

POKROKY V DIAGNOSTICE ALZHEIMEROVY NEMOCI

MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D., RNDr. Daniela Řípová, CSc.

Neurologická klinika, 3. LF, Univerzita Karlova, Praha

AD Centrum, Psychiatrické centrum Praha

Článek shrnuje nové neuropsychologické poznatky dokládající dlouhou preklinickou fázi Alzheimerovy nemoci. Pomocí jednoduchých testů lze tyto informace využít v klinické praxi. Dále jsou rozebrány možnosti a trendy neurochemické diagnostiky Alzheimerovy nemoci pomocí tripletu bílkovin beta-amyloidu, tau proteinu a fosfotau proteinu z mozkomíšního moku.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, diagnostika, neuropsychologie, kognitivní testy, biochemické ukazatele, tau protein, beta-amyloid.

ADVANCES IN DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

New neuropsychological facts supporting long preclinical phase of Alzheimer's disease are reviewed in the article. Simple cognitive tests provide tools to use novel information. Furthermore options and trends in neurochemical diagnosis of Alzheimer's disease using protein triplet beta-amyloid, tau protein and phosphotau protein from cerebrospinal fluid are summarized.

Key words: Alzheimer's disease, diagnosis, neuropsychology, cognitive tests, biochemical markers, tau protein, beta-amyloid.

Psychiat. pro Praxi; 2007; 1: 17–21

Úvod

Nejčastější formou demence je Alzheimerova nemoc (AN). Jedná se o neurodegenerativní onemocnění, při němž na jedné straně zanikají neurony a jejich synapse a na druhé straně se zvyšuje počet senilních plaků a neurofibrilárních smotků. Senilní plakky vznikají agregací beta-amyloidu a neurofibrilární smotky se skládají z hyperfosforylovaného tau proteinu (obrázek 1). Postupné prodlužování délky života přináší i zvyšování počtu pacientů trpících AN, která je v současné době čtvrtou až pátou příčinou úmrtí. Hrozivý demografický vývoj v České republice předpovídá oproti současnosti zdvojnásobení populace nemocných s AN v roce 2030 na odhadovaný počet asi 180 tisíc pacientů (obrázek 2 a, b). Péče o tyto pacienty představuje velkou zátěž nejen pro pečovatele, ale i pro celou společnost. Až v posledních letech byly zavedeny do klinické praxe první léky zpomalující průběh choroby a vývoj nových preparátů intenzivně pokračuje. Proto vyvstává potřeba rozpoznat tento typ demence mezi ostatními co nejpřesněji a začít s ovlivňováním choroby co nejdříve.

Zájem o různé aspekty vlastní AN je trvalý. Kromě toho lze však sledovat velkou pozornost věnovanou zkoumání raných stadií tohoto onemocnění. Předpokládá se, že nemoc začíná 20–30 let před nástupem klinických příznaků. Jsou očekávány nové léčebné postupy, které budou samozřejmě nejúčinnější v počátečních fázích. Proto je smysluplné již teď hledat vhodné ukazatele neuropsychologické, zobrazovací a biochemické, které jsou schopny odlišit osoby s rizikem budoucího rozvoje AN od normálně stárnoucích jedinců v časném období, nebo dokonce ještě před prvními projevy.

Z nepřeberného množství nových informací jsme vybrali některé neuropsychologické a neu-

rochemické poznatky, které mohou být využitelné v klinické praxi.

Koncept mírného kognitivního deficitu (MKD)

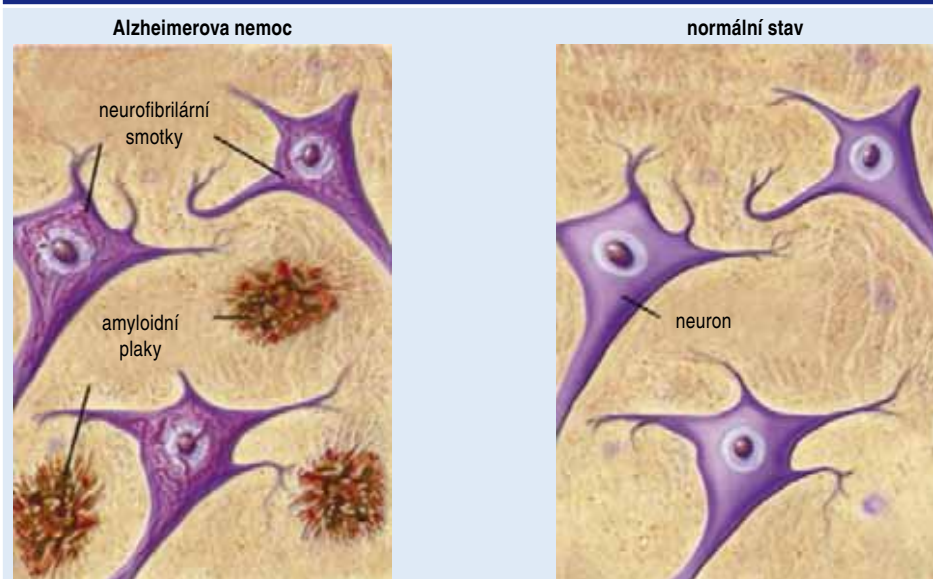
MKD je přechodná fáze mezi kognitivními změnami normálního stárnutí a časnou demencí. Osoby s MKD jsou ve vyšším riziku rozvoje AN. Pacienti s MKD jsou však heterogenní skupinou. Z hlediska prognózy někteří pacienti s MKD progredují do AN, zatímco u jiných se kognitivní výkonnost nemění ani po letech, nebo se dokonce mírně zlepšuje. Z hlediska struktury kognitivního postižení se v poslední době vyčleňují 2 skupiny: 1. pacienti s čistě mnestickými deficity bez poruch v jiných kognitivních doménách, 2. pacienti mající kromě amnestického syndromu navíc ještě postiže-

ní dalších kognitivních domén. Pacienti s vícečetným MKD mají vyšší riziko rozvoje AN než pacienti s amnestickým MKD (8).

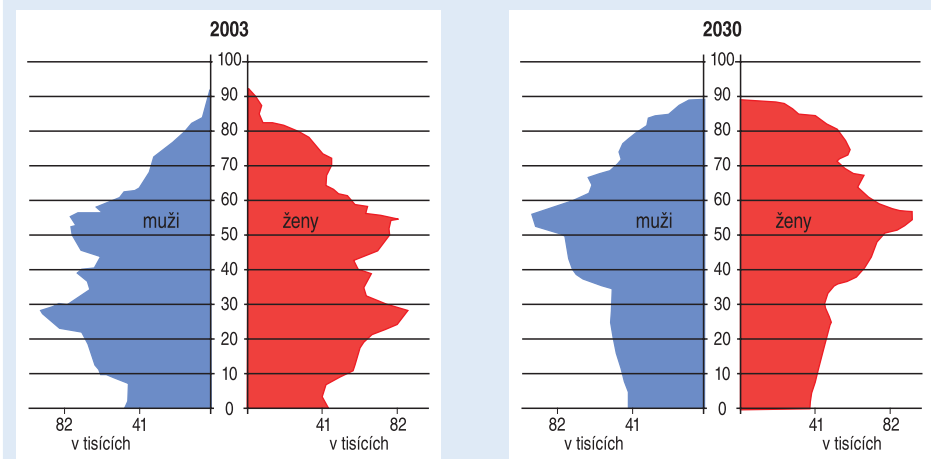
Nové neuropsychologické poznatky

Motivem několika obdivuhodných zkoumání byla snaha najít takové neuropsychologické změny ve stáří, které signalizují budoucí progresi do AN. Pečlivé a dlouhodobé projekty s trpělivým shromažďováním výsledků ukázaly, že některé kognitivní dysfunkce se pojí s častějším rozvojem demence za 2–15 let! Mezi nejdříve postižené domény patří (6, 8–10): epizodická paměť, sémantická paměť, slovní paměť – bezprostřední a oddálené slovní vybavení (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT – počet slov vybavených po interferenci jiných 15 slov hned a oddáleně, Buschke Selective Reminding Test

Obrázek 1. Schematický mikroskopický obraz mozku pacienta s Alzheimerovou nemocí při srovnání s normou



Obrázek 2a. Věkové složení obyvatel ČR v roce 2003 a 2030



SRT), exekutivní funkce/psychomotorické tempo, abstraktní myšlení, zraková paměť.

Znáмым faktem u AN a vaskulární demence je snížená produkce slov podle určitého klíče za 1 minutu. Test vyjmenování co nejvíce zvířat za 1 minutu je klasickou zkouškou exekutivních funkcí a sémantické paměti. Tento test není založen na epizodické paměti a je zhoršen relativně brzy v průběhu AN (10). U pacientů s AN je sémantická produkce (např. zvířata, ovoce) disproportionálně více postižena než fonemická produkce (slova začínající určitým písmenem) (1). Výsledek méně než 12 zvířat je téměř vždy abnormální (10). Méně než 15 zvířat vyjmenovaných za jednu minutu je 20násobně pravděpodobnější u pacienta s AN než u kontrolní osoby bez demence. Je pouze 3násobná pravděpodobnost, že vyjmenování méně než 13 slov začínajících na písmeno F (v anglofonním prostředí) se vyskytuje u pacienta s AN. Snížená schopnost generovat slova zvířat se objevuje i u pacientů s MKD. Pacienti s VD vytvoří méně slov začínajících na F než pacienti s AN. Dokonce se uvažuje o tom, že by tento fakt mohl být pomůckou při rozlišování VD a AD. Méně než 4 slova začínající na F může napovídat o vaskulární etiologii demence (1). Naopak slovní produkce začínající na určité písmeno a slovní zásoba (slovník z the Wechsler Adult Intelligence Scale-III WAIS-R) je stabilní v preklinické fázi, a dokonce i v časném stadiu AN (6).

Klasickým, jednoduchým a krátkým testem exekutivních funkcí je test cesty ve dvou variantách (obrázek 3a, b). Při této zkoušce se zároveň hodnotí psychomotorické tempo a pracovní paměť. Při verzi A se měří čas, za který dotyčný pospojuje čarami čísla od 1 do 25 náhodně umístěnými na papíře. Analogická verze B přidává na složitosti tím, že je nutné střídát postupně číslo a písmeno se zachováním principu vzrůstání (1-A, 2-B, 3-C atd.).

Osoby vykazují kognitivní postižení v neuropsychologických testech již 1,5 až 8 let před začátkem AN. Nejhorší výsledky ve více kognitivních doménách byly samozřejmě nalezeny u skupiny

osob nejbližší k rozvoji AN: the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) slovní, zraková a celková paměť, WMS-R oddálené vybavení, počet druhů ovoce vyjmenovaných za 1 minutu a test cesty A. Zhoršený výkon ve 4 testech byl významně sdružen s nástupem AN po 3,5–8 letech: WMS-R celková paměť, WMS-R oddálené vybavení, počet ovocí vyjmenovaných za 1 minutu a test cesty B. Poškození ve dvou paměťových testech (slovní paměť a oddálené vybavení) předurčoval rozvoj AN u skupiny osob 5–8 let před začátkem nemoci (6).

Použitelnost těchto zjištění kazí fakt, že téměř polovina osob s preklinickou AN (46%) neměla žádné kognitivní postižení roky před AN. Tyto osoby patřily mezi nejvzdělanější. Znamená to, že jsou díky svému vysokému vzdělání schopny kompenzovat své deficity. Naopak řada osob měla různé kognitivní deficity, a přesto nerozvinula AN. Tito jedinci patřili mezi nejstarší a nejméně vzdělané. Lze tedy předpokládat, že se jedná o osoby, které celoživotně vykazovaly nižší intelektuální výkon, a nejsou tedy demenční (6).

Deficity ve slovní paměti, psychomotorickém tempu a exekutivních funkcích u pacientů s MKD signalizují možnou konverzi do AN (8).

Lze uzavřít, že kognitivní postižení může být odhaleno mnoho let před nástupem AN, což podporuje koncept dlouhé preklinické fáze AN.

Deprese u AN

Pacienti s AN často trpí současně depresí. Obvyklá frekvence je asi 50%, ale některé zdroje odhadují extrémy od 1 do 90%. Obecně se dá říci, že většina pacientů s AN vyvine depresi v určitém stadiu nemoci. Deprese je spojena s horší kvalitou života, větším postižením každodenních aktivit, rychlejší kognitivní deteriorací, vyšší mírou institucionalizace, relativně vyšší úmrtností a vyšší frekvencí deprese pečovateli (7). Starší osoby s depresí mají vyšší pravděpodobnost následného MKD (3). A deprese u pacientů s MKD zase zvyšuje riziko rozvoje AN více než dvojnásobně (85%) oproti pacientům s MKD

bez deprese (32%) (5). Depresivní pacienti vyvinou demenci dříve než jedinci bez deprese. Zatímco antidepresiva (nejlépe inhibitory zpětného vychytávání serotoninu SSRI) jsou účinná při léčbě deprese u AN (7), většina pacientů s MKD a depresí neodpovídá na antidepresivní léčbu (5).

Pokroky v klinické neurochemii a biochemických ukazatelích Alzheimerovy nemoci

Mozkomíšni mok (MMM) jako tekutina v těsném kontaktu s CNS odráží biochemické změny mozku. Zjištění biochemické podstaty typických histopatologických znaků AN (obrázek 1) logicky vyústilo v detekci příslušných bílkovin v MMM u pacientů. Proto se v MMM stanovuje tau protein odpovídající neurofibrilárním smotkům a beta-amyloid související s amyloidní patologií a senilními plaky.

Peptidy beta-amyloidu

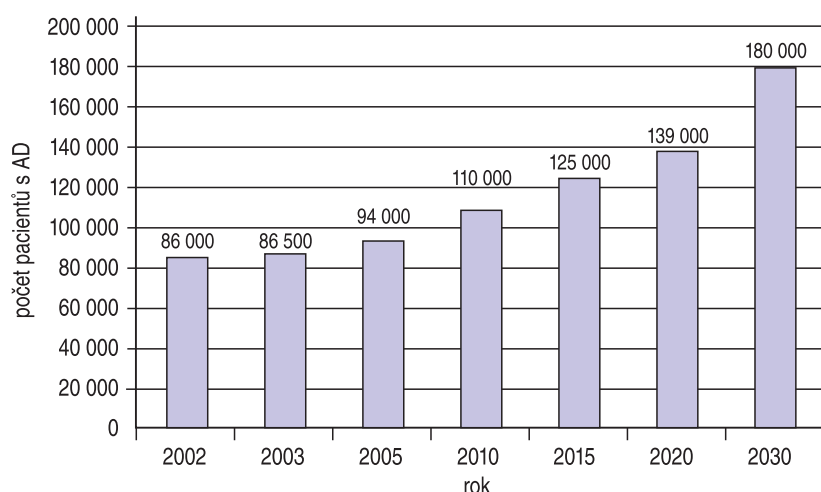
Beta-amyloid vzniká vyštěpením krátkého úseku z „mateřské“ molekuly amyloidového prekursorového proteinu (APP) beta a gama sekretázou se vznikem patologického beta-amyloidu. Jinou alternativou je neamyloidogenní cesta alfa- a gama-sekretázou. Zklamáním byly podobné koncentrace celkového beta-amyloidu v MMM u pacientů i kontrolních jedinců. Detailnější výzkum ukázal, že různé izoformy beta-amyloidu podle délky aminokyselinové (AK) sekvence mohou lépe rozlišovat zdraví od nemoci. Snížená koncentrace beta-amyloidu o 42 AK (beta-amyloid 42) asi na polovinu v MMM byla opakovaně zjištěna u pacientů s AN než s jinými neurodegeneracemi či u zdravých seniorů. Kratší štěpy beta-amyloidu o 40 AK (beta-amyloid 40) se u těchto skupin neliší.

Moderními biochemickými přístupy byly detekovány nové izoformy beta-amyloidů zkrácené jak na N-konci, tak C-konci: 1–37, 1–38, 1–39, 2–42. To znamená, že vyštěpováním beta-amyloidu z APP sekretázami vzniká směs různých beta-amyloidů. Nověji se zvažuje, že užitečným vodítkem by mohl být snížený poměr beta-amyloidu 42 vztažený k celkovému beta-amyloidu. Podíl beta-amyloidu 42 na celkovém beta-amyloidu byl u pacientů s AN menší než 8%. Jiným ukazatelem je poměr koncentrací beta-amyloidu 42/beta-amyloidu 40, který má nepatrně vyšší rozlišovací potenciál než koncentrace obou beta-amyloidů zvlášť (11).

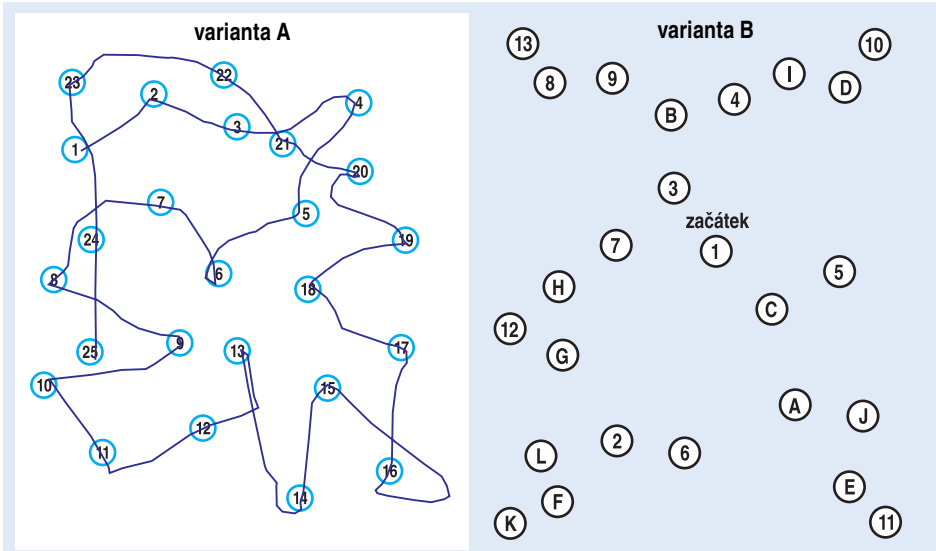
Tau protein a jeho fosforylované formy

Tau protein je fosfoprotein, který spojuje mikrotubuly v axonech. Jeho fyziologickou funkcí je podpora polymerizace a podílí se na uspořádání a stabilitě mikrotubulů. Tau proteiny mají také důležitou úlohu v axonálním transportu.

Obrázek 2b. Přibližný odhad vývoje počtu pacientů s Alzheimerovou demencí v ČR v letech 2002–2030



Obrázek 3. Test cesty – varianta A, varianta B



Koncentrace celkového tau proteinu v MMM je zvýšená v průměru asi 3x u pacientů s AN než u kontrolních jedinců (2). Vysoké hodnoty se vyskytují i u Jakob-Creutzfeldtovy choroby a po iktu, což jsou onemocnění snadno odlišitelná klinicky. Zvýšené hodnoty byly nalezeny i u vaskulární demence, frontotemporální lobární degenerace (FTLD), roztroušené sklerózy, úrazu hlavy a amyotrofické laterální sklerózy. Celkový tau v MMM pravděpodobně odráží míru neuronálního poškození a degenerace obecně.

Tau protein je u AN nadměrně fosforylován. Hyperfosforylací tau proteinu se přestává udržovat

mikrotubulární síť, což vede k narušení axonálního transportu. Současně hyperfosforylované formy tau proteinu tvoří intraneuronální vláknité inkluze – neurofibrilární smotky, jeden z hlavních rysů nemoci. Proto zvýšená koncentrace nadměrně fosforylovaného tau proteinu v MMM je více specifická pro AN. Tau protein může být fosforylován asi na 80 pozicích, nejčastěji na AK serinu nebo threoninu. Více izoform s fosforylací právě na určitém místě (fosforylace tau v pozici 181 – pTau 181, pTau 199, pTau 231, pTau 396/404) může zlepšit časnou detekci, diferenciální diagnostiku a monitoraci progresu AN. V nedávné porovnávací studii se zjistila podobná diagnostická

výtěžnost detekcí pTau 181 a pTau 231 a trochu horší pTau 199 v MMM z hlediska AN. Při podrobnější analýze se ukázalo, že některá fosforylovaná forma lépe rozlišovala mezi AN a nemocí s Lewyho tělísky, jiná zase mezi AN a FTLD. Možná mají tedy různé typy demencí své fosforylační vzorce. Fosforylovaný tau není jen prostým ukazatelem neuronálního poškození, ale specificky vypovídá o fosforylačním stavu tau. Proto přidání pTau do vyšetřované palety zvýší specifitu ukazatelů v MMM v rozlišení mezi AN a ostatními demencemi (11).

Další cestou, jak zvýšit výpovědní hodnotu tau proteinu v diagnostice AN, je kombinace s dalšími ukazateli, příp. poměry. Poměr množství fosforylovaného tau k celkovému tau proteinu v MMM je podobnou analogií jako podíl beta-amyloidu 42/celkový beta-amyloid. Zvýšený podíl pTau na celkovém tau proteinu vyšší než 33% je obvyklý u pacientů s AN. Kombinace celkového nebo pTau s beta-amyloidem 42 má mírně vyšší senzitivitu a specifitu než použití ukazatelů samostatně (11).

Hladina beta-amyloidu 42 je snižena a celkový i fosforylovaný tau je zvýšený v MMM nejen u pacientů s rozvinutou AN, ale také v raném období nemoci. Změny biochemického „tripletu“ v MMM mohou být detekovatelné již ve stadiu MKD, a tak mohou předurčovat budoucí rozvoj AN (11).

Biochemický triplet AN se začíná také stanovovat v České republice v motolském Centru pro kognitivní poruchy (4).

Závěr

Použitím krátkých a jednoduchých testů je možné odhalit časné kognitivní deficity, které mohou souviset s Alzheimerovou nemocí. V České republice probíhá již několik let jednání se zdravotními pojišťovnami o proplácení ELISA stanovení tripletu bílkovin z mozkomíšního moku jako podpora AN. Úspěšný výsledek by mohl rozšířit diagnostickou paletu o nové informace, které by přispěly k včasnému a správnému rozpoznání AN.

Práce byla podpořena VZ MZČR MZ0PCP2005 a CNS MŠMT 1M0517.

MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.

Univerzita Karlova, 3. LF, Neurologická klinika
AD Centrum, Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91, 181 03 Praha 8-Bohnice
e-mail: bartos@pcp.lf3.cuni.cz

Literatura

1. Duff Canning SJ, Leach L, Stuss D, Ngo L, Black SE. Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurology* 2004; 62: 556–562.
2. Frank RA, Galasko D, Hampel H, Hardy J, de Leon MJ, Mehta PD, et al. Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 521–536.
3. Geda YE, Knopman DS, Mrazek DA, Jicha GA, Smith GE, Negash S, et al. Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2006; 63: 435–440.
4. Hort J, Glossová L, Vyhnálek M, Bojar M, Škoda D, Hladíková M. Tau protein a beta amyloid v likvoru u Alzheimerovy choroby. *Čes. a slov. Neurol. Neurochir*, 2007, v tisku.
5. Modrego PJ, Ferrandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2004; 61: 1290–1293.
6. Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, Dulberg C, Fried LP, Carlson MC, et al. Preclinical Alzheimer disease: neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology* 2004; 63: 2341–2347.

7. Starkstein SE, Mizrahi R. Depression in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 887–895.
8. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 916–924.
9. Tierney MC, Yao C, Kiss A, McDowell I. Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology* 2005; 64: 1853–1859.
10. Vandenberghe R, Tournoy J. Cognitive aging and Alzheimer's disease. *Postgrad Med J* 2005; 81: 343–352.
11. Wiltfang J, Lewczuk P, Riederer P, Grunblatt E, Hock C, Scheltens P, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: the role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6: 69–84.