



Wczesna faza choroby Alzheimera

Richard Mayeux, MD

The Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain oraz the Gertrude H. Sergievsky Center, Columbia University, Nowy Jork, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Richard Mayeux, MD
The Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain and the Gertrude H. Sergievsky Center, Columbia University, 630 W. 168th St., New York, NY 10032

e-mail: rpm2@columbia.edu

N Engl J Med 2010; 362: 2194-201

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (5): 36-43

Niniejszy artykuł rozpoczyna się od krótkiego opisu przypadku odnoszącego się do częstego problemu klinicznego. Następnie przedstawiono dowody zasadności różnych strategii postępowania, a także dokonano przeglądu formalnych zaleceń, jeżeli takie istnieją. Na koniec artykułu autor przedstawił własne zalecenia kliniczne.

72-mężczyzna, który do chwili obecnej zarządzał inwestycjami w firmie maklerskiej zgłosił się na konsultację pod naciskiem żony, z powodu narastających od 2 lat kłopotów z pamięcią. Jego okresowe zaburzenia pamięci budziły niepokój klientów. Żona informowała, że pacjent często dopytuje o terminy spotkań i denerwuje się, gdy zwraca mu się uwagę na ten problem. Wyniki badania przedmiotowego były prawidłowe, ale pacjent miał trudności z zapamiętaniem szczegółów krótkiej historii, w której dokonywał pewnych zmian. W skali Mini Mental State Examination uzyskał 28 na 30 punktów, co wskazuje na niewielkie zaburzenia funkcji poznawczych.¹ U pacjenta podejrzewa się wczesną fazę choroby Alzheimera. Jak powinien być dalej diagnozowany i leczony?

Problem kliniczny

Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną otępienia w społeczeństwach krajów zachodnich, dotykającą około 5 milionów osób w Stanach Zjednoczonych i 17 milionów osób na całym świecie.² Roczna zapadalność na chorobę Alzheimera na świecie wynosi 1% wśród osób w wieku 60-70 lat i rośnie do 6-8% w grupie osób w wieku ≥ 85 lat.³ W krajach, w których żyje wiele osób ≥ 80 lat, odsetek osób w tej grupie wiekowej cierpiących na chorobę Alzheimera sięga 30%, a ponadto oczekiwany jest dalszy istotny wzrost.⁴ Początek choroby jest podstępny, objawy ewoluują przez kilka lat od łagodnych deficytów pamięci do ciężkich zaburzeń funkcji poznawczych. Stan przejściowy, nazywany łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych, często poprzedza najwcześniejsze objawy choroby Alzheimera.⁵ Przebieg choroby Alzheimera jest nieuchronnie postępujący i prowadzi do niesprawności psychicznej i funkcjonalnej, a w końcu śmierci. Czasami stopień zaburzeń funkcji poznawczych nie zmienia się przez rok do 2 lat, ale zwykle w kolejnych latach choroba zaczyna ponownie postępować.

Niemожność zapamiętania nowych informacji jest zazwyczaj pierwszym objawem, podczas gdy pamięć zdarzeń dawnych jest stosunkowo oszczędzona aż do późniejszych stadiów choroby. Wraz z postępem choroby upośledzeniu ulegają inne funkcje poznawcze (np. funkcje językowe, myślenie abstrakcyjne, a także funkcje wykonawcze i zdolność podejmowania decyzji). Nasilenie zaburzeń jest różne i zazwyczaj skutkuje trudnościami w pracy, funkcjonowaniu społecznym lub w prowadzeniu gospodarstwa domowego. Zmiany nastroju i afektu często towarzyszą pogorszeniu pamięci.⁶ Urojenia i objawy psychotyczne nie są typowe, ale mogą pojawić się na każdym etapie choroby.⁷ Wystąpienie objawów psychotycznych w początkowej fazie otępienia sugeruje inne rozpoznanie, np. otępienie z ciałami Lewy'ego.

W badaniach autopsyjnych najczęstszymi zmianami patologicznymi stwierdzanymi w mózgach pacjentów z chorobą Alzheimera są tzw. blaszki neurotyczne zawierające elementy zdegenerowanych neuronów oraz złogi zewnątrzkomórkowego białka beta-amyloidu, które tworzą blaszki roz-

proszone.⁸ Zmiany wewnątrzkomórkowe obejmują depozyty hiperfosforylowanego białka tau, białka biorącego udział w składaniu mikrotubul, w postaci splątków neurofibrylarnych. Zmiany patologiczne pojawiają się najpierw w śródwęchowych obszarach hipokampa, a następnie się rozprzestrzeniają. Z czasem dochodzi do znacznego zmniejszenia liczby neuronów i synaps. Mechanizmy patologiczne odpowiedzialne za rozwój tych zmian nie są dotychczas znane.

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku otępienia jest jednym z najczęstszych czynników ryzyka choroby Alzheimera.³ Istnieją rzadkie przypadki rodzin, w których występuje uwarunkowana genetycznie choroba Alzheimera, dziedziczona w sposób autosomalnie dominujący, z objawami pojawiającymi się u osób w wieku 30-50 lat. Około połowa tych przypadków związana jest z mutacjami genów kodujących białko prekursora amyloidu, a także preseniliny 1 lub 2.⁹ Badania nad mutacjami genetycznymi pozwalają sądzić, że choroba Alzheimera jest spowodowana wytwarzaniem i agregacją białka beta-amyloidu, które tworzy blaszki amyloidowe. Mimo że mutacje te występują w setkach rodzin, odpowiadają one za mniej niż 1% przypadków choroby.

Ryzyko wystąpienia choroby u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z chorobą Alzheimera o późnym początku jest około dwukrotnie większe. Choroba jest również częstsza wśród bliźniaków jednojajowych niż dwujajowych.¹⁰ Ryzyko wystąpienia otępienia wśród członków rodzin dotkniętych chorobą Alzheimera o późnym początku jest większe, ale dystrybucja przypadków rzadko jest zgodna z dziedziczeniem mendelowskim.

Obecność wariantu $\epsilon 4$ genu kodującego apolipoproteinę (APOE) jest jedyną mutacją o udokumentowanym związku z chorobą Alzheimera o późnym początku.¹¹ Ryzyko wystąpienia choroby związane z allelem $\epsilon 4$ APOE jest największe u osób w wieku 60-80 lat. W porównaniu z brakiem allelu $\epsilon 4$ APOE obecność jednego allelu $\epsilon 4$ jest związana z 2- lub 3-krotnym wzrostem ryzyka choroby, a obecność jego dwóch kopii wiąże się z co najmniej 5-krotnym wzrostem ryzyka choroby. Donoszono także o związku między chorobą Alzheimera a wariantami receptora związanego z sortiliną typu 1 (SORL1),¹² klasteryną, białkiem wiążącym fosfatydyloinozitol składającym klatrynę oraz z receptorem dla składnika dopełniacza (3b/4b),^{13,14} ale mechanizmy leżące u podstaw tych związków pozostają niejasne.

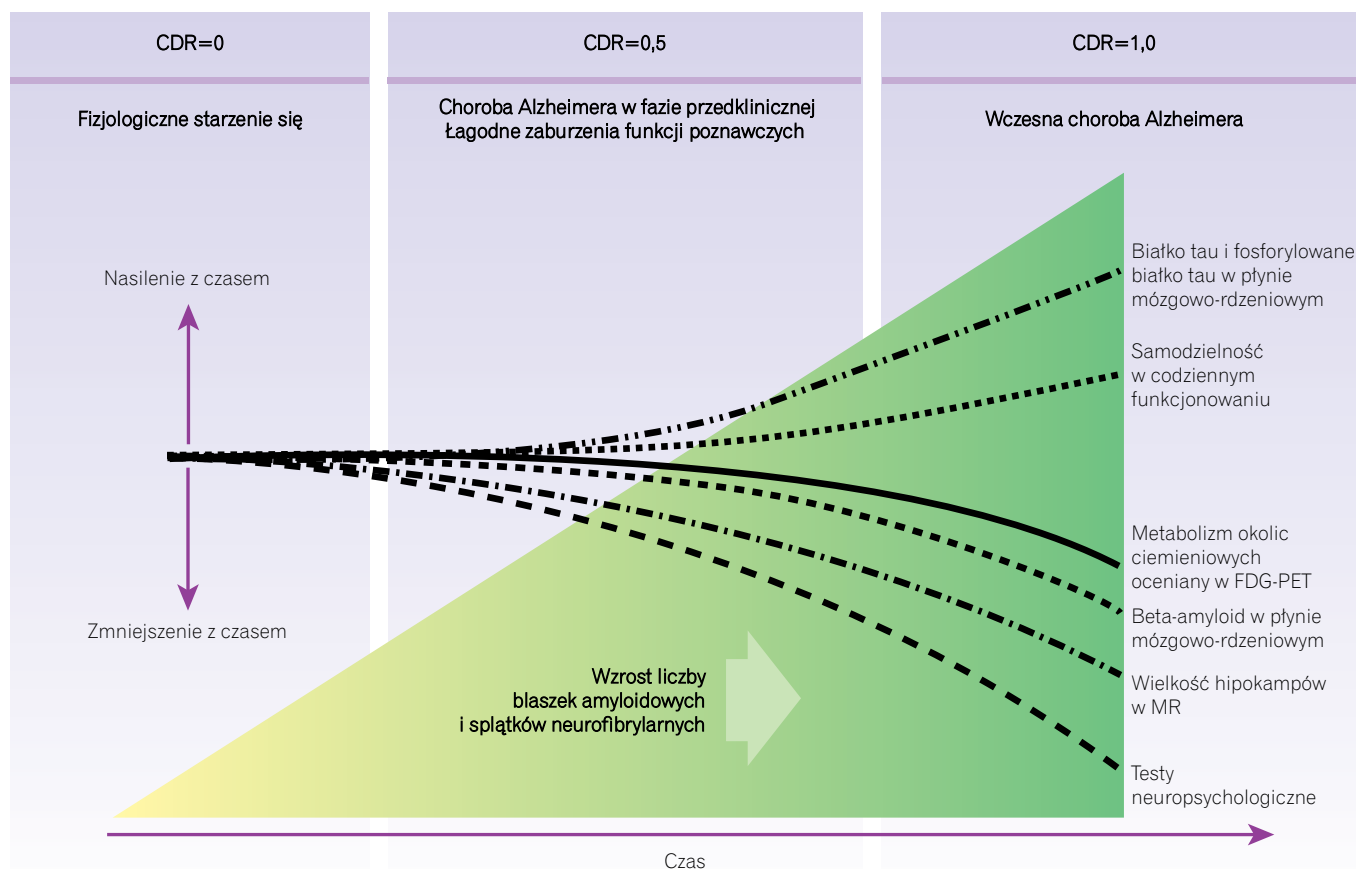
Strategie postępowania i dane kliniczne

Zaburzenia pamięci są zazwyczaj jednym z pierwszych objawów choroby Alzheimera, ale trudności w przypomnieniu sobie nazwisk przyjaciół lub ostatnich wydarzeń zdarzają się również zdrowym osobom w starszym wieku. Lekarz staje więc w obliczu trudności w rozróżnieniu między objawami związanymi z fizjologicznym starzeniem się a wczesnymi etapami choroby Alzheimera. Łagodne zaburzenia funkcji po-

zawczych to stan pośredni, w którym osoby mają więcej problemów z pamięcią niż uważa się za odpowiednie dla ich wieku, ale trudności te nie są tak poważne jak w chorobie Alzheimera, a poza tym nie powodują zaburzeń czynnościowych.⁵ Choroba Alzheimera częściej pojawia się u osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych niż u osób starzejących się w fizjologicznym tempie. Określenie, kiedy pacjenci osiągnęli bardzo wczesne etapy choroby Alzheimera, nie jest łatwe, zwłaszcza że prawdopodobnie w przedklinicznej fazie choroby Alzheimera występują już blaszki starcze, blaszki neurytyczne i zwyrodnienie neurofibrylarne w ilościach wystarczających do spełnienia kryteriów neuropatologicznych choroby Alzheimera przy braku wyraźnych objawów przedmiotowych i podmiotowych otępienia.¹⁵ Muszą być także brane pod uwagę inne przyczyny zaburzeń pamięci, takie jak choroby naczyń mózgowych, wodogłowie, niedoczynność tarczycy, niedobór witaminy B₁₂, zakażenia układu nerwowego, zaburzenia funkcji poznawczych związane z zakażeniami ludzkim wirusem niedoboru odporności, działania niepożądane niektórych leków, uzależnienia, a także nowotwory.

Poważne zaburzenia pamięci werbalnej i funkcji wykonawczych (np. zdolności do wykonywania kolejnych zadań) zwykle stwierdza się na początku choroby Alzheimera, ale mogą być one trudne do udokumentowania bez szczegółowego badania neuropsychologicznego (rycina). Ograniczona niezależność w wykonywaniu czynności dnia codziennego (często stwierdzana przez rodzinę pacjenta) jest jednym z najsilniejszych czynników predykcyjnych choroby.¹⁶ Stan funkcjonalny pacjenta może być mierzony w skali Clinical Dementia Rating (CDR), która ocenia stan funkcji poznawczych i wykonawczych w skali od 0 do 3, przy czym większa liczba punktów odpowiada większemu nasileniu zaburzeń.¹⁷ Ocena ta wymaga dodatkowego źródła informacji o zdolności pacjenta do samodzielnego funkcjonowania, ale może być przeprowadzana w jednostkach podstawowej opieki zdrowotnej i jest szczególnie przydatna lekarzom, którzy nie mają możliwości skierowania chorego na badanie neuropsychologiczne. Ocena z wykorzystaniem skali CDR trwa 30-45 minut, a szkolenie w jej zakresie można odbyć on-line (dodatkowe informacje są zawarte w dodatku uzupełniającym, dostępnym z pełną treścią tego artykułu na NEJM.org). Wynik w skali CDR był najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia choroby Alzheimera w badaniach z udziałem ochotników bez otępienia. Ponadto wyniki oceny funkcjonalnej opartej na CDR skutecznie identyfikują w warunkach klinicznych pacjentów we wczesnych stadiach choroby Alzheimera.¹⁸ Szczegółowe badania neuropsychologiczne, które wykazują znaczne pogorszenie sprawności pamięci werbalnej i funkcji wykonawczych, potwierdzają rozpoznanie choroby Alzheimera,^{18,19} ale ich stosowanie i interpretacja wymagają wyszkolonego psychologa.

Czasami pacjenci we wczesnym etapie choroby Alzheimera prezentują głównie zaburzenia językowe lub percepcyjne, a nie zaburzenia pamięci.²⁰ Z czasem u tych pacjentów widoczne stają się zarówno zaburzenia pamięci, jak i dysfunkcje funkcjonalne.



RYCINA. Sekwencja patologicznych, klinicznych, fizjologicznych i radiologicznych zmian w czasie fizjologicznego starzenia do wczesnej choroby Alzheimera. Rycina przedstawia zmiany zachodzące podczas fizjologicznego starzenia się, przez przedkliniczną postać choroby Alzheimera, aż do wczesnej choroby Alzheimera (od koloru żółtego do zielonego). Najczęstszą patologiczną cechą choroby Alzheimera jest obecność zewnątrzkomórkowych złogów beta-amyloidu w postaci blaszek dyfuzyjnych, a także zmiany wewnątrzkomórkowe, które obejmują depozyty hiperfosforylowanego białka tau w postaci spletków neurofibrylarnych. Zmiany te korelują z oceną za pomocą skali Clinical Dementia Rating (CDR) z zakresem punktacji od 0 do 3, w której 0 oznacza brak zaburzeń, 0,5 – bardzo łagodne zaburzenia, 1,0 – łagodne zaburzenia, 2,0 – umiarkowane zaburzenia i 3,0 – ciężkie zaburzenia czynności poznawczych. FDG-PET-18F – pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa z fluorodeoksyglukozą, MR – rezonans magnetyczny.

U pacjentów na wczesnym etapie choroby Alzheimera istnieje większe ryzyko spowodowania wypadku drogowego. American Academy of Neurology²¹ zaleca lekarzom dokładnie oceniać umiejętności kierowania pojazdami, zwłaszcza pytać opiekunów o zdolność pacjenta do kierowania pojazdem oraz oceniać popełnione wykroczenia drogowe i spowodowane wypadki. Badanie funkcji poznawczych, które obejmuje ocenę percepcji wzrokowej i umiejętność wykonywania kolejnych zadań, również może być pomocne w ocenie zdolności do prowadzenia samochodu.²² Wiele ośrodków nauki jazdy posiada symulatory jazdy lub ma możliwość oceny zdolności kierowania za symboliczną opłatą. Informacje dotyczące metod oceny kierowców z podejrzeniem zaburzeń poznawczych jest dostępna za pośrednictwem National Highway Traffic Safety Administration (www.nhtsa.dot.gov).

Metody leczenia

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Inhibitory cholinesterazy (donepezyl, rywastygmina i galantamina) i antagonist receptoru N-metylo-D-asparaginowego, memantyna, są jedynymi lekami stosowanymi do leczenia choroby Alzheimera, które zostały zatwierdzone przez FDA (tabela).²³ W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem inhibitorów cholinesterazy, w których brali głównie udział pacjenci z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby Alzheimera, wykazano, że odnoszą oni istotną, lecz klinicznie niewielką korzyść ze stosowania tych leków w zakresie funkcji poznawczych, czynności życia codziennego i zachowania.²⁴⁻²⁶ Stan pacjentów, którzy przyjmują te środki, pozostaje stabilny przez rok lub dłużej, a następnie może pogarszać się, chociaż w wolniejszym tempie niż u osób nieleczonych.

TABELA. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE CHOROBY ALZHEIMERA

Lek	Dawka	Częste działania niepożądane	Komentarz
Donepezil (Aricept)	5 mg/24 h przed snem z posiłkiem lub na czczo przez 4-6 tygodni, później 10 mg/24 h przy dobrej tolerancji	Nudności, wymioty, utrata apetytu, utrata wagi, biegunka, zawroty głowy, skurcze mięśni, bezsenność, żywe marzenia senne	Dostępny w jednorazowej dawce dobowej
Rywastygmina (Exelon)	3 mg/24 h, podzielone na dawkę poranną i wieczorną podawane z posiłkiem, w przypadku dobrej tolerancji dawka zwiększana o 3 mg/24 h co 4 tygodnie do maksymalnej dawki dobowej 12 mg	Mdłości, wymioty, utrata apetytu, utrata wagi, biegunka, dyspepsja, zawroty głowy, senność, bóle głowy, nadmierne pocenie się, osłabienie	Dostępny w postaci plastrów
Galantamina (Razadyne)	8 mg/24 h, podzielone na dawkę poranną i wieczorną przyjmowaną z posiłkiem, w przypadku dobrej tolerancji dawka zwiększana o 4 mg co 4 tygodnie do maksymalnej dawki dobowej od 16 do 24 mg	Nudności, wymioty, utrata apetytu, utrata wagi, biegunka, zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie	Dostępne w postaci kapsulek o przedłużonym uwalnianiu
Memantyna (Namenda)	5 mg/24 h z posiłkiem lub na czczo, dawka zwiększana o 5 mg co tydzień do maksymalnej dawki dobowej 20 mg	Zaparcia, zawroty głowy, bóle głowy, ból (niespecyficzny)	Często stosowana jako lek uzupełniający inhibitory acetylocholinesterazy, nie zalecany w monoterapii we wczesnej fazie choroby

Mimo że w niewielu badaniach bezpośrednio porównywano inhibitory cholinesterazy, systematyczny przegląd i metaanaliza danych pochodzących z 27 badań z randomizacją wykazała brak istotnych różnic we wpływie na funkcje poznawcze między tymi lekami.²⁷ W czasie obserwacji (zazwyczaj 3-6 miesięcy) stosowanie każdego z tych leków zgodnie z zaleceniami, w standardowej dawce powodowało poprawę o 2 do 3 punktów w skali ADAS-cog (zakres od 0 do 70, przy czym wyższa punktacja wskazuje na lepszy stan funkcji poznawczych) lub zwolnienie pogarszania funkcji w porównaniu z grupą placebo (około 3-punktowa różnica, z minimalną klinicznie istotną różnicą wynoszącą 4 punkty).

Na podstawie 14 badań, które oceniały codzienne funkcjonowanie, stwierdzono, że donepezil był umiarkowanie, ale istotnie skuteczniejszy niż rywastygmina. Donepezil był również umiarkowanie, ale istotnie skuteczniejszy niż rywastygmina i galantamina w odniesieniu do zaburzeń zachowania mierzonych Inwentarzem neuropsychiatrycznym (skala od 1 do 144, wyższa punktacja oznaczała większe nasilenie choroby). U pacjentów przyjmujących donepezil stwierdzono zmniejszenie wyniku o średnio 4,3 punktu w porównaniu ze zmniejszeniem o 1,4 punktu u osób otrzymujących inne leki. Prawdopodobieństwo ogólnej poprawy było 1,9 razy większe w grupie przyjmującej donepezil niż w grupie placebo, 1,2 razy większe w grupie przyjmującej rywastygminę niż w grupie placebo oraz 1,6 razy większe w grupie galantaminy niż w grupie placebo. Działania niepożądane (w tym nudności, wymioty, biegunka, zawroty głowy i utrata masy ciała) były częste po zastosowaniu wszystkich trzech leków, choć występowały nieco rzadziej w grupie przyjmującej donepezil.

Wstępne randomizowane badania z memantyną z udziałem pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu umiarkowa-

nym do ciężkiego wykazywały niewielkie, ale znaczące zwolnienie pogarszania funkcji poznawczych.²⁸ Kolejne randomizowane badania kliniczne z udziałem pacjentów z chorobą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wykazały, że memantyna przynosi niewielkie korzyści w 6-miesięcznej obserwacji, z całkowitą zmianą w zakresie funkcji poznawczych i funkcjonowania o 1 punkt procentowy.²⁹ Natomiast badania z udziałem pacjentów z chorobą o łagodnym nasileniu lub na wczesnym etapie choroby nie wykazały istotnych korzyści po zastosowaniu memantyny.³⁰ Memantyna była również stosowana u pacjentów z chorobą w późnym stadium, w połączeniu z inhibitorami cholinesterazy, takimi jak donepezil, powodując niewielką poprawę (względna zmiana punktacji od 2 do 5%) w Severe Impairment Battery i czynnościach życia codziennego w badaniu Alzheimer's Disease Cooperative Study.³¹

Potrzeba więcej danych do określenia optymalnego czasu rozpoczęcia leczenia wczesnej choroby Alzheimera. W małych randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach z donepezilem pacjenci, u których choroba Alzheimera została zdiagnozowana w roku poprzedzającym badanie, wykazywali poprawę funkcji poznawczych w ciągu 24 tygodni.³² W badaniach otwartych pacjenci leczeni na wczesnym etapie choroby wykazywali poprawę tylko w nieznacznym stopniu większą niż chorzy, którzy rozpoczęli leczenie później.²⁶ W innym obserwacyjnym badaniu leczenie inhibitorami cholinesterazy lub memantyną przez co najmniej 3 lata było związane z istotnie wolniejszym tempem pogarszania się funkcji poznawczych i codziennego funkcjonowania.³³

W praktyce pacjenci przyjmujący inhibitory cholinesterazy lub memantynę często zgłaszają subiektywną poprawę, ale rzeczywista korzyść jest zwykle niewielka, o ile w ogóle uważalna. Racjonalne wydaje się rozpoczęcie leczenia od in-

hibitora cholinesterazy i jego zmiana na inny lek z tej samej grupy, jeśli początkowo stosowany lek nie jest skuteczny lub pojawiają się nieakceptowalne działania niepożądane.²³ Memantyna może być dodawana do wszystkich inhibitorów cholinesterazy u pacjentów, którzy zgłaszają niewielką poprawę lub jej brak podczas monoterapii inhibitorem cholinesterazy.

INNE STRATEGIE POSTĘPOWANIA

W zapobieganiu chorobie Alzheimera proponowano stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, terapii estrogenowej, witamin o właściwościach antyoksydacyjnych lub statyn, ale wyniki randomizowanych badań są sprzeczne lub niezadowolające.³⁴⁻³⁷ Podobnie skuteczność powszechnie stosowanego leczenia uzupełniającego (np. Ginkgo biloba, acetylo-L-karnityny, lecytyny, huperzyny A [wyciąg z wrońca widlastego], piracetamu, kurkuminy, barwinka i fosfatydyloseryny) nie została potwierdzona w randomizowanych badaniach.³⁸ Przegląd dziewięciu randomizowanych badań klinicznych, w których stosowano trening funkcji poznawczych i rehabilitację w celu zmniejszenia zaburzeń pamięci i innych funkcji poznawczych, nie wykazał istotnego wpływu takiego postępowania.³⁹

LECZENIE OBJAWÓW PSYCHICZNYCH

Częstość występowania zaburzeń zachowania i objawów psychicznych zazwyczaj zwiększa się wraz z postępem choroby. Częstość występowania depresji i lęku jest znaczna nawet we wczesnym stadium choroby Alzheimera. W jednym z badań u 25% pacjentów z chorobą Alzheimera depresję rozpoznano w momencie wystąpienia objawów lub wcześniej.⁴⁰ U pacjentów, u których farmakoterapia została uznana za odpowiednią metodę leczenia, powszechnie używane są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, należy natomiast unikać trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, ponieważ ich działania antycholinergiczne mogą wywołać lub nasilić splątanie.⁴¹

Psychozy pod postacią omamów i urojeń rzadko występują u pacjentów na wczesnym etapie choroby Alzheimera. Wystąpienie pobudzenia, urojeń, omamów i drażliwości we wczesnym okresie choroby powinno nasunąć podejrzenie odmiennego rozpoznania, np. otępienia z ciałami Lewy'ego. Pomocne w takim przypadku może być leczenie klasycznymi lub atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, ale należy je stosować ostrożnie ze względu na potencjalne działania niepożądane (np. parkinsonizm, objawy pozapiramidowe, sedacja i splątanie).⁴²

WSPARCIE DLA OPIEKUNÓW

Osoby mieszkające z pacjentami z chorobą Alzheimera oraz zapewniające im opiekę nawet we wczesnych fazach choroby często są poddane stresowi. Po części jest to związane z koniecznością rezygnacji z wakacji, hobby czy nawet pracy w celu opieki nad pacjentem. Opiekunom rutynowo powinno się oferować porady i pomoc. Informacje dla opiekunów i pacjentów są dostępne za pośrednictwem Stowarzyszenia Alzheimerowskiego (www.alz.org).

Niewyjaśnione kwestie

Istnieje potrzeba dalszych badań nad metodami obrazowania mózgu i biomarkerami, które ułatwią identyfikację pacjentów z wczesną chorobą Alzheimera. Wykazano, że ogniskowy zanik dolnej części płata skroniowego, zwłaszcza hipokampa, stwierdzany za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI), jest czynnikiem predykcyjnym konwersji łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych do choroby Alzheimera.⁴³ Brakuje jednak standardowej techniki do ilościowej oceny zaniku w warunkach klinicznych, a czułość i swoistość diagnostyczna MR nie są w pełni określone.

Badania wykazały, że zmniejszenie metabolizmu i perfuzji w płatach ciemieniowych stwierdzone w pozytonowej tomografii emisyjnej z wykorzystaniem ¹⁸F-fluorodeoksyglukozy (FDG-PET) jest równie dokładne jak objawy ogniskowego zaniku w MR w przewidywaniu progresji łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych do choroby Alzheimera.^{43,44} Badanie PET jest jednak kosztowne i obecnie nie jest powszechnie dostępne, a jego rola w stawianiu rozpoznania pozostaje niejasna. Donoszono, że obrazowanie PET z użyciem związków wiążących się z amyloidem, takich jak PIB (znakowanego węglem 11 znacznika Pittsburgh B),⁴⁵ umożliwia identyfikację pacjentów z wczesną postacią choroby Alzheimera.⁴⁶ U niektórych osób w podeszłym wieku, bez objawów otępienia wiązanie PIB jest podobne jak u pacjentów z chorobą Alzheimera, ale do postępu choroby Alzheimera dochodzi szybciej u osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych, u których obserwuje się wiązanie znacznika PIB, niż u osób bez takiego wiązania, co wskazuje, że odkładanie amyloidu może być wczesnym biomarkerem początkowej fazy choroby.^{47,48}

W celu wykrycia wczesnej fazy choroby Alzheimera zaproponowano również badanie stężenia pewnych markerów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wśród osób z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych zmniejszenie stężenia peptydu beta-amyloidu i zwiększenie stężenia całkowitego białka tau oraz fosforylowanego w pozycji 181 białka tau pozwala przewidywać rozpoznanie choroby Alzheimera.^{49,50} Niestety taka ocena wymaga nakłucia lędźwiowego, a próg diagnostyczny stężenia tych markerów był różny w poszczególnych badaniach.^{51,52} Metody pomiaru wymienionych markerów są obecnie dostępne razem z kliniczną interpretacją, ale w praktyce ich rola jest nadal niejasna.

Wytyczne towarzystw naukowych

European Federation of Neurological Societies opublikowała zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia choroby Alzheimera.⁵³ Na podstawie dostępnych wyników randomizowanych badań leczenie inhibitorami cholinesterazy jest rekomendowane nawet w łagodnej postaci lub na początku choroby, przy czym nie preferuje się żadnego z dostępnych inhibitorów cholinesterazy. American Academy of Neurology opublikowała praktyczne zalecenia w roku 2001,⁵⁴ które

jeszcze nie zostały zaktualizowane. W 2006 r. American Association for Geriatric Psychiatry opublikowało praktyczne zalecenia, które również zachęcają do stosowania zarejestrowanych leków w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych, a także leczenia objawów neuropsychiatrycznych, takich jak depresja i psychozy. Zwrócono także uwagę na kwestie związane z bezpieczeństwem, takie jak prowadzenie pojazdów, samotne zamieszkiwanie i podawanie leków.⁵⁵

Podsumowanie i zalecenia

Opisany we wstępie 72-letni pacjent prezentował zaburzenia pamięci i funkcjonowania, ale jednocześnie uzyskał stosunkowo wysoki wynik w Mini-Mental State Examination,¹ a w badaniu neurologicznym nie stwierdzono odchyłań. Podczas diagnostyki należy oznaczyć TSH oraz wykonać podstawowe badania biochemiczne krwi i dodatkowe badania laboratoryjne, które uznano za klinicznie istotne. Uzasadnione jest wykonanie MR w celu wykluczenia innych chorób mózgu oraz oceny stopnia zaniku mózgu oraz szczegółowej oceny neuropsychologicznej w celu postawienia wstępnego rozpoznania. W przypadku potwierdzenia rozpoznania choroby Alzheimera należy przedyskutować z pacjentem i jego opiekunem potencjalne zagrożenia dla bezpieczeństwa, w tym obecną sytuację życiową i możliwość prowadzenia samochodu. Leczenie można rozpocząć od jednego z inhibitorów cholinesterazy, na przykład od donepezylu (rozpoczynając od 5 mg przed snem). Po 4-6 tygodniach należy zaplanować wizytę kontrolną w celu oceny działań niepożądanych i skuteczności leku (zarówno obiektywnej, jak i subiektywnej), poprzez powtórzenie testu Mini-Mental. W tym czasie, o ile lek jest dobrze tolerowany, można zwiększyć dawkę inhibitora cholinesterazy do 10 mg na dobę. Pacjenta należy objąć uważną obserwacją kliniczną oraz powtórzyć ocenę neuropsychologiczną w ciągu 2 lat.

Dr Mayeux zgłasza otrzymanie honorarium od Quintiles za pracę w komisji nadzorującej bezpieczeństwo badania nad środkiem produkcji Eli Lilly. Nie zgłoszono innych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do bieżącego opracowania. Dane przedstawione przez autora są dostępne z pełną treścią tego artykułu na NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2010; 362: 2194-201. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

PIŚMIENNICTWO

- SE, McHugh PR. „Mini-Mental State”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-7.
- Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 81-104.
- Ziegler-Graham K, Brookmeyer R, Johnson E, Arrighi HM. Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 316-23.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8. [Erratum, *Arch Neurol* 1999; 56: 760.]
- Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, metaanalysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 530-8.
- Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, et al. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 346-53.
- Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 5-36.
- Rogaeva E, Kawarai T, George-Hyslop PS. Genetic complexity of Alzheimer's disease: successes and challenges. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: Suppl: 381-7.
- Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 168-74.
- Mucke L. Neuroscience: Alzheimer's disease. *Nature* 2009; 461: 895-7.
- Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 2007; 39: 168-77.
- Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1088-93.
- Lambert JC, Heath S, Even G, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1094-9.
- Price JL, McKeel DW Jr, Buckles VD, et al. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1026-36.
- Hsiung GY, Alipour S, Jacova C, et al. Transition from cognitively impaired not demented to Alzheimer's disease: an analysis of changes in functional abilities in a dementia clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 483-90.
- Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr* 1997; 9: Suppl 1: 173-8.
- Dickerson BC, Sperling RA, Hyman BT, Albert MS, Blacker D. Clinical prediction of Alzheimer disease dementia across the spectrum of mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1443-50.
- Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA. Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1479-84.
- Alladi S, Xuereb J, Bak T, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130: 2636-45.
- Iverson DJ, Gronseth GS, Reger MA, Classen S, Dubinsky RM, Rizzo M. Practice parameter update: evaluation and management of driving risk in dementia: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 1316-24.
- Dawson JD, Anderson SW, Uc EY, Dastrup E, Rizzo M. Predictors of driving safety in early Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 72: 521-7.
- Farlow MR, Cummings JL. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. *Am J Med* 2007; 120: 388-97.
- Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-8.
- Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 1445-9.
- Winblad B, Wimo A, Engedal K, et al. 3-Year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 353-63.
- Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 211-25.
- Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-41.
- McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003154. 30. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis* 2008; 13: 97-107.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-24.
- Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1852-6.
- Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Siddiqui S, Doody RS. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther* 2009; 1: 7.
- Aisen PS, Thal LJ, Ferris SH, et al. Rofecoxib in patients with mild cognitive impairment: further analyses of data from a randomized, double-blind, trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 73-82.

35. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010; 74: 956-64.
36. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FA. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD003799.
37. Isaac MG, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD002854.
38. Kelley BJ, Knopman DS. Alternative medicine and Alzheimer disease. *Neurologist* 2008; 14: 299-306.
39. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003260.
40. Panza F, Frisardi V, Capurso C, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 98-116.
41. Starkstein SE, Mizrahi R, Power BD. Depression in Alzheimer's disease: phenomenology, clinical correlates and treatment. *Int Rev Psychiatry* 2008; 20: 382-8.
42. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 1525-38.
43. Schroeter ML, Stein T, Maslowski N, Neumann J. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *Neuroimage* 2009; 47: 1196-206.
44. Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 404-10.
45. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306-19.
46. Perrin RJ, Fagan AM, Holtzman DM. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature* 2009; 461: 916-22.
47. Fripp J, Bourgeat P, Acosta O, et al. Appearance modeling of 11C PiB PET images: characterizing amyloid deposition in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging. *Neuroimage* 2008; 43: 430-9.
48. Okello A, Koivunen J, Edison P, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology* 2009; 73: 754-60.
49. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 228-34.
50. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009; 302: 385-93.
51. Smach MA, Charfeddine B, Ben Othman I, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as diagnostic markers for Alzheimer disease. *Eur Neurol* 2009; 62: 349-55.
52. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology* 2009; 73: 287-93.
53. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14(1): e1-e26.
54. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-53.
55. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Maria Barcikowska
Zakład Badawczo-Lecznicy
Chorób Zwyrodnieniowych CUN, IMDiK PAN
Warszawa

Ostatnio coraz modniejsza jest tzw. medycyna oparta na przypadkach. Dzieje się tak na wszystkich światowych i lokalnych konferencjach, a artykuł Richarda Mayeux jest skonstruowany również według tego schematu. Autor rozpoczyna od opisu klinicznego typowego przypadku, uczy czytelnika, kiedy można rozpoznać i, co trudniejsze, zacząć leczyć chorobę Alzheimera, przy założeniu, że będzie to bardzo wczesna faza choroby. Decyzja jest trudna z różnych względów. Przede wszystkim wiele osób uważa, że takie wczesne rozpoznanie nie jest etycznie usprawiedliwione. Po opublikowaniu wstępnych założeń nowych kryteriów rozpoznawania choroby Alzheimera podczas International Conference on Alzheimer's Disease w tym roku, służących rozpoznaniu jej przedklinicznej fazy pojawiło się wiele doniesień prasowych i naukowych podważających taką potrzebę. Pięć lat temu, kiedy kilka tzw. leków przyczynowych wydawało się być bardzo obiecującymi, potrzeba jak najwcześniejszego rozpoznania była oczywista. Wiadomo już było, że leczenie przyczynowe powinno się rozpocząć, zanim zaniknie krytyczna liczba neuronów, a więc zanim chory zacznie poszukiwać pomocy lekarza. Potem okazało się, że wszystkie te obiecujące leki są nieskuteczne. Obecnie klinicyści potrafią rozpoznać chorobę w fazie przedklinicznej, ale wobec braku możliwości leczenia wiele środowisk zaczyna nurtować pytanie, czy jest to dla chorego i rodziny celowa informacja. Autor uczy nas jednak, że powinniśmy poważnie rozważyć dostępne leczenie objawowe nawet przy 28 punktach w skali MMSE. Artykuł jest bardzo praktyczny i instruktywny, dlatego gorąco polecam jego lekturę. Pozwala zrozumieć, że takie wczesne (lub przedwczesne) rozpoznanie ma znaczenie praktyczne. Najwcześniejszym objawem klinicznym choroby Alzheimera według autora jest niemożność zapamiętania nowych informacji, podczas gdy pamięć zdarzeń dawnych jest stosunkowo oszczędzona aż do późniejszych stadiów cho-

roby. Zmiany nastroju i afektu często towarzyszą pogorszeniu pamięci. Urojenia i objawy psychotyczne nie są typowe, ale mogą pojawić się na każdym etapie choroby. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku otępienia jest jednym z najczęstszych czynników ryzyka choroby Alzheimera. Ryzyko wystąpienia choroby u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z chorobą Alzheimera o późnym początku jest prawie dwukrotnie większe. Wariant $\epsilon 4$ genu kodującego apolipoproteinę (APOE) jest jedyną mutacją o udokumentowanym związku z chorobą Alzheimera o późnym początku i wydaje się, że może posłużyć ewentualnym badaniom przesiewowym. Autor radzi też, aby w tym wczesnym okresie w ośrodkach, w których nie ma możliwości przeprowadzenia badania psychologicznego, oprzeć się na skali CDR. W Polsce, w której wykonanie MMSE i testu zegara jest wybitnie rzadkie, ta propozycja chyba długo nie znajdzie naśladowców. Zgadzam się jednak, że jest ona dobra.

Richard Mayeux podkreśla, że na wczesnym etapie choroby Alzheimera istnieje większe ryzyko spowodowania wypadku drogowego. Autor też bardzo uczciwie wypowiada się na temat leczenia, podkreślając, że w praktyce pacjenci przyjmujący inhibitory cholinesterazy lub memantynę często zgłaszają subiektywną poprawę, ale rzeczywista korzyść jest zwykle niewielka, o ile w ogóle zauważalna. Podkreśla też znaczenie wczesnej współpracy z opiekunem. Z badań dodatkowych dostępnych w Polsce, niestety tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach, mamy MR, PET i biomarkery proteomiczne (a tak naprawdę prawie zawsze tylko TK). Te ostatnie dwa badania wykonuje się niezwykle rzadko, a w praktyce pierwszego szczebla nigdy. Niestety oznaczenie stężenia biomarkerów wymaga nakłucia łędźwiowego, a próg diagnostyczny stężenia tych markerów był różny w poszczególnych badaniach. Metody pomiaru wymienionych markerów są obecnie dostępne razem z kliniczną interpretacją, ale w praktyce ich rola jest nadal niejasna. Na zakończenie autor przytacza rekomendacje, niestety już nieaktualne, ponieważ służą one głównie rozpoznaniu w pełni już rozwiniętej choroby. Ponieważ w Polsce dopiero niedawno nauczyliśmy się rozpoznawać chorobę Alzheimera, subtelna faza przedkliniczna i decyzja o okresie najkorzystniejszym do włączenia leczenia będzie, jak sądzę, jeszcze jakiś czas nie lada wyzwaniem.