

Przyszłość diagnostyki chorób otępiennych, ze szczególnym uwzględnieniem choroby Alzheimera

The future of diagnostic pathways in dementia, regarding Alzheimer's Disease in particular

Zofia Ilkowska-Adamczewska, Beata Kaczmarek,
Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Otępienie, w tym choroba Alzheimera, dotyka coraz większą liczbę osób. Wczesne wykrycie choroby jest kluczowe dla skutecznego leczenia. Istnieje wiele narzędzi do przesiewowej oceny funkcji poznawczych, wśród nich m. in. skale MMSE, MoCA czy Mini-Cog. W najnowszych przeglądach dotyczących diagnostyki chorób neurodegeneracyjnych, duży nacisk kładzie się na udoskonalanie już istniejących narzędzi oraz tworzenie nowych, które umożliwią diagnozowanie tych zaburzeń na jak najwcześniejszym etapie. Takimi narzędziami jest m. in. MemTrax oraz Branch. Ponadto, konieczne jest włączenie lekarzy POZ w proces diagnostyczny oraz stworzenie programu badań przesiewowych dla osób w określonym wieku lub spełniających określone czynniki ryzyka. Innym kierunkiem rozwoju jest medycyna precyzyjna, której celem jest zapewnienie dokładniejszej diagnostyki i zindywidualizowanego leczenia. (Gerontol Pol 2024; 32; 120-124) doi: 10.53139/GP.20243214

Słowa kluczowe: diagnostyczne narzędzia przesiewowe, otępienie, zaburzenia funkcji poznawczych, choroba Alzheimera

Abstract

More and more people are suffering from dementia, most common being Alzheimer's Disease. Early diagnosis is the key to a successful treatment. There are many screening tests used in assessment of cognitive functions, for ex. MMSE, MoCA or Mini-Cog. Many researchers who delve into diagnostics pathways of neurodegenerative disorders emphasize the need to develop new screening tests that can provide a diagnosis in an early stage as well as improve existing diagnostic tools. MemTrax and Branch perfectly exemplify such tools. Furthermore, it is essential to include primary care physicians in the diagnostic process as well as to provide them with a screening program for patients at risk of developing dementia. Precision medicine also needs to be paid attention to as a new path in medicine. It focuses on differences in patients' genetic makeup, environment and lifestyles, and based on that may provide patients with individualized diagnostics and treatment plans. (Gerontol Pol 2024; 32; 120-124) doi: 10.53139/GP.20243214

Keywords: cognitive screening tools, dementia, cognitive impairment, Alzheimer's Disease

Wprowadzenie

Co 3 sekundy u kogoś na świecie zaczyna rozwijać się otępienie. Według danych Alzheimer's Disease International, aktualnie na świecie z tego powodu cierpi ok 55 milionów chorych, a każdego roku przybywa ok 10 milionów nowych przypadków. Aktualne prognozy szacują, że w 2030 roku chorych na otępienie będzie 78 milionów osób, a w 2050 – aż 139 milionów. Wśród tej grupy 60-70% przypadków to chorzy na chorobę Alzheimera (Alzheimer's Disease – AD) [1]. W Polsce szacuje się, że w populacji osób powyżej 65 roku życia dotyczy

to od 5,7% do 10% osób, więc liczba osób chorych wynosi od 300 000 do 500 000 [2]. Statystyki dotyczące wykrywalności otępienia i łagodnych zaburzeń poznawczych są zatrważające. W USA szacuje się, że aż 60% przypadków otępienia nie jest zdiagnozowane. Jeszcze gorzej wygląda kwestia rozpoznawania łagodnych zaburzeń poznawczych (Mild Cognitive Impairment – MCI) – jedynie 11,4% chorych jest diagnozowanych w optymalnym dla podjęcia leczenia momencie [3]. Trudności w diagnostyce zespołów otępiennych wynikają z faktu, że problemy z pamięcią są powszechne w populacji osób starszych. Nie zawsze oznaczają one rozpoczynają-

Adres do korespondencji / Correspondence address: ✉ Zofia Ilkowska-Adamczewska, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; Os. Rusa 55, 61-245 Poznań ☎ (+48 61) 873 83 03 ✉ zosiailkowska@gmail.com
ORCID: Ilkowska-Adamczewska 0000-0002-6167-6966, Beata Kaczmarek 0000-0002-7180-9929 Katarzyna Wieczorowska-Tobis 000-0003-4017-3013

ce się otępienie, czasem są po prostu konsekwencją fizjologicznych zmian związanych z procesem starzenia się [4]. Dlatego też przesiewowa ocena funkcji poznawczych, która pozwoli ocenić czy zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów mieszczą się w zakresie fizjologii, czy też są patologiczne, jest niezwykle istotna w praktyce klinicznej. Kluczową rolę w tym procesie odgrywają lekarze podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), którzy powinni być wrażliwi na objawy wczesnej fazy otępienia [5].

Choroba Alzheimera zaczyna się nawet 25-30 lat przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych [6]. Przyczyna choroby związana jest z odkładaniem się w mózgu białek o patologicznej strukturze β -amyloidu ($A\beta$) oraz białka tau, co prowadzi do zaniku synaps i ich połączeń, a w rezultacie do obumierania neuronów [7]. Czynnikiem ryzyka jest przede wszystkim wiek – jest to czynnik niemodyfikowalny. Wśród modyfikowalnych czynników ryzyka wymienia się m. in. niskie wykształcenie, nadciśnienie tętnicze, niedoczynność tarczycy, otyłość, nadmierne stosowanie alkoholu, cukrzycę czy też nikotynizm [5]. Pierwszym objawem klinicznym charakterystycznym dla tej choroby są zaburzenia pamięci epizodycznej, trudności związane z zapamiętywaniem nowych informacji [8,9]. W miarę postępu choroby i wraz ze spadkiem liczby neuronów występują kolejne objawy – trudności z planowaniem czynności, realizacją zadań wieloetapowych, problemy z wykonywaniem czynności domowych lub hobby. Pojawiają się też deficyty językowe (problemy z aktualizacją słów), problemy z orientacją w czasie i miejscu, obniżony nastrój czy unikanie kontaktów społecznych [9].

Kierunek rozwoju narzędzi przesiewowych

Istnieje wiele metod służących do przesiewowej diagnostyki funkcji poznawczych. W najnowszych przeglądach dotyczących tych metod, wszyscy autorzy bardzo wyraźnie wskazują na konieczność tworzenia narzędzi, które umożliwiają jak najwcześniejsze wykrywanie chorób neurodegeneracyjnych, największy nacisk kładąc na chorobę Alzheimera [8,10-12]. Doświadczenie pandemii nauczyło nas, że konieczne jest rozwijanie narzędzi diagnostycznych wspomaganych komputerowo, pozwalające na wykonanie testu bez obecności lekarza [13]. Główne kierunki rozwoju diagnostyki powinny obejmować badania nad wykryciem nowych biomarkerów [11], tworzenie nowych narzędzi opartych na dostępnych nowych technologiach [8,10,11] a także analizę dostępnych narzędzi pod kątem wykrywania choroby Alzheimera [8].

W ubiegłym roku w Stanach Zjednoczonych zostały wypracowane rekomendacje dotyczące diagnostyki przesiewowej chorób otępiennych. Nacisk położono m. in. na zaopatrzenie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w dostępne i krótkie testy przesiewowe oraz włączenie tych testów do rutynowo przeprowadzanych badań [10]. W Polsce aktualne rekomendacje testów przesiewowych używanych do oceny wstępnej w warunkach niespecjalistycznych (POZ) zaproponowane przez Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego zalecają użycie narzędzi takich jak Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (Mini Mental State Examination- MMSE), Test Rysowania Zegara (Clock Drawing Test- CDT) oraz skala MoCA (Montreal Cognitive Assessment). Według zaleceń autorów, skalę MMSE mogą wykonywać osoby mające doświadczenie w pracy z osobami z zaburzeniami funkcji poznawczych i znające zasady prowadzenia badań testowych i obliczania ich wyników [14]. W przypadku pacjentów, u których podejrzewa się chorobę Alzheimera zaleca się użycie skali MMSE i CDT [15], a gdy zaburzenia funkcji poznawczych prawdopodobnie spowodowane są inną przyczyną niż otępienie typu alzheimerowskiego, to należy zastosować skalę MoCA lub Mini-ACE III [16]. Skalą stworzoną z myślą o lekarzach POZ jest skala Mini-Cog. Jest to skala krótka (czas wykonania to 3-5 minut), która pozwala ocenić zdolność zapamiętywania i odtwarzania po odroczeniu czasowym oraz funkcje wzrokowo-przestrzenne i wykonawcze (wykonanie rysunku tarczy zegara) [15]. Standardem na świecie natomiast jest stosowanie skali MoCA, co wynika z metaanalizy przeprowadzonej przez Zoe Arvanitakis i współpracowników. W swoich badaniach przeanalizowali oni 27 artykułów, które zostały opublikowane w latach 2013-2019 i dotyczyły osób powyżej 65. roku życia, które chorowały na otępienie [17].

Bez wątpienia procedury oceny przesiewowej wymagają udoskonalenia. Piszą o tym Laura Glass Umfleet i współpracownicy, którzy w swojej pracy przeglądowej proponują trójfazowy model takich zmian:

- udoskonalenie istniejących już narzędzi do oceny funkcji poznawczych (poprawa właściwości psychometrycznych, opracowywanie wersji uwzględniających różnice kulturowe, wykorzystanie technologii w celu ulepszenia administracji i oceny),
- rozwój zaawansowanych narzędzi przesiewowych (włączanie danych dotyczących biomarkerów i danych neuroobrazowych, wykorzystanie uczenia maszynowego do personalizacji przeprowadzanych ocen, integrowanie tych danych z elektroniczną dokumentacją medyczną),

- wdrożenie i ocena zaawansowanych narzędzi przesiewowych (przeprowadzenie rygorystycznych badań klinicznych, angażowanie interesariuszy w proces wdrażania, upowszechnienie ustaleń wśród pracowników służby zdrowia) [18].

Trudności z wczesną diagnostyką są związane z brakiem wygodnego, powtarzalnego, wiarygodnego, krótkiego i prostego w wykonaniu testu, który mógłby zapewnić śledzenie postępu choroby. Idealne narzędzie do przesiewu choroby Alzheimerera powinno mieć zastosowanie niezależnie od płci, wieku i wykształcenia, a także być czule na wczesne objawy wskazujące na AD. Zdaniem Zhou i Ashwarda istnieje ogromna potrzeba narzędzia, które umożliwi regularne badanie pamięci epizodycznej oraz innych funkcji poznawczych u pacjentów, a badanie będzie można wykonywać zarówno w domu, jak i w gabinecie lekarskim [8]. Na świecie pojawiają się nowe narzędzia, kilka z nich zostanie omówione w poniższej pracy.

W swoim przeglądzie dotyczącym postępu w rozwoju narzędzi przesiewowych do wykrywania choroby Alzheimerera, Zhou i Ashford dużo uwagi poświęcają narzędziu MemTrax. Jest to test, który wykonuje się na komputerze lub tablecie, podczas którego pacjentowi zostaje zaprezentowanych 50 obrazków (za każdym razem inny zestaw z katalogu liczącego 3000 bodźców), a jego zadaniem jest naciśnięcie spacji lub kliknięcie w ekran, gdy któryś z obrazków się powtórzy. Wykonanie testu zajmuje ok 3 minut. Test bada dokładność zapamiętywania wyuczonych elementów (na podstawie wskaźnika poprawnych wskazań) i czas rozpoznania (na podstawie średniego czasu poprawnych odpowiedzi). Pomiar MemTrax odzwierciedla wydajność mózgowego systemu percepcji i rozpoznawania wzrokowego w celu identyfikacji złożonych powtarzających się bodźców, a także funkcji wykonawczych, innych funkcji poznawczych oraz szybkości motorycznej. MemTrax bada też proces hamowania- osoba badana jest poinstruowana, aby reagować tylko gdy pojawi się bodziec, który był już pokazany wcześniej.

Do tej pory MemTrax został wykorzystany do badania ponad 200 tys. osób w czterech krajach: Francji, USA, Holandii i Chinach. Wyniki testów zostały porównane z wynikami skali MoCA i wykazały, że MemTrax może różnicować proces normalnego starzenia się od łagodnych zaburzeń poznawczych, z trafnością porównywalną do MoCA [19]. Ponadto test może służyć do diagnostyki różnicowej otępień- duża ilość fałszywie-dodatnich odpowiedzi może nasuwać hipotezę o otępieniu czołowo-skroniowym (deficyty w zakresie hamowania, za które odpowiadają płyty czołowe). Biorąc pod uwagę czas reakcji pacjenta, można też różnicować otępienie

w przebiegu choroby Parkinsona lub z ciałami Lewy'ego od tego w przebiegu choroby Alzheimerera- u tych pierwszych czas reakcji jest wydłużony. Szeroki katalog bodźców (3000 elementów) eliminuje problem związany z „uczeniem się” testu przez pacjentów. Dzięki temu może być wykonywany regularnie, a analiza poszczególnych wykonań może pomóc w zauważeniu momentu, w którym czas i jakość wykonania testu spadnie. Test można wykonać za darmo na stronie <https://memtrax.com> (stan na 27.02.2024r.) [8].

Kolejnym testem jest BRANCH (The Boston Remont Assessment for NeuroCognitive Health), który pacjenci mogą wykonywać samodzielnie i bez nadzoru na swoich własnych urządzeniach elektronicznych. Został zaprojektowany w intuicyjny sposób, by umożliwić jego samodzielne wykonywanie, co więcej- zastosowane bodźce są znane uczestnikom z codziennego życia (artykuły spożywcze czy znaki drogowe). Skala BRANCH składa się z 4 podtestów: kategorie, znaki drogowe, artykuły spożywcze oraz twarz-imię-zawód. Narzędzie to skupia się na różnych aspektach uczenia się i pamięci, by pozwolić scharakteryzować pacjenta pod kątem funkcjonowanie poznawczego. Może być stosowane zarówno do jednorazowej oceny, jak i może być powtarzane. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że skala wykazywała umiarkowane korelacje z tradycyjnymi testami poznawczymi, a gorsze wykonanie testu było związane z podwyższonym poziomem białka tau i obniżonym poziomem beta amyloidu w płynie mózgowo-rdzeniowym [12].

Innym nowym narzędziem jest Cognivue służące do oceny przesiewowej, która jest przeprowadzana przy użyciu specjalnego komputera z instrukcjami na ekranie. Na razie dostępne jest tylko w Stanach Zjednoczonych [20]. W tej chwili nie ma zbyt wielu badań dotyczących Cognivue, a te które są, są sprzeczne, dlatego z pewnością konieczne są dalsze prace w tym temacie.

Medycyna precyzyjna a diagnostyka chorób neurodegeneracyjnych

Poza pracami nad stworzeniem narzędzi, toczy się też dyskusja dotycząca medycyny precyzyjnej. Zdaniem S. L. Rossi, P. Subramaniana oraz Diane E. Bovenkamp, przyszłość diagnostyki i leczenia chorób neurodegeneracyjnych to właśnie medycyna precyzyjna. Według nich, konieczne jest odejście od podejścia zakładającego stosowanie jednego leku dla wszystkich chorych, na rzecz opracowywania dokładniejszej diagnostyki i zindywidualizowanego schematu leczenia. W swoim artykule dotyczącym medycyny precyzyjnej w chorobach neurodegeneracyjnych wymieniają najbardziej istotne

obszary, jakimi należy się zająć. Bez wątpienia najważniejszym są nowe biomarkery, które umożliwią diagnostykę chorób jeszcze w fazie prodromalnej. Zaznaczają oni również konieczność włączania do badań różnorodnej populacji, zróżnicowanej pod względem płci, pochodzenia i rasy, ponieważ jedynie w ten sposób możliwa będzie detekcja różnic populacyjnych dla danej choroby, oraz włączenie zindywidualizowanego schematu leczenia. Kolejny ważny aspekt stanowi organizacja ogólnodostępnych baz danych zawierających m.in. informacje o biomarkerach, profilu genetycznym czy wyniku neuroobrazowania, a następnie standaryzacja tych zbiorów, co stworzy możliwość wykrycia różnic w występowaniu oraz przebiegu chorób neurodegeneracyjnych w zależności od płci, pochodzenia czy statusu socjoekonomicznego. Przykładem takiej bazy jest SveDem- narodowy szwedzki rejestr chorych z otępieniem [21]. Przepływ rzetelnych informacji między ośrodkami naukowymi na całym świecie jest kluczem do zapewnienia informacji o czynnikach zwiększających ryzyko czy odporność, a ponadto zbiory te mogłyby służyć w tworzeniu oraz udoskonalaniu algorytmów diagnostycznych oraz leczniczych [11].

W momencie pisania tego artykułu (luty 2024r.) obowiązującą nomenklaturą jest ICD-10. Z prac dotyczących ICD-11 wiadomo już, że otępienie zostanie włączone w nowo utworzoną kategorię *Zaburzenia neuropoznawcze* (poza otępieniem grupa ta obejmuje majaczenie, amnezje, łagodne zaburzenia poznawcze, zespoły otępienne) [22].

Wnioski

Prognozowany przyrost liczby chorych sprawia, że stworzenie skutecznych narzędzi do oceny funkcji poznawczych, które umożliwią wczesną diagnostykę, to nie tylko ogromne wyzwanie, ale przede wszystkim konieczność. Słusznym wydaje się kierunek tworzenia testów, które pacjenci mogą wykonywać bez nadzoru i w zaciszu własnego domu. Rozpoznanie najwcześniejszej fazy choroby Alzheimera i diagnostyka różnicowa, pozwalająca na oddzielenie normalnego starzenia się od bardzo wczesnej patologii, stanowi obecnie największe wyzwanie i jest niezwykle pracochłonne. Drugim równie ważnym aspektem jest włączenie w proces diagnostycznych lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Tak, jak istnieją zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku niektórych groźnych chorób, tak powinien powstać program badań przesiewowych wykrywających wczesne otępienie, adresowany do osób w określonym wieku lub z określonym zestawem czynników ryzyka. Kluczowy dla powodzenia takiego programu jest dostęp do odpowiednich narzędzi. Być może należy rozważyć założenie, że nie istnieje faza prodromalna choroby Alzheimera w aktualnym rozumieniu tego określenia, to jest procesu chorobowego możliwego do stwierdzenia za pomocą badań laboratoryjnych lub obrazowych, a jednocześnie niemożliwego klinicznie. Niestwierdzenie w tym okresie procesu charakterystycznych dla choroby zmian jest jedynie przejawem niedoskonałości stosowanych w najpopularniejszych badaniach czynnościowych metod pomiarowych, stąd też wykazana wyżej konieczność ich pilnego udoskonalenia.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak / None

Piśmiennictwo / References

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2023. Alzheimer's Disease International website. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2023/> Dostęp 1.12.2023.
2. Gabryelewicz T. Epidemiologia choroby Alzheimera. W: Szczudlik A (red). Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimera. Raport RPO. Warszawa: Biuro Rzecznika Praw Obywatelskich; 2016. ss. 33-35.
3. Mattke S, Batic D, Chodosh J, et al. Expanding the use of brief cognitive assessments to detect suspected early-stage cognitive impairment in primary care. *Alzheimer's Dement.* 2023;19:4252-4259.
4. Barczak A, Hintze B. Skala Mini-Cog w diagnostyce przesiewowej otępień. *Aktualn Neurol.* 2019;19(3):141-33.
5. Barcikowska M, Parnowski T. Choroba Alzheimera- od historii do diagnozy. W: Barcikowska M, Parnowski T (red). *Choroba Alzheimera 1906-2021.* Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2022. ss. 11-47.
6. Barcikowska M. Przyczyny choroby Alzheimera. W: Barcikowska M, Parnowski T (red). *Choroba Alzheimera 1906-2021.* Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2022. ss. 1-11.

7. Barcikowska M. Choroba Alzheimera. W: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (red). Ołępienie w praktyce. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2018. ss. 57-78.
8. Zhou X, Ashford JW. Advances in screening instruments for Alzheimer's disease. *Aging Med.* 2019;2:88-93.
9. Barczak A. Wczesne rozpoznawanie choroby Alzheimera. *Pediatr. Med. Rodz.* 2018;14(2):157-86.
10. Ashford J, Schmitt F, Bergeron M, et al. Now is the Time to Improve Cognitive Screening and Assessment for Clinical and Research Advancement. *J Alzheimers Dis.* 2022;87:305-15.
11. Rossi SL, Subramanian P, Bovenkamp DE. The future is precision medicine-guided diagnoses, preventions and treatments for neurodegenerative diseases. *Front. Aging Neurosci.* 2023;15:1128619.
12. Papp KV, Samaroo A, Chou H-C, et al. Unsupervised mobile cognitive testing for use in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2021;13:e12243.
13. Asensio D, Dunabeita JA. The necessary, albeit belated, transition to computerized cognitive assessment. *Front. Psychol.* 2023;14:1160554.
14. Folstein M, Folstein S, Fanjiang G. Krótka skala oceny stanu umysłowego. Przewodnik kliniczny. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego. Warszawa; 2009.
15. Barczak A, Klimkowicz-Mrowiec A. Diagnostyka przesiewowa. W: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (red). Rozpoznawanie i leczenie ołępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne; 2021. ss. 23-9.
16. Barczak A, Gorzkowska A, Badanie neuropsychologiczne w rozpoznaniu ołępienia. W: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M (red). Rozpoznawanie i leczenie ołępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne; 2021. ss. 31-8.
17. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DJJ Diagnosis and management of dementia. *JAMA.* 2019;322:1589-99.
18. Umfleet LG, Bilder RM, Loring DW, et al. The Future of Cognitive Screening in Neurodegenerative Diseases. *J Alzheimers Dis.* 2023;93(1):47-59.
19. van der Hoek MD, Nieuwenhuizen A, Keijer J, et al. The MemTrax Test Compared to the Montreal Cognitive Assessment Estimation of Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(3):1045-54.
20. Rose AF, Gilbertson AF, Cottrell C, et al. Cognitive screening for adult psychiatric outpatients. Comparison of the Cognivue to the Montreal Cognitive Assessment. *World J Psychiatr.* 2021;11(7):265-70.
21. Heikal SA, Salama M, Richard Y, et al. The Impact of Disease Registries on Advancing Knowledge and Understanding of Dementia Globally. *Front Aging Neurosci.* 2022;7;14:774005.
22. Gaebel W, Zielasek J, Reed GM. Mental and behavioural disorders in the ICD-11: concepts, methodologies, and current status. *Psychiatr Pol,* 2017;51(2),169-95.