzinny** pozostaje tym, który często najwcześniej dowiadyje się o zmianach w funkcjonowaniu poznawczym pacjenta – od niego samego lub właśnie od rodziny – i może rozpocząć proces diagnostyczny, odpowiednio kierując chorego i wykonując pierwsze badania. Jednak brak czasu oraz brak możliwości przeprowadzenia wielu badań przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej sprawiają, że faktycznie diagnostyka rozpoczyna się i jest kontynuowana u specjalisty.

Pierwszy etap wizyty osoby z podejrzeniem zaburzeń poznawczych w **specjalistycznej placówce ambulatoryjnej (optymalnie neurologicznej)** powinien obejmować:

- zebranie wywiadu medycznego z uwzględnieniem informacji o funkcjonowaniu poznawczym, społecznym oraz danych dotyczących wywiadu rodzinnego także w kierunku występowania otępienia;
- badanie fizykalne i neurologiczne;
- przesiewową ocenę funkcji poznawczych [najlepiej łącznie za pomocą Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego (Mini-Mental State Examination, MMSE) i Testu Rysowania Zegara (Clock Drawing Test, CDT) lub, alternatywnie, Montrealskiej Skali Oceny Funkcji Poznawczych (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)] (tab. 1);
- ocenę codziennego funkcjonowania, która może być wsparta wykorzystaniem ustrukturalizowanych narzędzi, takich jak skala złożonych czynności życia codziennego Lawtona (Instrumental Activities of Daily Living, IADL);
- ocenę zachowania i występowania objawów zaburzeń psychicznych – psychotycznych, depresyjnych i innych.

Na tym pierwszym etapie bardzo istotne jest – o ile to tylko możliwe – uzupełnienie uzyskiwanych od pacjenta informacji spostrzeżeniami osoby bliskiej, opiekuna czy lekarza rodzinnego.

Uzyskane w oparciu o powyższy schemat dane pozwalają:

- wstępnie wykluczyć niektóre przyczyny zgłaszanych problemów poznawczych, takie jak zaburzenia neuropsychiatryczne, jatrogenne, somatyczne czy część schorzeń neurologicznych;
- **postawić wstępną diagnozę łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment, MCI*) lub otępienia** wraz z określeniem jego poziomu (łagodne, umiarkowane, zaawansowane).

Ustalenie rozpoznania otępienia ułatwią kryteria diagnostyczne. W Polsce nadal obowiązuje Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) (w tłumaczeniu na język polski jest już klasyfikacja ICD-11, stopniowo wprowadzana w różnych krajach świata), która zawiera kryteria ogólne dla otępienia, jak również jego rodzajów. Nie ma w niej kryteriów dla MCI, które pojawiły się dopiero w kolejnej edycji tej klasyfikacji i dla których przyjęto w nowej klasyfikacji termin „łagodnych zaburzeń neuropoznawczych” (*mild neurocognitive disorders*) (tab. 2).

Pacjenci z podejrzeniem MCI lub otępienia, bez wyjaśnionej przyczyny tych stanów powinni zostać skierowani do dalszej diagnostyki.

Kolejny etap (jeszcze w ramach pierwszej wizyty specjalistycznej) powinien obejmować:

- we wszystkich przypadkach rutynowe badania krwi: morfologia z rozmazem, hormon tyreotropowy, aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, mocznik, glukoza, kreatynina, lipidogram, poziom witaminy B₁₂, kwasu foliowego (rodzaj badań może się nieco różnić w zależności od rekomendacji);
- w określonych przypadkach (uzasadnionych wywiadem i/lub stanem klinicznym) inne badania laboratoryjne (np. VDRL czy badanie ogólne moczu) i/lub fizykalne (np. badanie radiologiczne klatki piersiowej, ultrasonograficzne jamy brzusznej);
- skierowanie na badanie neuropsychologiczne – tylko jeśli jest uzasadnione wątpliwościami diagnostycznymi (nigdy na etapie głębokiego otępienia!);
- skierowanie na badanie neuroobrazowe w każdym przypadku, co najmniej raz na etapie diagnostyki, najlepiej rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging, MRI*) głowy lub tomografia komputerowa, gdy MRI jest niemożliwy do wykonania lub przeciwwskazany;
- skierowanie na elektroencefalografię z odczytem tradycyjnym (oceną wzrokową) – tylko w przypadku przesłanek klinicznych (nie rutynowo) za występowaniem napadów padaczkowych, zaburzeń świadomości czy w przypadku nietypowego podostrego przebiegu otępienia.

Badania laboratoryjne tego etapu mają na celu wykluczenie schorzeń ogólnoustrojowych mogących być przyczyną zaburzeń poznawczych, w tym identyfikację potencjalnie uleczalnych (odwracalnych) przyczyn otępienia, a ponadto pozwalają na rozpoznanie schorzeń współistniejących. Negatywnie na funkcje poznawcze mogą wpływać m.in.

Przesiewowe badanie funkcji poznawczych za pomocą najczęściej stosowanych MMSE i CDT trwa zwykle nie więcej niż 10–15 minut. Wynik interpretowany jest zawsze ilościowo, niemniej jednak należy zwrócić uwagę na sposób, w jaki pracuje pacjent, np. na to, jaka jest motywacja do wykonywania zadań, jakie są trudności z rozumieniem poleceń, czy poszukiwana jest pomoc u badającego albo osoby towarzyszącej.

MINI-MENTAL STATE EXAMINATION

Maksymalny wynik testu MMSE to 30 punktów, a zwykle przyjmowany punkt odcięcia dla otępienia to 24 punkty (wysoka czułość) lub 26 punktów (wysoka swoistość). Aby uniknąć nieprawidłowej interpretacji wykonania i błędnych decyzji diagnostycznych, surowy wynik w MMSE poddawany jest korekcie, która uwzględnia wiek i poziom wykształcenia badanego. Dostępne są specjalne tablice, które pozwalają łatwo przeliczyć uzyskany bezpośrednio wynik MMSE na wynik skorygowany.

Skorygowany wynik MMSE – przelicznik według Mungasa i wsp. (1996):

Wiek [lata]	Liczba lat nauki					
	0	4	8	12	16	20
60	4	4	0	-1	-3	-5
65	4	2	1	0	-2	-4
70	5	3	1	0	-1	-3
75	6	3	2	0	-1	-3
80	6	4	3	1	0	-2
85	7	5	3	1	0	-1
90	8	5	4	2	0	-1

TEST RYSOWANIA ZEGARA

CDT, polegający na narysowaniu przez pacjenta na polecenie tarczy zegara, a następnie zaznaczeniu godziny dziesięć po jedenastej, wymaga oceny w oparciu o kryteria Sunderlanda.

Kryteria oceny CDT wg Sunderlanda i wsp. (1989):

10 pkt	Tarcza zegara narysowana poprawnie, wskazówki są na właściwych pozycjach
9 pkt	Tarcza zegara narysowana poprawnie, drobne pomyłki w położeniu wskazówek
8 pkt	Tarcza zegara narysowana poprawnie, wyraźne błędy w położeniu wskazówek
7 pkt	Tarcza zegara narysowana poprawnie, wskazówki są źle położone
6 pkt	Tarcza zegara narysowana poprawnie, niewłaściwe użycie wskazówek lub zakreślenie bezpośrednio cyfr czy oznaczenie czasu cyfrowo
5 pkt	Rysowanie zegara zaburzone, cyfry zgrupowane po jednej stronie tarczy lub odwrócenie ich kolejności
4 pkt	Rysowanie zegara zaburzone, brak cyfr lub cyfry poza tarczą
3 pkt	Rysowanie zegara zaburzone, tarcza zegara i cyfry nie są ze sobą powiązane, brak wskazówek
2 pkt	Rysunek bardzo słabo przypomina zegar
1 pkt	Próba rysowania nie została podjęta lub wyniku nie można zinterpretować

CDT – Clock Drawing Test, Test Rysowania Zegara; MMSE – Mini-Mental State Examination, Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego.

Tab. 1. Przesiewowa ocena funkcji poznawczych

choroby wątroby, nerek, tarczycy, niedobory witaminowe, takie jak niedobór witaminy B₁₂. Niezależnie od tego, czy takie zaburzenia wywołują osłabienie poznawcze w sposób izolowany, czy też współistnieją z procesem neurozwyrodnieniowym, ich rozpoznanie i leczenie może poprawić funkcjonowanie poznawcze. Najczęściej korzystny efekt można uzyskać, gdy właściwa interwencja terapeutyczna rozpoczyna się wcześnie.

Badanie neuroobrazowe pozwala wykluczyć potencjalnie odwracalne przyczyny otępienia, takie jak krwiak przy-mózgowy, zmiany ekspansywne czy wodogłowie normotensyjne, dodatkowo umożliwia identyfikację znanych wzorców atrofii korowej z oceną stopnia zaników (najlepiej z pomiarem objętości określonych regionów mózgu, np. hipokampa) oraz ocenę zmian naczyniowych.

Po przeprowadzeniu powyższych badań lekarz powinien móc przypisać pacjenta do charakterystycznego zespołu klinicznego wynikającego z przeprowadzonej oceny. W tym celu konieczna jest znajomość aktualnych kryteriów rozpoznawania poszczególnych typów otępień.

Najczęściej zespołem klinicznym u pacjenta z potwierdzonymi zaburzeniami poznawczymi jest:

- typowa postać AD z profilem amnestycznym lub atypowa postać AD – wariant logopeniczny pierwotnie postępującej afazji, wariant wzrokowy (wariant tylny, wariant Bensona), wariant czołowy lub behawioralny AD;
- pierwotnie postępująca afazja z zaburzeniami płynności mowy, agramatyzmami lub zaburzeniami semantycznymi bądź behawioralny wariant otępienia czołowo-skroniowego na tle zwyrodnienia płata czołowo-skroniowego (*frontotemporal dementia*, FTD);
- otępienie z ciałami Lewy'ego, MCI lub otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (*mild cognitive impairment–Parkinson's disease*, MCI-PD; *Parkinson's disease dementia*, PDD) czyli spektrum chorób z ciałami Lewy'ego;
- zaburzenia poznawcze towarzyszące spektrum postępującego porażenia nadjądrowego (*progressive supranuclear palsy*, PSP) lub zespołu korowo-podstawnego (*cortico-basal syndrome*, CBS);
- naczyniowe zaburzenia neuropoznawcze.

<p>Kryteria rozpoznania otępienia wg ICD-10* obejmują:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zaburzenia wyższych czynności psychicznych: myślenia, pamięci, orientacji, rozumienia, liczenia, uczenia się, mowy, osądu 2. utrzymywanie się objawów minimum sześć miesięcy 3. wpływ objawów na pogorszenie codziennego funkcjonowania 4. występowanie objawów również poza okresem zaburzeń świadomości <p><i>Dopisek autorów: W czasie diagnostyki należy wykluczyć depresję, majaczenie (delirium) jako przyczynę diagnozowanych zaburzeń. W sytuacji wystąpienia u osoby starszej zaburzeń poznawczych/zaburzeń zachowania warto pamiętać o regule geriatric 3D – depression, delirium, dementia.</i></p> <p>Kryteria rozpoznania łagodnych zaburzeń poznawczych wg National Institute of Aging (NIA) oraz Alzheimer's Association (NIA-AA**):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zaniepokojenie zmianą sprawności poznawczej zgłaszane przez pacjenta, wiarygodnego opiekuna lub lekarza 2. Obiektywne dowody (badanie psychometryczne) na pogorszenie sprawności poznawczej w zakresie jednej lub kilku domen poznawczych, takich jak pamięć, uwaga, funkcje wykonawcze, wzrokowo-przestrzenne, językowe 3. Zachowana samodzielność w zakresie codziennego funkcjonowania (niewykluczająca obecności osłabienia sprawności i jakości wykonywania bardziej skomplikowanych, wieloetapowych czynności) 4. Brak znaczącego upośledzenia społecznego lub zawodowego <p>Kryteria rozpoznania łagodnych zaburzeń neuropoznawczych według ICD-11***:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Łagodne upośledzenie w jednej lub kilku domenach poznawczych w stosunku do oczekiwanego, biorąc pod uwagę wiek i ogólny przedchorobowy poziom funkcjonowania poznawczego, stanowiące spadek w stosunku do poprzedniego poziomu funkcjonowania danej osoby 2. Diagnoza opiera się na informacjach od pacjenta, wiarygodnego informatora lub obserwacji klinicznej, a poparta jest obiektywnym badaniem psychometrycznym 3. Upośledzenie funkcji poznawczych nie jest na tyle poważne, aby znacząco zakłócać wykonywanie codziennych czynności, obowiązków rodzinnych, społecznych, zawodowych 4. Upośledzenie funkcji poznawczych nie wiąże się z normalnym starzeniem się i może mieć charakter statyczny, progresywny lub może ustąpić bądź poprawić się w zależności od powodującej go przyczyny lub zastosowanego leczenia 5. Upośledzenie funkcji poznawczych można przypisać nabytej chorobie układu nerwowego, urazowi, infekcji lub innemu procesowi chorobowemu wpływającemu na mózg, stosowaniu określonych substancji lub leków, niedoborom żywieniowym lub narażeniu na toksyny, ewentualnie etiologia może być nieustalona. Upośledzenie funkcji poznawczych nie jest spowodowane aktualnym zatruciem lub odstawieniem substancji <p>* Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – wersja dziesiąta (Pużyński i Wciórka, 1997). ** National Institute on Aging i Alzheimer's Association (Albert et al., 2011). *** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – wersja jedenasta (WHO-FIC Foundation).</p>

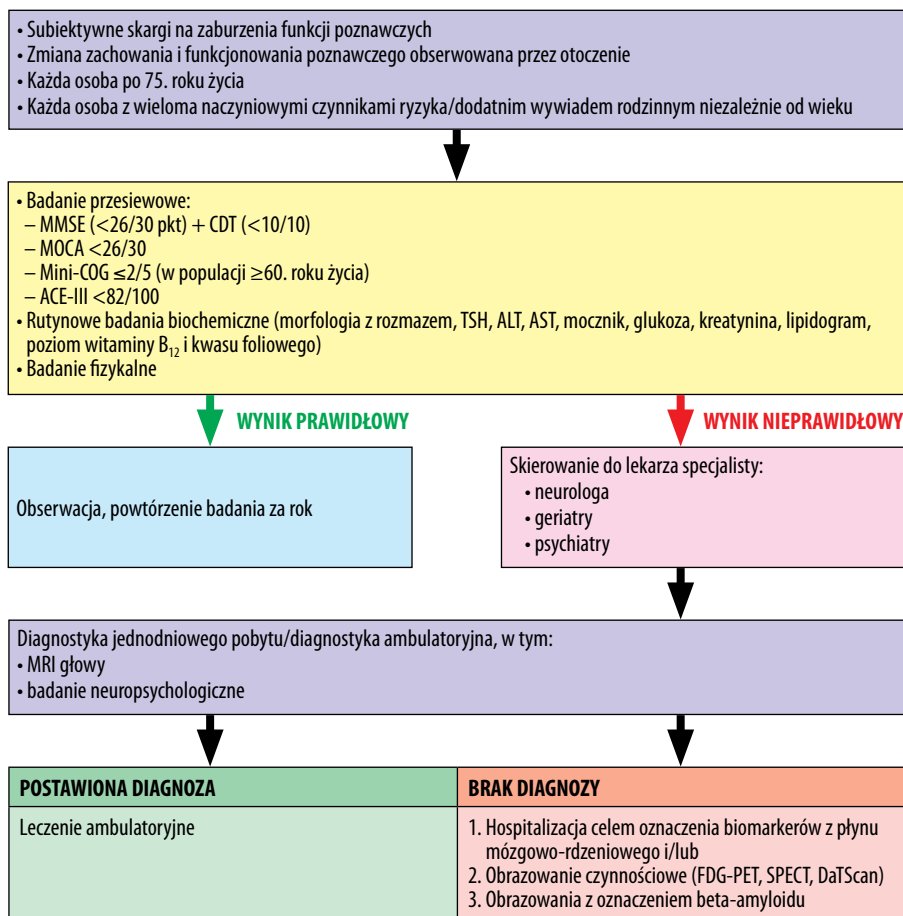
Tab. 2. Kryteria otępienia i łagodnych zaburzeń poznawczych (Albert et al., 2011; Pużyński i Wciórka, 1997; WHO-FIC Foundation)

<p>Chorobę Alzheimera uznaje się za prawdopodobną, gdy pacjent spełnia kryteria rozpoznania otępienia oraz stwierdza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skryty początek choroby – objawy narastały stopniowo miesiącami lub latami, nie pojawiły się nagle w ciągu godzin, dni czy tygodni • pogorszenie funkcji poznawczych na podstawie relacji lub obserwacji • początkowe i dominujące objawy o charakterze amnestycznym (najczęstsza postać) lub nieamnestycznym (opisane zostały trzy inne postaci choroby: językowa, wzrokowo-przestrzenna i wykonawcza) <p>Nie powinno się rozpoznawać prawdopodobnej choroby Alzheimera, gdy występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważna choroba naczyniowa mózgu, objawy otępienia z ciałami Lewy'ego, otępienie czołowo-skroniowe, inna aktywna choroba neurologiczna lub ogólnoustrojowa, która może powodować zaburzenia poznawcze, lub gdy stosuje się leki zaburzające funkcje poznawcze <p>Czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo choroby Alzheimera są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowane pogorszenie funkcji poznawczych (w oparciu o powtarzane badania neuropsychologiczne, standaryzowane oceny stanu umysłowego lub wywiady od informatora) • nosicielstwo genu ze sprawczą mutacją choroby Alzheimera (mutacje w <i>APP</i>, <i>PSEN1</i>, <i>PSEN2</i>) <p>Chorobę Alzheimera uważa się za możliwą, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebieg jest nietypowy, tj. otępienie ma cechy choroby Alzheimera, ale ma również nagły początek lub brak jest dowodów na jego postępujący charakter • etiologia ma charakter mieszany, tj.: <ul style="list-style-type: none"> – współistnieje choroba naczyniowa mózgu (np. w wywiadzie udar korelujący czasowo z pogorszeniem funkcji poznawczych, w badaniach neuroobrazowych ogniska niedokrwienia) – stwierdza się objawy otępienia z ciałami Lewy'ego inne niż samo otępienie – współistnieje inna aktywna choroba neurologiczna lub ogólnoustrojowa, która może powodować zaburzenia poznawcze, bądź stosowane są leki zaburzające funkcje poznawcze
--

Tab. 3. Kliniczne kryteria rozpoznania choroby Alzheimera wg NIA-AA (McKhann et al., 2011)

Inne schorzenia neurodegeneracyjne, które należy brać pod uwagę u chorych z zaburzeniami pamięci, manifestują się zwykle wyraźnie wcześniej typowymi objawami ruchowymi. Tak jest m.in. w zaniku wieloukładowym czy stwardnieniu zanikowym bocznym, a proces diagnostyczny nie zaczyna się od diagnozowania zaburzeń poznawczych. Jeżeli obecność zaburzeń poznawczych nie budzi wątpliwości, a na podstawie uzyskanych wyników nie można postawić diagnozy, ponieważ wyniki te są niekonkluzywne, niespójne czy w ogóle niesugerujące przyczyny objawów, to konieczne są dalsze etapy diagnostyki. W tym momencie należy wziąć

pod uwagę także rzadsze przyczyny zaburzeń poznawczych, takie jak autoimmunologiczne zapalenia mózgu, zespoły paranowotworowe czy chorobę Creutzfeldta–Jacoba. Dla tych etiologii charakterystyczne będą podostry początek i dość szybki przebieg oraz obecność innych objawów uszkodzenia układu nerwowego, np. objawów mózdkowych, mioklonii czy ruchów płaśawicznych. Badaniem, które należy rozważyć w celu wyjaśnienia wątpliwości diagnostycznych, jest w pierwszej kolejności badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną biomarkerów alzheimerowskich, białka 14-3-3, przeciwciał w kierunku



ACE-III – Addenbrooke’s Cognitive Examination III; **ALT** – aminotransferaza alaninowa; **AST** – aminotransferaza asparaginianowa; **CDT** – Clock Drawing Test, Test Rysowania Zegara; **DaTScan** – badanie z neuroizotopem obrazujące gromadzenie dopaminy w mózgu; **FDG-PET** – tomografia pozytonowa pojedynczego fotonu z 18-fluorodeoksyglukozą; **Mini-COG** – krótki przesiewowy test funkcji poznawczych; **MMSE** – Mini-Mental State Examination, Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego; **MoCA** – Montreal Cognitive Assessment, Montrealska Skala Oceny Funkcji Poznawczych; **MRI** – *magnetic resonance imaging*, rezonans magnetyczny; **TSH** – *thyroid stimulating hormone*, hormon tyreotropowy; **SPECT** – *single-photon emission computed tomography*, tomografia emisyjna pojedynczego fotonu.

Ryc. 1. Uproszczony algorytm postępowania w diagnostyce otępienia

autoimmunologicznych zapaleń mózgu i przeciwciał onkoneuronalnych.

AD jest najczęstszą przyczyną otępienia neurozwyrodnieniowego i rozpoznanie to należy brać pod uwagę w pierwszej kolejności u osób zgłaszających się do diagnostyki zaburzeń pamięci, szczególnie jeśli są to pacjenci w wieku >65 lat, choć możliwe są także zachorowania wcześniejsze. Szczegółowe kryteria kliniczne rozpoznania AD zamieszczono w tab. 3.

W najczęstszej – amnestycznej – postaci AD w strukturalnym badaniu MRI głowy uwidoczniony jest typowo nieproporcjonalnie duży zanik przyśrodkowej, podstawnej i bocznej części płata skroniowego oraz przyśrodkowej części kory płata ciemieniowego (przedklinka).

Po ocenie klinicznej, badaniach laboratoryjnych i badaniu MRI głowy, przy wątpliwościach co do rozpoznania proces diagnostyczny u osób z podejrzeniem AD uważa się za rozstrzygnięty, gdy biomarkery płynu mózgowo-rdzeniowego wskazują na amyloidozę mózgową, tj. gdy odnotowano zmniejszenie stężenia Ab42, zmniejszenie stosunku Ab42/40

oraz zwiększone stężenie białka tau całkowitego i ufosforylowanego (p-tau 181). Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego jest dostępne w codziennej praktyce, w warunkach polskich wykonuje się je najczęściej w trybie hospitalizacji, choć są już ośrodki, w których procedura stała się dostępna ambulatoryjnie. Do badań neuroobrazowych stosowanych w diagnostyce patologii alzheimerowskiej należą także obrazująca mózgowy metabolizm tomografia pozytonowa pojedynczego fotonu (*positron emission tomography*, PET) z 18-fluorodeoksyglukozą oraz obrazowanie amyloidu w badaniu PET. W przypadku wykonania badania PET z 18-fluorodeoksyglukozą (badanie nie jest refundowane przez polskiego płatnika) uwiadcza się zmniejszony wychwyty radioznacznika w korze płatów skroniowych i ciemieniowych. Najbardziej zaawansowana opcja obrazowania przy podejrzeniu AD – wykorzystywana obecnie niemal wyłącznie w badaniach lekowych i badaniach naukowych – PET ze znacznikiem dla amyloidu daje oczywiście w przypadku obecności tej choroby dodatni wynik w typowych dla AD okolicach (więcej o obrazowaniu PET amyloidu – zob. Błach, 2023). Obecnie oznacza się już

biomarkery takie jak Ab42 i p-tau z krwi, a w chwili przygotowywania tego artykułu kontynuowane są prace nad optymalnymi rodzajami oznaczeń i punktami odcięcia, zaś na rynku zaczynają się pojawiać pierwsze oferty takich badań. Pomimo wzrostu dostępności tej oceny rutynowe przeprowadzanie badań biomarkerów laboratoryjnych nie wydaje się obecnie uzasadnione, a opracowywany ostatni roboczy konsensus stosowania biomarkerów wskazuje ponadto, że należy je oznaczać w uzasadnionych przypadkach tylko w grupie osób <70. roku życia. W szczególnych sytuacjach badania te można rozważyć u osób w wieku 70–85 lat, natomiast nie zaleca się ich u chorych >85. roku życia. Stanowisko to zostało wyrażone w opublikowanych w „The Lancet Neurology” europejskich zaleceniach stosowania biomarkerów w chorobach neurodegeneracyjnych, których autorzy podkreślają konieczność racjonalnego wykorzystywania biomarkerów zaburzeń neurokognitywnych w klinikach pamięci (Frisoni *et al.*, 2024). Do uzasadnionych sytuacji należy z pewnością diagnostyka otępienia atypowego pod względem obrazu klinicznego, otępienia o wczesnym początku (<65. roku życia) oraz MCI i łagodnego otępienia o amnestycznym profilu w przypadku planowanych terapii antyamyloidowych czy anty-tau. Badania biomarkerów nie zastąpią badań genetycznych u młodych chorych. Tak więc jeśli wywiad rodzinny jest pozytywny, w szczególności gdy zachorowanie jest wczesne, w diagnostyce powinno się rozważyć badanie genetyczne. Należy zaznaczyć, że z biomarkerami ściśle wiąże się biologiczna definicja AD, do której dążenie – podobnie jak w innych dziedzinach medycyny i neurologii – pojawiło się w ślad za kolejnymi odkryciami nauki. W 2018 roku opublikowana została pierwsza biologiczna definicja tej choroby. ATN to skrót od terminów: A – amyloid, T – białko tau oraz N – neurodegeneracja (Jack *et al.*, 2018). Jej autorzy zamieścili jednocześnie pierwsze zalecenia dotyczące korzystania z biomarkerów w AD celem wsparcia wyboru pacjentów i usprawnienia procesu podejmowania decyzji oraz monitorowania bezpieczeństwa i ograniczania ryzyka nowych terapii. Zalecenia te autorzy uaktualnili w 2022 roku. Kolejna biologiczna definicja AD i propozycja nowych stadiów choroby to już niedaleka przyszłość. Kwestie te zostały przedłożone do dyskusji pod koniec 2023 roku i uwzględniają nowe markery, takie jak NfL (*neurofilament light chain*) czy GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) (Andrews *et al.*, 2024; Frisoni *et al.*, 2024). Nadal jednak w warunkach codziennej praktyki rozpoznanie AD opiera się przede wszystkim na udokumentowaniu typowego pogorszenia funkcji poznawczych przy obecności zmian neurodegeneracyjnych w badaniu MRI mózgowia. Uproszczony schemat postępowania diagnostycznego przedstawiono na ryc. 1.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Napisanie artykułu; zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: AG, AKM.

Piśmiennictwo

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–279.
- Andrews JS, Beach TG, Buracchio T et al.: Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association workgroup. 2024. Available from: <https://aaic.alz.org/diagnostic-criteria.asp>.
- Błach A: Obrazowanie PET amyloidu. *Aktualn Neurol* 2023; 23: 158–163.
- Frisoni GB, Festari C, Massa F et al.: European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *Lancet Neurol* 2024; 23: 302–312.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K et al.; Contributors: NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 535–562.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263–269.
- Mungas D, Marshall SC, Weldon M et al.: Age and education correction of Mini-Mental State Examination for English and Spanish-speaking elderly. *Neurology* 1996; 46: 700–706.
- Pérez-Blanco L, Felpete-López A, Nieto-Vieites A et al.: Predicting progression of cognitive decline to dementia using dyadic patterns of subjective reporting: evidence from the CompAS longitudinal study. *Front Aging Neurosci* 2024; 16: 1319743.
- Pużyński S, Wciórka J: (eds.): Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10: Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Kraków 1997: 52–54.
- Tahami Monfared AA, Phan NTN, Pearson I et al.: A systematic review of clinical practice guidelines for Alzheimer's disease and strategies for future advancements. *Neurol Ther* 2023; 12: 1257–1284.
- Sunderland T, Hill JL, Mellow AM et al.: Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 725–729.
- WHO-FIC Foundation: Mild neurocognitive disorder. Available from: <https://icd.who.int/dev11/f/en#!http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fen%2F195531803>.