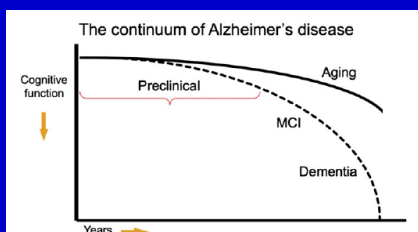
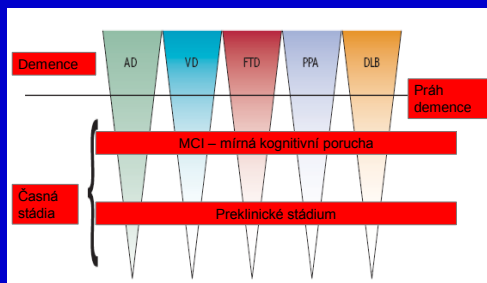


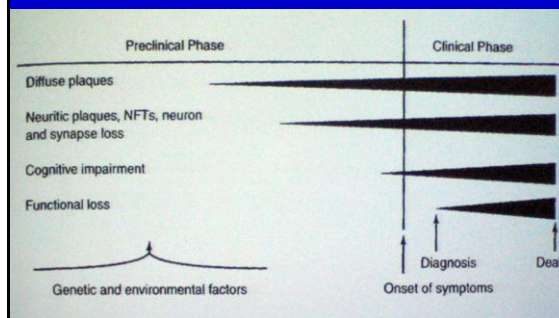
Nová diagnostická kritéria Alzheimerovy demence a Mírné kognitivní poruchy při Alzheimerově nemoci

Martin Vyhnálek

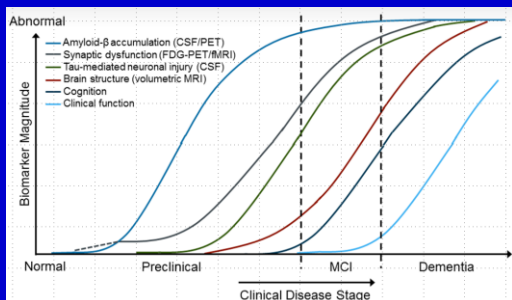
Centrum pro kognitivní poruchy,
Neurologická klinika dospělých
UK, 2. lékařské fakulty a FN
MotoI
a ICRC, FN U sv. Anny, Brno



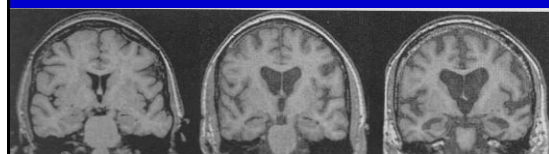
Alzheimerova choroba



Biomarkery a progrese AN

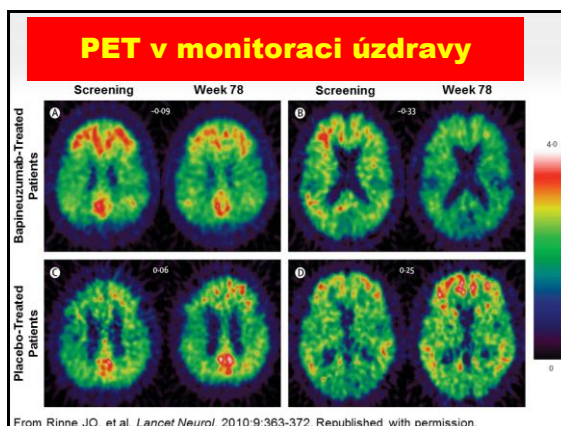
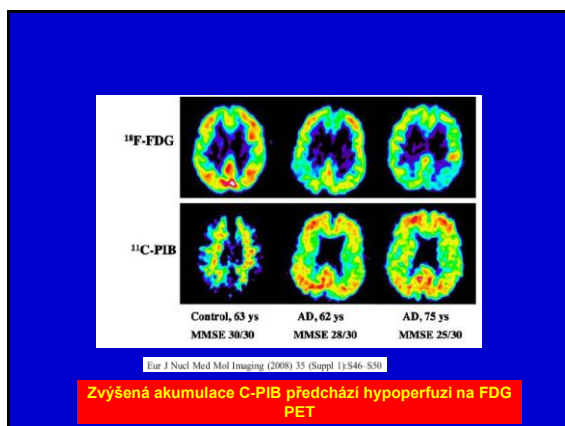
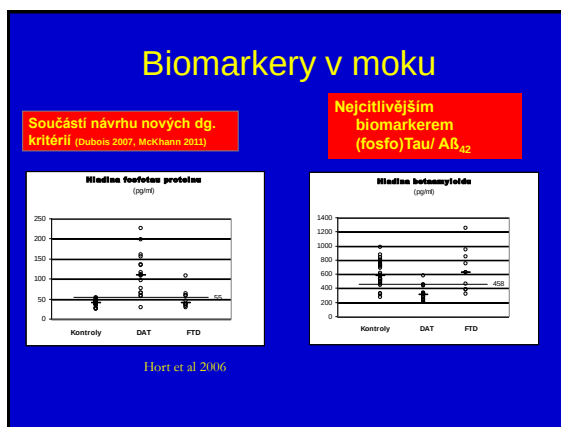
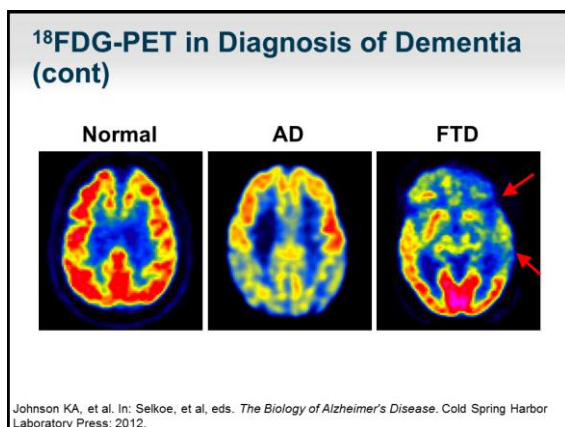
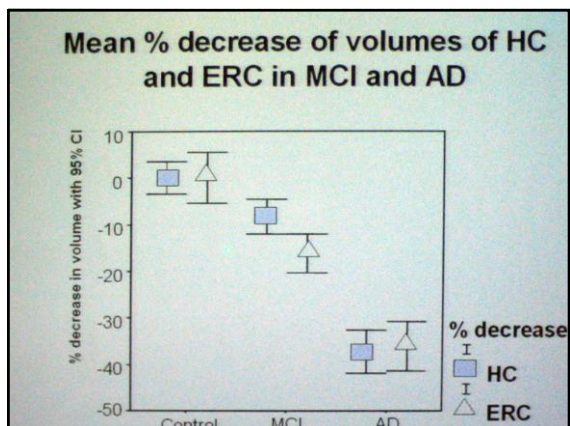


Objem hipokampu u aMCI < 25. percentil = 2-3x větší riziko konverze oproti pacientům s hipokampem > 75. percentil (Jack Brain 2010)

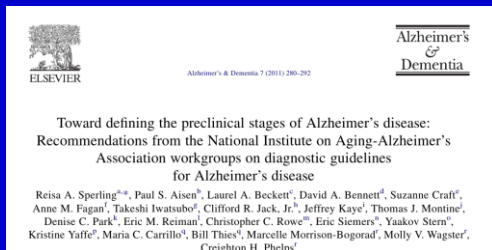


Norma (1995) MCI (2000) Alzheimerova demence (2002)

Součástí návrhu nových dg. kritérií (Mc, Khach 2011)



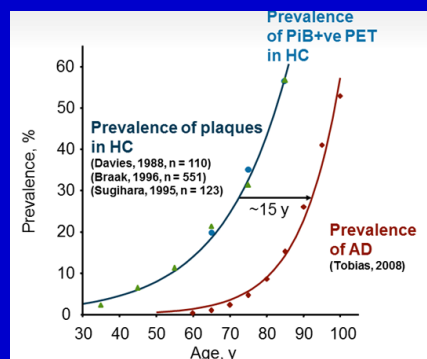
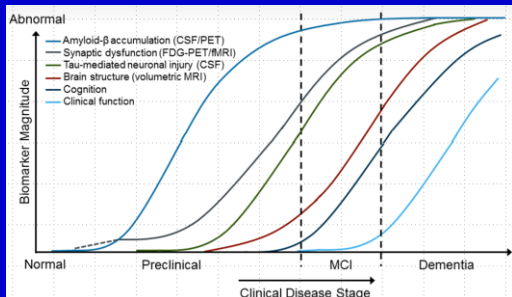
1) Preklinické stádium AN



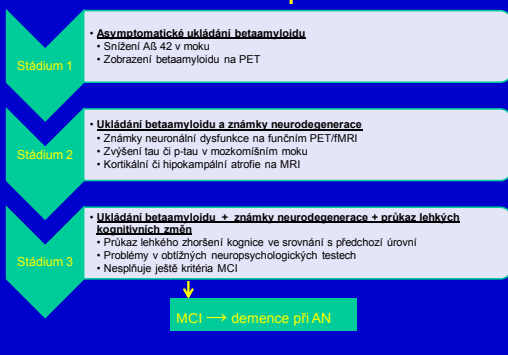
1) Preklinické stádium

- Klinicky asymptomatický pacient s přítomnou ACH patologií v mozku
- Heterogenní
 - od zcela asymptomatických pacientů s přítomností betaamyloidu v mozku po pacienty s poruchou kognice, kteří ještě nesplňují kritéria MCI
 - Zahrnuje i asymptomatické nosiče AD mutace

Biomarkery a progres AN



Jednotlivá stádia preklinické AN



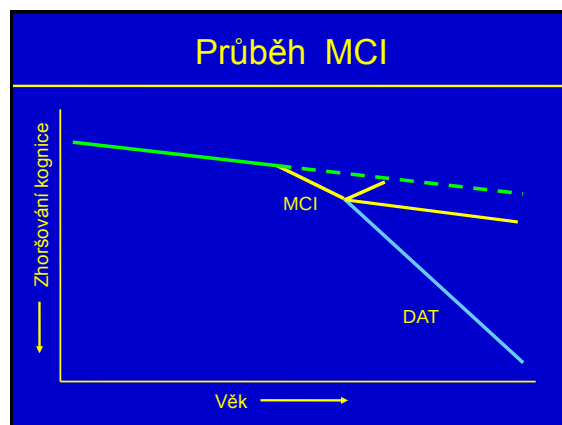
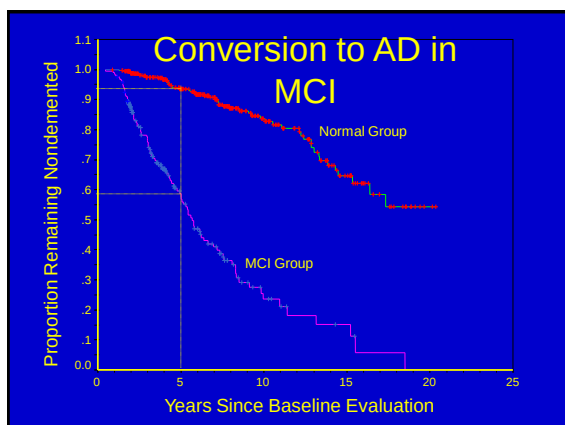
Kontroverze konceptu preklinické ACH

- Biomarkery a jejich použití není dostatečně prozkoumáno
 - Nejsou cut off hodnoty ani sjednocené protokoly vyšetření biomarkerů
- Není zcela známa
 - role betaamyloidu,
 - pravděpodobnost vzniku pozdější demence při přítomnosti betaamyloidu
- Je možné, že v budoucnu se naleznou časnější patfyz. Stádia AN předcházející ukládání betaamyloidu

2) Mírná kognitivní porucha při AN

Amnestická mírná kognitivní porucha dle Petersona

- Klinicky signifikantní porucha paměti (a event. další kognitivní domény)
- Pacient soběstačný





Alzheimer's & Dementia 7 (2011) 270-279

**Alzheimer's
&
Dementia**

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

Marilyn S. Albert^{a,*}, Steven T. DeKosky^{b,c}, Dennis Dickson^d, Bruno Dubois^e, Howard H. Feldman^f, Nick C. Fox^g, Anthony Gamst^h, David M. Holtzman^{i,j}, William J. Jagust^k, Ronald C. Petersen^l, Peter J. Snyder^{m,n}, Maria C. Carrillo^o, Bill Thies^o, Creighton H. Phelps^p

- **Cíl:**
 - odhalit pacienty
 - s ACH patologií
 - s rizikem brzké konverze do demence
- **V diagnostice používá:**
 - charakteristické klinické známky AN v predementním stádiu
 - biomarkery

Dg kritéria MCI při AN

Základní klinická kritéria

- A. **Zhoršení kognice** oproti předchozí úrovni (zejména epizodická paměť)
- B. **Progrese v čase**
- C. **Zachovaná soběstačnost**

Dg kritéria MCI při AN

Základní klinická kritéria

- A. Zhoršení kognice oproti předchozí úrovni (zejména epizodická paměť)
- B. Progrese v čase
- C. Zachovaná soběstačnost

C. Etiologická vyšetření:

- C. Vyloučení jiných chorob (vaskulární, metabolické, PN)
- D. AD mutace, ApoE4 homozygoti

Dg kritéria MCI due to AD

Základní klinická kritéria

- A. Zhoršení kognice oproti předchozí úrovni (zejména epizodická paměť)
- B. Progrese v čase
- C. Zachovaná soběstačnost

C. Etiologická vyšetření:

- C. Vyloučení jiných chorob (vaskulární, metabolické, PN)
- D. AD mutace, ApoE4 homozygoti

Výzkumná kritéria – využití biomarkerů

Biomarkery v diagnostice MCI při AN a demence při AN

A. Markery ukládání A β

- A. Snížení A β_{42} v moku
- B. Zobrazení betaamyloidu na PET

B. Markery neuronálního poškození

- A. Zvýšení tau či fosfotau v moku
- B. Mediotemporální atrofie
- C. Progresivní atrofizace mozku na opakovaných vyšetřeních
- D. Porucha metabolismu/prokrvení na FDG PET či SPECT

Dg kritéria MCI při AN

Základní klinická kritéria

- A. Zhoršení kognice oproti předchozí úrovni (zejména epizodická paměť)
- B. Progrese v čase
- C. Zachovaná soběstačnost

C. Etiologická vyšetření:

- C. Vyloučení jiných chorob (vaskulární, metabolické, PN)
- D. AD mutace, ApoE4 homozygoti

Výzkumná kritéria – využití biomarkerů

A. Markery ukládání A β

- A. Snížení A β_{42} v moku
- B. Zobrazení betaamyloidu na PET

B. Markery neuronálního poškození

- A. Zvýšení tau/fosfotau v moku
- B. Mediotemporální atrofie
- C. Progresivní atrofizace mozku
- D. Porucha metabolismu/prokrvení na FDG PET či SPECT

C. Další biochemické markery (zánět – cytokiny, oxidativní stres – isoprostany)

Dg kritéria MCI při AN dle stupně pravděpodobnosti

Diagnostická kategorie	A β (PET či mok)	Neuronální poškození (tau, FDG, MRI)
MCI při AN splňující základní klinická kritéria	Sporná/netestováno	Sporná/netestováno
MCI při AN střední pravděpodobnost	+	Netestováno
	Netestováno	+
MCI při AN- vysoká pravděpodobnost	+	+
MCI pravděpodobně nezpůsobená AN	-	-

Dg kritéria MCI při AN Kontroverze a omezení

- Nejsou standardizované normy a postupy pro užití biomarkerů
- U mnoha biomarkerů nejasný význam pro konkrétního pacienta
- Nedostatečně řešená dif. dg. poruch kognice jiné etiologie
- Málo studií na použití biomarkerů v kombinaci
- Cave stigmatizující diagnóza

Dg. Kritéria demence při AN



Alzheimer's & Dementia 7 (2011) 263–269

Alzheimer's
&
Dementia

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

Guy M. McKhann^{a,b,c}, David S. Knopman^b, Howard Chertkow^{d,e}, Bradley T. Hyman^f,
Clifford R. Jack, Jr.^g, Claudia H. Kawas^{h,i,j}, William E. Klunk^k, Walter J. Koroshetz^l,
Jennifer J. Manly^{m,n,o}, Richard Mayeux^{m,n,o}, Richard C. Mohs^p, John C. Morris^q,
Martin N. Rossor^r, Philip Scheltens^s, Maria C. Carrillo^t, Bill Thies^u, Sandra Weintraub^{a,v},
Creighton H. Phelps^w

- Vychází z NINCDS-ADRDA – aktualizace, užít v běžné praxi i ve výzkumu
- Zapojení biomarkerů pro užítí ve výzkumu

Dg kritéria demence při AN – 4 stupňový proces

1) Stanovení přítomnosti demence

— **Děletrvajícím nově vzniklé zhoršení kognice**

- Alespoň 2 kognitivní domény (popř. 1 doména + porucha chování/osobnosti)
- Vede k poruše soběstačnosti
- Není nutná porucha paměti

Dg kritéria demence při AN – 4 stupňový proces

1) Stanovení přítomnosti demence

Pravděpodobná demence při AN

2) Určení AN jako příčiny demence běžnými klinickými metodami

- přítomnost demence dle bodu 1
- postupný vznik a zhoršování dle anamnézy
- dominující porucha paměti popř. neamnestické formy (anomie, vizuospaciólní, dysexekutivní sy.)
- nepřítomnost výraznějších vaskulárních změn nebo příznaků svědčících pro LBD, FTLD či nepřítomnost jiné příčiny demence (farmako...)

Dg kritéria demence při AN – 4 stupňový proces

1) Stanovení přítomnosti demence

Možná demence při AN

2) Určení AN jako příčiny demence běžnými klinickými metodami

- typický klinický profil, ale atypický rychlý začátek či neznámý průběh choroby
- **nebo**
- známky smíšené etiologie obtíží
- přítomnost vaskulárních změn
- koexistence příznaků svědčících pro LBD či jiné onemocnění CNS, které by mohlo zhoršovat kognici

Dg kritéria demence při AN – 4 stupňový proces

1) Stanovení přítomnosti demence

Pravděpodobná demence při AN se zvýšenou mírou diagnostické jistoty

2) Určení AN jako příčiny demence běžnými klinickými metodami

- pravděpodobná demence při AN +
- a) Klinicky dokumentované zhoršování v čase na opakovaných kontrolách
- nebo**
- b) Prokázaná AD mutace způsobující AN
- Apo E 4/4 se v úvahu nebere

3) Určení event. zvýšené pravděpodobnosti přítomnosti ACH

Dg kritéria demence při AN – 4 stupňový proces

1) Stanovení přítomnosti demence

A. Markery ukládání Aβ
B. Markery neuronálního poškození

2) Určení AN jako příčiny demence běžnými klinickými metodami

- A+B pozitivní = velká pravděpodobnost AN
- A nebo B pozitivní = střední pravděpodobnost AN
- A i B negativní – AN velmi málo pravděpodobná

3) Určení event. zvýšené pravděpodobnosti přítomnosti ACH

4) Určení pravděpodobnosti ACH patologie pomocí biomarkerů

(pro výzkum a atypické případy)

Dg kritéria demence při AN další dg. kategorie

- **Možná demence při AN s průkazem patofyziologického procesu AN**
 - klinicky splňuje kritéria nealzheimerovské demence,
 - ale mají pozitivní A+B biomarkery AN popř. neuropatol. změny AN na pitvě/biopsii
- **Patofyziologicky potvrzená demence při AN**
 - splňuje klinická kritéria + ověření pitvou

Dg kritéria demence při AN další dg. kategorie

- **Demence pravděpodobně nezpůsobená AN**
 - klinicky **nesplňuje klinická kritéria AN**
 - nebo**
 - Je zcela **vysvětlitelná jinou příčinou**, která má minimální překryvy s AN (HD, demence při HIV...)
 - nebo**
 - Má **negativní obě skupiny biomarkerů** a to i když splňuje klinická kritéria

Nově zaváděné termíny

Originální anglický název	Navrhovaný český ekvivalent
Predimical AD	Alzheimerova nemoc v preklinickém stádiu
MCI due to AD	Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově nemoci
MCI due to AD – core clinical criteria	Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově nemoci splňující základní klinická kritéria
Probable AD dementia with increased level of certainty	Pravděpodobná demence při Alzheimerově nemoci se zvýšenou mírou diagnostické jistoty
Possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process	Možná demence při AN s průkazem patofyziologického procesu AN
Pathophysiologically proved AD dementia	Patofyziologicky potvrzená demence při AN
Dementia unlikely to be due to AD	Demence pravděpodobně nezpůsobená AN

Nová dg.kritéria

Výhody

- Kontinuum preklinická stádia - demence
- Nové poznatky o klinické manifestaci a patofyziologii AN
- Možnost využití biomarkerů ve zpřesnění dg.

Nevýhody a úskalí

- Zaváděné biomarkery nejsou dostatečně sjednocené a validizované
- Význam biomarkerů neověřený zejména v preklinickém stádiu
- Část vyšetření biomarkerů špatně dostupných – tlak na využití PET?