



## Early diagnostics of Alzheimer's dementia – the overview of clinical, laboratory, morphological and functional tests

*Gabija Visockytė<sup>1</sup>, Renata Komiagienė<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *Vilnius University, faculty of medicine*

<sup>2</sup> *Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Radiology and Nuclear Medicine Center*

### Abstract

According to World Health Organisation (WHO) Alzheimer's dementia is described as progressive decline of cognitive functions. It mostly affects memory, language and learning abilities. Alzheimer's dementia begins with mild symptoms, that worsen over time and inevitably results in severe brain damage. With average life expectancy increasing, more and more people are diagnosed with dementia each year and it is estimated, that by year 2050 the prevalence of dementia will reach 152 million people in the world. Alzheimer's disease diagnostic guidelines recognize that disease progresses with three stages – an early preclinical stage, where no symptoms can be found; a middle stage of mild cognitive impairment; and a final stage – dementia with symptoms so severe, that they affect everyday life and impair the ability for the patients to take care of themselves. In modern medicine, when pathogenesises of various dementias are widely researched, new diagnostic methods are aimed not only at identifying the disease in early stages, but also at accurate differentiation between different types of dementia. Although cognitive and neuropsychological tests remain the first step of assessment for patients with suspected dementia, modern radiological technologies also become more and more important. Magnetic resonance imaging evaluates structural brain changes and helps to exclude organic causes of dementia syndrome (eg. brain tumours, neuroinfections, vascular pathologies) as well as identifies specific atrophic changes, that can be seen in different dementias. Modern positron emission tomography technologies, that use molecular radiotracers, evaluate changes of glucose metabolism in the brain and assesses amyloid deposition – these changes can be seen even in the preclinical stage of the disease. There also are specific laboratory tests, that can evaluate biomarkers in cerebrospinal fluid and help to confirm the diagnosis. Early and specific diagnosis is of crucial importance since it enables administration of treatment, which slows down the progression of Alzheimer's disease and improves the quality of life for the patients as well as their caregivers.

**Keywords:** Alzheimer's dementia, early diagnostics, positron emission tomography

## **Ankstyva Alzheimerio demencijos diagnostika – klinikinių, laboratorinių, morfologinių ir funkcinių tyrimų apžvalga**

*Gabija Visockytė<sup>1</sup>, Renata Komiagienė<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

<sup>2</sup> *Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Radiologijos ir branduolinės medicinos centras*

### **Santrauka**

Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) apibrėžimu, Alzheimerio demencija apibūdinama kaip progresuojantis kognityvinių funkcijų blogėjimas, labiausiai sutrikdantis atminties, mąstymo, kalbos ir mokymosi gebėjimus. Ši liga prasideda nežymiais klinikiniais simptomais, kurie pacientams progresuoja skirtingu tempu, tačiau neišvengiamai baigiasi sunkiu smegenų pažeidimu. Ilgėjant žmonių gyvenimo trukmei neišvengiamai didėja sergančiųjų Alzheimerio demencija skaičius. Prognozuojama, kad iki 2050 metų demencijos paplitimas visame pasaulyje išaugs iki 152 milijonų žmonių. Alzheimerio demencijos diagnostikos gairėse išskirtos trys šios ligos stadijos – ankstyva preklinikinė stadija, kurios metu klinikinių simptomų nėra; nežymus kognityvinis sutrikimas bei Alzheimerio demencija – galutinė ligos stadija, kurios metu nustatomi ryškūs klinikiniai simptomai, sutrikdantys kasdienį paciento gyvenimą ir gebėjimą savarankiškai rūpintis savo poreikiais. Šiais laikais, kai įvairių demencijų patofiziologiniai mechanizmai yra plačiai tiriama, kuriami nauji diagnostiniai metodai, kurie ne tik nustatytą ligą ankstyvoje stadijoje, bet taip pat ir tiksliai diferencijuotų tarp skirtingų demencijų priežasčių. Nors kognityviniai ir neuropsichologiniai testai išlieka pirmas žingsnis, tiriant pacientą su įtariama demencija, modernūs radiologiniai tyrimai tampa vis svarbesni diagnozės patvirtinimui. Magnetinio rezonanso tomografijos metu įvertinami struktūriniai smegenų pokyčiai ir atmetamos organinės demencijos sindromo priežastys (pvz. tumorai, neuroinfekcijos, kraujagyslinės patologijos) bei gali būti nustatomi tam tikrai demencijai būdingi atrofiniai smegenų žievės pokyčiai. Nauji pozitronų emisijos tomografijos tyrimų metodai, kurių metu naudojami radioaktyvūs žymenys, padeda įvertinti gliukozės metabolizmo pokyčius smegenų audinyje ir nustatyti amiloido sankaupas. Taip pat galima atlikti ir specifinius nugaros smegenų skysčio laboratorinius tyrimus, kurių metu nustatyti biožymenys padeda patvirtinti ligos diagnozę. Ankstyva ir tiksli Alzheimerio ligos diagnostika, leidžianti pritaikyti ligos progresavimą sulėtinantį ir pacientų bei jų artimųjų gyvenimo kokybę pagerinantį gydymą, tampa vis aktualesnė.

**Raktiniai žodžiai:** Alzheimerio demencija, ankstyva diagnostika, pozitronų emisijos tomografija

## Ivadas

Demencija – klinikinis sindromas, pasireiškiantis buvusių normalių kognityvinių (pažinimo) funkcijų įgytu pablogėjimu, sutrikdančiu kasdienę veiklą (1). Nustatyta, kad pasaulyje yra apie 50 milijonų žmonių, sergančių demencija, tačiau dėl lėtinės ligos eigos, komplikuotos diagnostikos ir riboto medicininių paslaugų prieinamumo žemo socialinio ekonominio lygio šalyse, šis skaičius nėra tikslus (2). Valstybinio psichikos sveikatos centro duomenimis 2017 metais Lietuvoje ligotumas demencija ir Alzheimerio liga siekė 11,03 atvejų tūkstančiui gyventojų. Nuo 2007 metų, kai fiksuotas 4,51 atvejis/1000 gyventojų stebimas ženklus sergančiųjų skaičiaus augimas (3). Prognozuojama, kad populiacijai senėjant aukšto ir vidutinio ekonominio išsivystymo šalyse demencijų paplitimas 2030 metais išaugs iki 82 milijonų sergančiųjų, o 2050 metais gali siekti net 152 milijonus (2). Pagrindinės demencijos sindromo priežastys yra Alzheimerio liga (apie 60%), kraujagyslinė demencija (apie 20%) ir Lewy kūnelių demencija (apie 5%) (4, 5).

Alzheimerio demencija (AD) – nepagydoma, nuolat progresuojanti liga, kurios metu patofiziologiniai pakitimai smegenyse gali būti nustatomi metais ar net dešimtmečiais anksčiau už pirmuosius kliniskus simptomus. Ankstyva ir tiksli ligos diagnostika leidžia pritaikyti simptominių, demencijos progresavimą lėtinantį gydymą ir ženkliai pagerinti sergančiųjų ir juos slaugančių gyvenimo kokybę. Pasaulyje vis didesnis dėmesys skiriamas naujiems ir inovatyviems tyrimų metodams, leidžiantiems aptikti struktūrinius ir funkcinis smegenų pokyčius pradinėse ligos stadijose.

## Klinikinių simptomų vertinimas

Pagrindinis bruožas, skiriantis nežymų kognityvinį sutrikimą (NKS) nuo demencijos – gebėjimas save apsitarnauti ir atlikti kasdienes veiklas. Visapusiškam žmogaus galimybių vertinimui svarbi ne tik išsami paciento anamnezė, bet taip pat ir paciento artimojo ar globėjo skundai. Klinikinių tyrimų metu nustatytos Alzheimerio demencijos

simptomų pasireiškimo tendencijos nurodytos Lentelėje 1.

Siekiant kuo objektyvesnio pirminės paciento klinikinės būklės įvertinimo, gydytojai neurologai naudoja standartizuotus testus ir klausimynus, kuriais įvertinamos įvairios neuropsichiatrinės funkcijos – pažinimas, atmintis, kasdienės veiklos savarankiškumas, elgesys ir bendravimas, kalba, gyvenimo kokybė ir kt. (7). MMSE (angl. *Mini Mental State Exam*) – trumpasis protinės būklės tyrimas – buvo pristatytas 1975 metais kaip įrankis, skirtas vertinti demencijos sindromo sunkumui (8). Tai yra greitas ir patogus būdas iširti žmogaus (sveiko, turinčio nežymų kognityvinį sutrikimą ar sergančio demencija) pažintines funkcijas. Testą sudaro 11 klausimų ir užduočių, kurios bendrai yra vertinamos 30 taškų skalėje. Surinkus mažiau nei 24 taškus nustatomas kognityvinių funkcijų sutrikimas. Klinikinių studijų duomenimis, NKS paplitimas vyresnių nei 60 m. amžiaus pacientų grupėje siekia 12-18%. Nustatyta, kad vyresnių nei 70 m. amžiaus pacientų grupėje 5-6% žmonių per metus NKS progresuoja į Alzheimerio demenciją (9). Dėl šios priežasties svarbu periodiškai kartoti klinikinį paciento ištyrimą ir vertinti rezultatų dinamiką. Literatūros duomenimis, MMSE testo jautrumas, tiriant 65 metų amžiaus ir vyresnius žmones – 85 proc., specifiskumas – 90 proc. (10). Taikant MMSE testą aukšto išsilavinimo žmonėms rekomenduojama kognityvinį sutrikimą įtarti rezultatui esant mažiau nei 27 taškams – tokio tyrimo jautrumas yra 89 proc., o specifiskumas – 91 proc. (11). Patyręs specialistas MMSE gali atlikti per 5-10 minučių, todėl tai yra patogus ir plačiai naudojamas būdas paciento būklės vertinimui ir sekimui. Tobulėjant šiuolaikinėms technologijoms ir vystantis telemedicinai, MMSE tyrimas pradėtas atlikti ir nuotoliniu būdu – vaizdo skambučio metu. Rezultatai atlikus MMSE tyrimą susitikimo metu ir nuotoliniu būdu statistiškai reikšmingai skiriasi tik esant sunkiam kognityviniam sutrikimui (MMSE < 17) – telekonferencijos metu gauti reikšmingai mažesni šių pacientų testų rezultatai. Nepaisant to, pacientai ir jų artimieji nuotolinį ištyrimą įvertino teigiamai – jų teigimu instrukcijos buvo aiškios ir suprantamos, nekilo grėsmių asmeninių duomenų saugumui.

Didžioji dalis tiriamųjų sutiko, kad nuotoliniai tyrimai taupo jų laiką ir neprieštarautų taip būti tiriami dažniau (12). Toks tyrimo metodas padidintų medicininių paslaugų prieinamumą nuošalesnėse geografinėse vietovėse bei žmonėms, turintiems judėjimo negalią.

### Laboratoriniai tyrimai

Pagrindiniai biocheminiai rodikliai, atspindintys Alzheimerio ligos patofiziologinius procesus ir naudojami diagnostikai yra nugaros smegenų skystyje nustatomi  $A\beta_{42}$  (amiloido  $\beta$  42 amino rūgščių dydžio peptidai), T-tau (bendras Tau) ir P-tau (fosforilintas Tau) baltymai. Ankstyvose AD stadijose susidarę hidrofobiniai  $A\beta_{42}$  junginiai smegenyse formuoja amiloidines plokšteles, todėl sumažėja laisvų junginių koncentracija cerebrospinaliniame skystyje (13). Klinikinių tyrimų duomenimis, Alzheimerio liga sergančių žmonių  $A\beta_{42}$  koncentracija yra vidutiniškai 0,56 karto (95 proc. pasikliautinis intervalas 0,55-0,58,  $p < 0,0001$ ) mažesnė nei sveikų žmonių (14). Patofiziologiniam procesui vystantis toliau, prasideda aksonų mikrotubulėse esančio Tau baltymo perteklinis fosforilinimas. Cerebrospinaliniame skystyje padidėja T-tau, atspindinčio įvairias fosforilinto baltymo formas ir rodančio neuronų pažeidimą, ir P-tau, rodančio neurofibrilinių tinklelių formavimąsi, koncentracijos (13). Nustatyta, kad T-tau koncentracija AD sergančių žmonių nugaros smegenų skystyje yra vidutiniškai 2,54 karto (95 proc. pasikliautinis intervalas 2,44-2,64,  $p < 0,0001$ ), o P-tau – vidutiniškai 1,88 karto (95 proc. pasikliautinis intervalas 1,79-1,97,  $p < 0,0001$ ) didesnė nei sveikų žmonių (14). Visų trijų biožymenų ( $A\beta_{42}$ , T-tau, P-tau) tyrimų komplekto jautrumas ir specifiskumas diferencijuojant AD sergančius ir sveikus žmones be kognityvinės funkcijos sutrikimų, siekia atitinkamai 92 proc. ir 89 proc. Laboratoriniai nugaros smegenų skysčio tyrimai gali būti naudojami ankstyvai AD diagnostikai, kol nestebima kognityvinės funkcijos sutrikimų, tačiau pacientas turi rizikos veiksnių, esant netipinei AD klinikai, taip pat siekiant diferencijuoti tarp skirtingų demencijos sindromo priežasčių (15).

### Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) – neinvazinis vaizdinis galvos smegenų tyrimas, kuriuo nustatomi struktūriniai audinio pokyčiai. Nors tarptautinėse Alzheimerio demencijos diagnostikos gairėse struktūrinis galvos smegenų tyrimas rekomenduojamas tik kaip priemonė, skirta atmesti kitas organines demencijos sindromo priežastis (pvz. navikus, neuroinfekcijas, kraujotakos sutrikimus ir kt.), tačiau klinikinių tyrimų metu yra nustatyti ir konkretūs Alzheimerio ligai būdingi atrofiniai žievės pokyčiai (16, 17). Ankstyvose ligos stadijose, pirmieji neurodegeneraciniai požymiai atsiranda tose srityse, kur formuojasi neurofibriliniai tinkleliai. Pažeidžiamos medialinės temporalinės smegenų skilties struktūros – entorinalinė (uodžiamoji) žievė, hipokampus, migdolas ir parahipokampinė sritis. Net ir nežymų kognityvinį sutrikimą turintiems žmonėms (MMSE  $< 24$ ) nustatomas 20-30 proc. sumažėjęs entorinalinės žievės tūris ir 15-25 proc. sumažėjęs hipokampo tūris. Žinant, kad lengvos AD metu hipokampo atrofijos greitis yra 3-5 proc. per metus, galima teigti, kad degeneraciniai atrofiniai pakitimai smegenyse prasideda gerokai anksčiau už klinikinius simptomus. Ligai pažengus stebima generalizuota visos smegenų žievės atrofija (16).

Siekiant tikslesnio atrofijos laipsnio apibūdinimo ir geresnės komunikacijos tarp specialistų, aprašant vaizdus naudojama medialinės temporalinės atrofijos (MTA) skalė – vertinamas chorioidinio plyšio padidėjimas, smilkininio rago pločio padidėjimas ir hipokampo aukščio sumažėjimas (18). Diagnostinis MTA jautrumas diferencijuojant AD sergančius ir sveikus žmones siekia 78,8 proc., specifiskumas – 82,7 proc. (19). Panaši yra ir prognostinė tyrimo vertė, vertinant, kuriems iš nežymų kognityvinį sutrikimą turinčių žmonių liga progresuos į AD (jautrumas – 73 proc., specifiskumas – 81 proc.) (20). Pradinėse ligos stadijose taip pat gali būti vertinami išskirtinai hipokampo tūrio pokyčiai – nustatyta, kad Alzheimerio demencija sergančių pacientų hipokampo tūris yra 25-40 proc. mažesnis nei sveikų žmonių (21). Šio metodo diagnostinis

jautrumas – 93,3 proc., specifiškumas – 85,2 proc. (19). Šiuo metu į AD diagnostinius kriterijus struktūriniai galvos smegenų pokyčiai nėra įtraukti, tačiau tai gali būti pagalbinė priemonė, vertinant bendrą paciento būklę bei diferencijuojant skirtingas galimas demencijų priežastis. Galvos smegenų MRT tyrimas yra saugus, plačiai naudojamas ir patogus, todėl taip pat gali būti naudojamas ir paciento būklės bei ligos progresavimo sekimui po AD diagnozės nustatymo. Kadangi MRT metu vertinamos itin smulkios smegenų struktūros, pastebėta, jos tikslesni rezultatai gaunami naudojant 3 teslų stiprumo aparatą.

### **Galvos smegenų pozitronų emisijos tomografija / kompiuterinė tomografija su 18F fluorodeoksigliukoze (18F-FDG PET/KT)**

18F-FDG PET/KT tyrimas paremtas ramybės metu galvos smegenyse vykstančio gliukozės metabolizmo, atspindinčio neuronų funkcinių aktyvumą, vertinimu. Atliekant šį tyrimą svarbu įvertinti ir paciento amžių bei stebimus patologinius pokyčius skirti nuo fiziologinių amžinių pakitimų. Nustatyta, kad vidutinis gliukozės metabolizmo intensyvumas 78 metų žmonėms yra net 26 proc. mažesnis nei 18 metų. Svarbu yra tai, kad senstant degeneruoja Alzheimerio demencijai mažiau būdingos sritys – frontalinė ir motorinė žievė, priekinė ir vidurinė juostinė žievė (22).

Dažniausiai šiam tyrimui yra siunčiami pacientai, kuriems kliniškai įtariamas nežymus kognityvinis sutrikimas ar ankstyva demencijos stadija. Alzheimerio demencijos diagnozė patvirtinama, kai nustatomos būdingos sumažėjusio metabolizmo sritys parietotemporalinėje žievėje, užpakaliniame juostiniame vingyje bei priepieštyje (*precuneus*). 18F-FDG PET/KT jautrumas ir specifiškumas nustatant ankstyvas Alzheimerio ligos stadijas nežymų kognityvinį sutrikimą turintiems žmonėms siekia atitinkamai 76-78,7 proc. ir 74-82 proc. (23, 24). Ženkliai geresni rezultatai pasiekiami diferencijuojant sveikus ir AD sergančius žmones – tada šio tyrimo jautrumas siekia 99 proc, o specifiškumas – 98 proc. Medialinės temporalinės galvos smegenų žievės metabolizmo sumažėjimas yra būdingiausias AD požymis, jo jautrumas yra 90 proc., todėl

šis tyrimas taip pat yra naudingas, esant netipinei ligos klinikai ir diferencijuojant tarp skirtingų demencijos sindromo priežasčių (25). Alzheimerio demencijai progresuojant taip pat pažeidžiamos ir frontalinės smegenų skiltys bei stebimas bendras gliukozės metabolizmo sumažėjimas smegenų žievėje.

Ne mažiau svarbi negu ankstyvas Alzheimerio ligos nustatymas yra ir tiksli diferencinė diagnostika su kitomis demencijų formomis. Frontotemporalinės demencijos atveju, kaip sufleruoja ligos pavadinimas, hipometabolizmo sritys stebimos frontalinėje skiltyje, temporoparietalinėje srityje bei priekiniame juostiniame vingyje. 18F-FDG PET/KT metodo jautrumas ir specifiškumas diagnozuojant frontotemporalinę demenciją atitinkamai siekia 86 proc. ir 97,6 proc. (26). Patognominiai hipometabolizmo požymiai Lewy kūnelių demencijos atveju stebimi pakaušinėje smegenų skiltyje ir yra ypač išreikšti pirminėje regimojoje žievėje. Šio tyrimo jautrumas ir specifiškumas, diferencijuojant Alzheimerio demenciją nuo Lewy kūnelių demencijos atitinkamai siekia 90 proc. ir 80 proc. (27). Tiksli diferencinė diagnostika ypatingai svarbi svarstant apie Alzheimerio demencijos gydymą, nes pacientams, sergantiems frontotemporaline ar Lewy kūnelių demencija medikamentų skyrimas gali ženkliai pabloginti būklę ir sukelti daug nepageidaujamų poveikių.

Nors vis plačiau yra tiriamos 18F-FDG PET/KT diagnostinės galimybės nustatant Alzheimerio ligą ankstyvoje stadijoje ir didžioji dalis klinikinių tyrimų demonstruoja puikius rezultatus, vis dėlto svarbu atsižvelgti, kad tai yra brangus tyrimo metodas, reikalaujantis ne tik specialios įrangos ir radiofarmacinių preparatų, bet ir patyrusių branduolinės medicinos specialistų. Dėl šių priežasčių minėti tyrimai dažniausiai yra mažų imčių ir neatspindi visos populiacijos, todėl prieš teikiant tarptautines rekomendacijas ir formuluojant standartizuotus Alzheimerio demencijos diagnostinius kriterijus išlieka naujų didelių imčių ir geros kokybės klinikinių tyrimų poreikis.

### Amiloido pozitronų emisijos tomografija (a-PET)

Amiloido PET tyrimas paremtas radioaktyvių žymenų jungimusi prie Alzheimerio ligos metu smegenyse nusėdančių  $A\beta_{42}$  plokštelių. Šiam tyrimui naudojami fluoruoti amiloido žymenys – florbetapiras, florbetabenas, flutemetamolis arba anglimi žymėta Pittsburgh compound B (PIB) medžiaga. Sergant AD padidėjęs amiloido kaupimasis nustatomas naujojoje žievėje ir pažeidžia frontalinę, okcipitalinę ir temporalinę skiltis. Ligai progresuojant difuziškai pažeidžiamos likusios žievės sritys bei požievinės struktūros (28). Nors nėra nustatyta AD patognomiško  $A\beta_{42}$  nuosėdų susidarymo smegenyse vietų, tačiau pagal dažniausiai stebimus pakitimus diferenciacija tarp kitų demencijos sindromo priežasčių yra galima (Lentelė 2). Analizuojant pacientų, kuriems nebuvo atlikti nugaros smegenų skysčio AD žymenų tyrimai ir 18F-FDG PET, klinikinį Alzheimerio demencijos įtarimą teigiamas a-PET tyrimas patvirtino 98,8 proc atvejų. Atitinkamai,

kliniškai neįtariant AD neigiamas a-PET tyrimas diagnozę atmetė 100 proc. atvejų (29). Tiriant nežymų kognityvinių sutrikimų turinčius pacientus, šio tyrimo jautrumas siekė 93,5 proc., tačiau specifiškumas nebuvo aukštas (52,6 proc.) (24, 30, 31). Tokius rezultatus galimai lėmė tai, kad net ir normalių kognityvinių funkcijų pagyvenusio amžiaus žmonių smegenyse taip pat nustatomas padidėjęs amiloido kaupimasis – populiacinių tyrimų duomenimis a-PET tyrimo rezultatai būna teigiami 10 proc. atvejų 60-70 m. amžiaus žmonių grupėje, 25 proc. atvejų 70-80 metų amžiaus žmonių grupėje ir daugiau nei 50 proc. atvejų 80-90 metų amžiaus grupėje (22). Kadangi šie žmonės neturi jokių skundų ir jų kognityvinių testų rezultatai yra be nukrypimų, gali būti, kad nustatoma itin ankstyva preklinikinė Alzheimerio demencijos stadija. Visgi, kadangi šis tyrimo metodas yra naujas ir klinikinių tyrimų duomenų nėra daug, siekiant racionalios demencijų diagnostikos a-PET tyrimą rekomenduojama atlikti tik esant tikslioms indikacijoms, o ne rutiniškai.

**Lentelė 1. Pirmi klinikiniai Alzheimerio demencijos simptomai ir jų atsiradimo laikas (6).**

<i>Klinikinis simptomas</i>	<i>Pasireiškimo dažnis (kaip pirmo AD simptomo)</i>	<i>Atsiradimo laikas</i>
Atminties suprastėjimas	80%	38,5 MID
Depresija	9%	37,4 MID
Sutrikusi kalbos funkcija	4%	29,2 MID
Sutrikęs gebėjimas planuoti, mąstyti, priimti sprendimus	3%	36,8 MID
Dezorientacija	2%	29,1 MID
Asmenybės ir elgesio pokyčiai	1%	32,5 – 31,1 MID

MID – mėnesiai iki Alzheimerio ligos diagnozės

**Lentelė 2. Amiloido ir 18F-FDG PET tyrimų demencijų požymiai (25).**

Neurodegeneracinė liga	Amiloido PET požymiai	18F-FDG PET požymiai
Alzheimerio demencija	Difuzinis amiloido žymens kaupimasis žievėje, dominuojant frontolinei ir užpakalinei juostinei sritims.	Hipometabolizmo sritys temporoparietalinėje ir užpakalinėje juostinėje žievėje.
Frontotemporalinė demencija	Nežymus žymens kaupimasis.	Hipometabolizmo sritys kaktinėje ir parieto-temporalinėje žievėje.
Lewy kūnelių demencija	Heterogeniškas amiloido žymens kaupimasis, mažiau intensyvus nei AD atveju.	Hipometabolizmo sritys pakaušinėje, ypač pirminėje regimojoje, žievėje.
Kraujagyslinė demencija	Nežymus žymens kaupimasis.	Nėra tipinių pokyčių modelių.

AD – Alzheimerio demencija

### Apibendrinimas

Diagnozuojant Alzheimerio demenciją yra svarbūs klinikinių, morfologinių ir funkcinių tyrimų duomenys, todėl tikslus ankstyvos stadijos ligos nustatymas remiasi kompleksiniu paciento ištyrimu. Kadangi ši liga yra įvairialypė ir dažnai gali pasireikšti netipiniais požymiais, įvairiapusis ištyrimas leidžia įvertinti net menkiausius nukrypimus nuo normos ir diagnozavus Alzheimerio demenciją pradinėje ligos stadijoje skirti simptominių ir ligos progresavimą lėtinantį gydymą, kuris ženkliai pagerina pacientų gyvenimo kokybę.

### Literatūros sąrašas

1. Kaubrys G. Demencijos. Iš: Valmantas B., redaktorius. Klinikinė neurologija. Vilnius: Vaistų žinios; 2003. p459.
2. Mental health of older adults. Who.int. 2017. Interneto prieiga: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults> [žiūrėta 2019-05-06].
3. Sergamumas demencija ir Alzheimerio liga. Ligtumas demencija ir Alzheimerio liga. Valstybinis psichikos sveikatos centras. Interneto prieiga: <https://vpssc.lrv.lt/lt/statistika/psichikos-ligu-statistika> [žiūrėta 2019-05-06].
4. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and Vascular types. Biomed Red Int. 2014; 2014:908915.
5. Kane JPM, Surendranathan A, Bentley A, Barker SAH, Taylor JP, Thomas AJ et al. Clinical prevalence of Lewy Body dementia. Alzheimers Res Ther. 2018; 10(1):19.
6. Bature F, Guinn BA, Pang D, Pappas Y. Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. BMJ Open. 2017; 7(8):e015746.
7. Robert P, Ferris S, Gauthier S, Ihl R, Winblad B, Tennigkeit F. Review of Alzheimer's disease scales: is there a need for a new multi-domain scale for therapy evaluation in medical practice? Alzheimers Res Ther. 2010 Aug 26; 2(4):24.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975 Nov; 12(3):189-98.
9. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. JAMA. 2014 Dec 17; 312(23):2551-2561.
10. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care

- populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 13; 1:CD011145.
11. O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, Ivnik RJ, Graff-Radford NR, Petersen RC et al. Detecting Dementia with the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Highly Educated Individuals. *Arch Neurol*. 2008 Jul; 65(7):963-967.
  12. Carotenuto A, Rea R, Traini E, Ricci G, Fasanaro AM, Amenta F. Cognitive Assessment of Patients With Alzheimer's Disease by Telemedicine: Pilot Study. *JMIR Ment Health*. 2018 Apr-Jun; 5(2):e31.
  13. Pawlowski M, Meuth SG, Duning T. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease—From Brain Starch to Bench and Bedside. *Diagnostics (Basel)*. 2017 Sep; 7(3):42.
  14. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Ohrfelt A, Portelius E, Bjerke M et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016 Jun; 15(7):673-684.
  15. Niemantsverdriet E, Valckx S, Bjerke M, Engelborghs S. Alzheimer's disease CSF biomarkers: clinical indications and rational use. *Acta Neurol Belg*. 2017; 117(3):591-602.
  16. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Apr; 2(4):a006213.
  17. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH 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 May; 7(3):263-9.
  18. Wei M, Shi J, Ni J, Zhang X, Li T, Chen Z et al. A new age-related cutoff of medial temporal atrophy scale on MRI improving the diagnostic accuracy of neurodegeneration due to Alzheimer's disease in a Chinese population. *BMC Geriatr*. 2019; 19:59.
  19. Park M, Moon WJ. Structural MR Imaging in the Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Dementia: Current Imaging Approach and Future Perspectives. *Korean J Radiol*. 2016 Nov-Dec; 17(6):827-845.
  20. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Ant Rev Neurol*. 2010 Feb; 6(2):67-77.
  21. Vijayakumar A, Vijayakumar A. Comparison of Hippocampal Volume in Dementia Subtypes. *ISRN Radiol*. 2013; 2013:174524.
  22. Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Clin Nucl Med*. 2014 Oct; 39(10):e413-e426.
  23. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. <sup>18</sup>F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28; 1:CD010632.
  24. Arbizu J, Garcia-Ribas G, Carrio I, Garrastachu P, Martinez-Lage P, Molinuevo JL. Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015 Sept-Oct; 34(5):303-13.
  25. Rice L, Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease-A systematic review. *Eur J Radiol*. 2017 Sep; 94:16-24.
  26. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2007 Oct; 130(Pt10):2616-35.
  27. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol*. 2001 Sep; 50(3):358-65.
  28. Silverman D, editor. *PET in the Evaluation of Alzheimer's Disease and Related Disorders*. New York: Springer; 2009.
  29. Fantoni ER, Chalkidou A, O'Brien JT, Farrar G, Hammers A. A Systematic Review and Aggregated Analysis on the Impact of Amyloid PET Brain Imaging on



- the Diagnosis, Diagnostic Confidence, and Management of Patients being Evaluated for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018; 63(2): 783-796.
30. Martinez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 22; 11:CD012884.
31. Martinez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Bonfill Cosp X, Flicker L. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 22; 11:CD012216.