

# Alcheimera slimības diagnostikas izaicinājumi klīniskajā praksē

**Zanda Priede, Sintija Strautmane**

Rīgas Stradiņa universitāte

Alcheimera slimība ir visbiežāk sastopamā demences forma, kas kopā ar citām demencēm ir septītais galvenais nāves cēlonis pasaulē. Tā ir hroniska, neurodeģeneratīva saslimšana, kas parasti sākas pēc 65 gadu vecuma. Tai nav patognomu simptomu, turklāt slimība attīstās lēni, vairāku gadu garumā. Visbiežāk sākotnēji rodas atmiņas traucējumi, parādās grūtības izteikties, traucēta vizuāli telpiskā izjūta, mainās cilvēka uzvedība un personība, līdz saslimušais kļūst pilnībā aprūpējams. Diagnostika ir izaicinoša, tomēr, attīstoties mūsdienu tehnoloģijām, ir cerības slimību diagnosticēt iespējami agrīnā stadijā, lai nodrošinātu pacientam optimālu dzīves kvalitāti.

**Atslēgvārdi:** Alcheimera slimība, neurodeģeneratīva saslimšana, atmiņa, uzvedība

## Ievads

Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem zināms, ka globāli populācijas dzīvildze ir pagarinājusies par vairāk nekā sešiem gadiem. Zināms, ka vidējā populācijas dzīvildze pasaulē 2000. gadā bija 66,8 gadi, savukārt 2019. gadā sasniedza 73,4 gadus. Taču būtiska nozīme ir arī dzīves kvalitātei un veselības stāvoklim. Dzīvildze ar labu veselības stāvokli un optimālu dzīves kvalitāti ir pieaugusi par aptuveni 8%, t. i., no 58,3 gadiem 2000. gadā līdz 63,7 gadiem 2019. gadā. Šie dati ir drīzāk saistāmi ar mirstības samazināšanos, nevis ar mazāku skaitu gadu, kas pavadīti, dzīvojot ar invaliditāti. Tas nozīmē, ka dzīvildzes pieaugums cilvēkiem ar labu veselības stāvokli (5,4 gadi) tomēr atpaliek no kopējā dzīvildzes pieauguma (6,6 gadi) [1].

Globālās populācijas vecuma demogrāfijas izmaiņas un paredzamais ar vecumu saistīto slimību pieaugums norāda uz nopietnu sabiedrības veselības problēmu. Gados vecākā populācijā ir biežāk sastopama multimorbiditāte, kas ietver, piemēram, arteriālo hipertensiju, aterosklerozi, cukura diabētu, sirdsdarbības ritma traucējumus, sirds mazspēju, plaušu slimības, trombozes, cerebrālus infarktus, onkoloģiskas slimības un citas, arī demenci [2].

Saskaņā ar Eiropas Neuroloģisko biedrību federācijas (*European Federation of Neurological Associations*) 2012. gadā publicētajām vadlīnijām, kas sekmē ar demenci

saistīto slimību diagnosticēšanu un vadīšanu, demence tiek definēta kā galvas smadzeņu darbības traucējumi, kas izraisa pastāvīgus un daudzpusīgus kognitīvo funkciju traucējumus, tai skaitā atmiņas, valodas, vizuāli telpiskās izjūtas, dažādu prasmju, cēloņsakarību izpratnes un spriešanas spēju traucējumus. Minētās kognitīvās izmaiņas kulminē ar dažādas intensitātes personības un uzvedības izmaiņām, negatīvi ietekmējot indivīdu viņa ikdienas aktivitātēs, ierobežojot tās salīdzinājumā ar iepriekšējo dzīves periodu. Līdz ar to demences simptomu agrīnai atpazīšanai ir ļoti būtiska nozīme, lai aizkavētu demences attīstību un koriģētu slimības norisi, kas realizētos pēc iespējas optimālā dzīves kvalitātē [3].

Šobrīd zināms, ka demence skar 5,4% cilvēku vecumā virs 65 gadiem, turklāt tās prevalence līdz ar vecumu pieaug, sasniedzot 20–25%, bet 85 gadu vecumā tā palielinās vēl vairāk [4, 5]. Alzheimeras slimība un citas demences ir biežākais invaliditātes iemesls vēlākā dzīves posmā, un šobrīd demence ir septītais galvenais nāves cēlonis [6, 7]. Saskaņā ar statistikas datiem par Alzheimeras slimības izplatību patlaban pasaulē apmēram 50 miljoniem cilvēku ir šī slimība vai ar to saistīta demence, bet pierādīta un diagnosticēta tā ir tikai ceturtajai daļai saslimušo [6]. Alzheimeras slimība šobrīd biežāk ir sastopama Rietumeiropā, un sagaidāms, ka 2030. gadā demence attīstīsies 14 miljoniem Eiropas iedzīvotāju [3].

Neirodeģeneratīvas slimības tiek definētas kā heterogēnu slimību grupa, kurām ir raksturīgi progresējoši centrālās nervu sistēmas bojājumi. To izcelsme var būt saistīta ne tikai ar iedzimtību, bet arī ar sporādiskiem gadījumiem, kas attīstās, kad nervu sistēmas šūnās jeb neironos rodas strukturālas izmaiņas, kas rezultējas ar patoloģisku šūnas funkciju vai pat ar šūnas bojāeju. Notiek abnormālu olbaltumvielu jeb proteīnu izgulsnēšanās, ierosinot neironu bojāejas mehānismu.

## 1. Alzheimeras slimības definīcija

Kā noskaidrots iepriekš, demence ir vispārīgs apzīmējums pastāvīgiem un daudzpusīgiem kognitīviem traucējumiem, kas ietver sevī Alzheimeras slimību, vaskulāro demenci, Levī ķermenīšu demenci, kā arī frontotemporālo demenci. Līdz ar to šis termins ir nespecifisks [3].

Savukārt Alzheimeras slimība tiek definēta kā hroniska neirodeģeneratīva slimība, kuras raksturīgā histoloģiskā aina ietver divas tipiskās atradnes:

- 1) ekstracelulārus beta amiloīda proteīna agregātus, kas rada iekaisuma reakciju, progresējošu nervu šūnu jeb neironu un to sinapšu oksidatīvo bojājumu, kam seko neironu bojāeja, kas pakāpeniski noved pie smadzeņu atrofijas;
- 2) intraneironālas fosforilēta tau proteīna plātnītes, kuru struktūra ir izmainīta, un, šīm plātnītēm saistoties ar citiem tau proteīniem, tiek bojāta šūnas transporta sistēma, radot starpneironu signālu pārvades traucējumus un neironu neizbēgamu bojāeju [8, 9, 10].

Neraugoties uz šīm divām tipiskajām histoloģiskajām atradnēm, pacientiem ar Alzheimeru slimību ir raksturīgs arī selektīvs neironu un to savstarpējo savienojumu jeb sinapšu zudums, paaugstināts astrocītu (glijas šūnu) daudzums un aktivitāte, acetilholīna deficīts, kā arī līmbiskās sistēmas struktūru darbības traucējumi jeb disfunkcija vai pat atrofija [11, 12].

Alzheimeru slimniekiem attīstās kognitīvs deficīts, tāpēc ir grūtības veikt pat visvienkāršākos ikdienas darbus; viņi kļūst pilnībā aprūpējami un kopjami, kas rada slogu aprūpētājiem un būtiski palielina veselības aprūpes izdevumus. Šī slimība izraisa indivīda priekšlaicīgu nāvi – prognozētā dzīvildze ir vidēji desmit gadi kopš diagnozes noteikšanas brīža [11].

Alzheimeru slimība ir visbiežāk sastopamā demences forma, kas pati par sevi vai kopā ar citiem kognitīvajiem traucējumiem veido līdz pat 75% mēreno kognitīvo traucējumu kopuma [10]. Slimība parasti sākas pēc 65 gadu vecuma, turklāt tās incidence dubultojas ik pēc pieciem gadiem, un tā nav saistāma ar normālu novecošanu [10, 11]. Tomēr vecums ir primārais un galvenais riska faktors Alzheimeru slimības attīstībai. Interesanti, ka arī dzimumam ir nozīme Alzheimeru slimības attīstībā – sievietēm risks saslimt ir augstāks nekā vīriešiem hormonālo atšķirību dēļ, saistībā ar citādu saskarsmi ar vides aģentiem dzīves laikā, kā arī atšķirīga izglītības ilguma dēļ. Tomēr tie nav galvenie riska faktori. Ne mazāk būtiska ir pozitīva ģimenes anamnēze pirmās pakāpes radniekiem, 21. hromosomas trisomija (Dauna sindroms), arī specifiskas mutācijas 14. un 1. hromosomā, zems izglītības līmenis, zemi sasniegumi izglītībā un karjerā, sociālā izolācija, nepietiekamas fiziskās aktivitātes, ilgstošs psihoemocionālais stress, cukura diabēts un glikozes tolerances traucējumi, kā arī mazs galvas apmērs un smadzeņu tilpums; presenilīna mutācija un izmainīts APP gēns, apoliproteīna E-e4 alēle, galvas trauma. Kā iespējamie riska faktori tiek minēta arī dzīvesveida ietekme, piemēram, smēķēšana, pārmērīga alkohola un citu apreibinošu vielu lietošana; saskarsme ar rūpniecības šķīdinātājiem un pesticīdiem, kā arī elektromagnētiskā lauka iedarbība; lielāks mātes vecums, cilvēkam piedzimstot; cerebrālo un kardiovaskulāro slimību un vairogdziedzera disfunkcija [11].

## 2. Alzheimeru slimības klīniskās ainas “hameleoni”

Kā norādīts iepriekš, vecums ir galvenais riska faktors Alzheimeru slimības attīstībā. Diemžēl tai nav patognomisku klīnisko simptomu, t. i., nav tādu simptomu, kas specifiski liecinātu par Alzheimeru slimību. Līdzīgi kā citu demences formu gadījumā, arī Alzheimeru slimības sākums ir lēns, nespecifisks un reizēm pat nerada aizdomas par saslimšanu.

Sākotnēji patoloģiski tiek skarta smadzeņu mediālā temporālā garoza un asociatīvie lauki. Pēc tam process izplatās uz pieres (frontālo) un paura (parietālo) garozu. Līdz ar to attīstās īslaicīgi atmiņas traucējumi (iesaistītā smadzeņu

struktūra ir hipokamps), bet atmiņas traucējumu un afāzijas dēļ (iesaistītā smadzeņu struktūra ir pre-Silvijas rievās rajons) – orientēšanās traucējumi, vizuāli tel-piskā disfunkcija (iesaistītā smadzeņu struktūra ir paura daivas garoza) un izpild-funkcijas deficīts (iesaistītā smadzeņu struktūra ir pieres daivas garoza) [13].

Tātad Alcheimera slimība sākas ar atmiņas traucējumiem. Cilvēks sāk aiz-mirst nesen apgūtu informāciju vai notikumus. Domājams, ka šādas izpausmes ir bijušas visiem cilvēkiem, neraugoties uz vecumu, tādēļ ne vienmēr ir nepieciešama papildu izmeklēšana. Tomēr, ja atmiņas pasliktināšanās (ātra aizmirstāšana, iepriekš uzdoto jautājumu un vai teiktā atkārtošana, priekšmetu pazaudēšana, neuzma-nība, priekšmetu novietošana neatbilstošās vietās) acīmredzami progresē un cil-vēks arvien biežāk aizmirst notikušo, jāsāk aizdomāties [11, 14].

Saistībā ar atmiņas traucējumiem parādās arī grūtības izteikties. Cilvēks sāk teikumus piemeklēt vārdus, veido pauzes; viņš var aizvietot vēlamo vārdu ar nepareizu vārdu vai arī sarežģītāku vārdu ar vienkāršāku vārdu. Nereti sarunā citi ģimenes locekļi paši automātiski aizvieto iztrūkstošos vārdus. Lidzīga simptomā-tika var būt arī citām nopietnām slimībām, piemēram, cerebrālajam infarktā, kas skar galvas smadzeņu kreisās puslodes Broka zonu, kura ir tieši atbildīga par normālu valodas funkcijas nodrošināšanu [11, 14].

Cilvēkam tiek traucēta arī vizuāli telpiskā izjūta, piemēram, viņš var apjukt agrāk zināmās un drošās vietās, pat apmaldīties tajās; var rasties grūtības iegaumēt jaunu maršrutu. Arī šajā ziņā pastāv diferenciāldiagnoze starp išēmisku galvas smadzeņu bojājumu mugurējā apasiņošanas teritorijā. Kad tiek skarta pieres dai-vas garoza, Alcheimera slimniekiem disfunkcija parādās arī tur [11, 14].

Slimībai progresējot, arvien biežāki kļūst uzvedības traucējumi – cilvēks var būt emocionāli labils, raudulīgs, kļūt ātri aizkaitināms vai pat agresīvs; viņš var būt negatīvi noskaņots un nekritisks, nespējīgs adekvāti reaģēt dažādās situācijās un pieņemt pareizus lēmumus, viņam var rasties grūtības veikt ikdienišķus pienāku-mus. Tātad var parādīties arī personības izmaiņas. Saslimušais var kļūt apātisks, viņam var būt depresija, trauksme, uzbudinājums, var būt murgu vīzijas, piemē-ram, ka mājās atrodas sveši cilvēki u. tml. Šādā situācijā Alcheimera slimība būtu jādiferencē no psihiatriskajām slimībām, piemēram, no šizofrēnijas, bipolāriem traucējumiem, depresijas ar mānijas epizodēm u. c. Šajā gadījumā palīdz diferenc-iāldiagnoze, nošķirot psihiatriskas slimības no cerebrovaskulārām norisēm galvas smadzenēs, piemēram, saistībā ar talāma apasiņošanas traucējumiem. Limbiskās sistēmas struktūru atrofija vai disfunkcija mazina slimnieka spējas tikt galā ar savām emocijām, arī ar bailēm un trauksmi. Rezultātā slimniekam ir paaugstināts stress un pastiprināti izdalās stresa hormons kortizols; tā līmenim paaugstinoties, var veidoties hipokampa atrofija [11, 14].

Cilvēki, kuriem diagnosticēta Alcheimera slimība, turpina pakāpeniski zaudēt funkcionēšanas spējas, līdz kļūst pilnībā aprūpējami diennakts režīmā, parasti ilg-termiņa aprūpes iestādēs [11]. Šajā stadijā viņiem ir radušās arī nopietnas pašaprū-pes grūtības (grūtības ēst, vannoties, izmantot labierīcības u. c.), grūtības izmantot

ikdienas priekšmetus (veikt mājas darbus, gatavot ēst, lietot telefonu utt.). Apziņoties, ka šajā gadījumā saslimušie paši pret sevi nav kritiski un vairs nespēj kritiski vērtēt savu rīcību, ir ļoti būtiski laikus veidot un panākt savstarpēju uzticēšanos ar pacienta piederīgajiem un apkopot detalizētus anamnēzes datus par pacientu [11].

Nedaudziem Alcheimera slimniekiem var būt arī atipiska jeb neparasta klīniskā aina, proti, viņiem nav novērojama progresējoša amnestiskā demence. Tad Alcheimera slimības diagnostika ir vēl lielāks izaicinājums. Šādiem pacientiem neiropatoloģiskajos izmeklējumos tiek novērota atipiska neuroanatomija un pirmām kārtām neurofibrilārais tiklojums, kam ir saistība ar visvairāk izteikto klīnisko ainu. Ir secināts, ka šādas pārmaiņas biežāk tiek novērotas agrīna vecuma Alcheimera slimniekiem (personām, kas ir jaunākas par 65 gadiem), un šāds fakts ir aktuālo diskusiju objekts [15, 16].

Cilvēkiem ar atipisku Alcheimera slimības klīnisko ainu pirmie simptomi var būt saistīti ar redzes pasliktināšanos, ko sauc par mugurējās kortikālās atrofijas sindromu. Vispirms šie cilvēki nereti vēršas pie oftalmologa, piemēram, ar sūdzībām par telpiskās uztveres traucējumiem, simultānagnoziju, okulomotoru apraksiju, homonīmiem redzes lauka traucējumiem, aperceptīvu prozopagnoziju, labās un kreisās puses jaukšanu, grūtībām veikt bimanuālus uzdevumus, kā apgērbšanos u. c., toties atmiņas un runas traucējumi viņiem nav izteikti [17].

Savukārt primārā progresējošā afāzija ir attiecināma uz klīniski un patofizioloģiski heterogēnu neurodeģeneratīvu slimību grupu, kurām ir raksturīgi progresējoši valodas traucējumi ar relatīvi saglabātu atmiņu un citām kognitīvajām funkcijām. Šis ir viens no atpiskiem Alcheimera slimības klīniskajiem variantiem [18].

Daļai Alcheimera slimnieku viens no pirmajiem simptomiem ir izpildfunkciju traucējums, kas pamatā ir saistīts ar smadzeņu pieres daivas bojājumu. Šajā gadījumā notiek smadzeņu garozas atrofija pieres un deniņu daivu apvidū. Šiem pacientiem, salīdzinot ar tiem, kuriem tipiska Alcheimera slimības klīniskā aina prevalē ar atmiņas traucējumiem, tiek novērota arī straujāka slimības progresija [19].

Alcheimera slimība var izpausties savienojumā ar citiem procesiem, piemēram, ar vaskulāriem bojājumiem, tai skaitā ar vaskulāro demenci, Levī ķermenīšu demenci, kā arī ar Pārkinsona slimību. Šādas kombinācijas var ietekmēt pacienta klīnisko ainu un radīt vēl lielākus diagnostikas un ārstēšanas izaicinājumus pat pieredzējušiem speciālistiem, tomēr, pēc nozares literatūras datiem, visbiežāk Alcheimera slimība kombinējas ar vaskulāro demenci [20].

### 3. Diagnostiskie izaicinājumi Alcheimera slimības gadījumā

Par Alcheimera slimību būtu jāaizdomājas tad, ja runa ir par gados vecāku cilvēku, kuram ir novēroti pakāpeniski progresējoši atmiņas traucējumi, kā arī traucējumu izpausmes vismaz vienā citā kognitīvajā domēnā, kas negatīvi ietekmē viņa ikdienas dzīvi.

Kā jebkuras citas saslimšanas gadījumā, arī Alcheimera slimības gadījumā pirmais solis ir rūpīga anamnēzes datu apkopošana par pacientu. Zināšanas par cilvēka fizisko un mentālo spēju zudumu, kā arī par viņa grūtībām ikdienas dzīvē ir viens no ceļiem, kā pēc iespējas ātrāk noskaidrot, vai un cik labi ir saglabājušās cilvēka (neatkarīgās) funkcionēšanas spējas [11, 12]. Visbiežāk šādi anamnēzes dati tiek ievākti, intervējot pacienta ģimenes locekļus.

Sākotnējais rīks, ko lietot tiešā saziņā ar pacientu, ir Monreālas kognitīvo traucējumu novērtēšanas skala (*MoCA*; norma: vismaz 26 punkti no 30). Šis tests ir ātrs, īss un vienkāršs, turklāt, salīdzinot ar citiem testiem, piemēram, ar mentālā stāvokļa izvērtēšanas minitestu (*Mini-mental State Examination*), tam ir augstāka sensitivitāte izpildfunkciju un valodas traucējumu noteikšanā. Tomēr jāņem vērā, ka demences, arī Alcheimera slimības, diagnozi nevar balstīt tikai uz minēto skalu vērtējumu. Daudz lielāka nozīme ir detalizēti apkopotiem anamnēzes datiem par pacientu [21].

Ir papildus izstrādāti vairāki diferenciālās diagnostikas kritēriji, kas tiek lietoti Alcheimera slimības gadījumā. Visbiežāk šim nolūkam izmanto divus avotus: Mentālo slimību diagnostikas un statistikas rokasgrāmatu (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) un Nacionālā Novecošanās institūta – Alcheimera asociācijas (*The National Institute on Aging – Alzheimer's Association*) kritērijus.

Izvērtējot pacientu ar demenci un kognitīvajiem traucējumiem slimības dinamiku, noderīga var būt arī neiropsiholoģiskā testēšana. Šie testi palīdz noteikt pacienta izejas stāvokli, lai sekotu klīniskajai ainai un pacienta ikdienas funkcionēšanai turpmāk un lai palīdzētu diferencēt neurodeģeneratīvās demences dažādās formas atšķirībā no citiem kognitīvajiem traucējumiem. Tos izmanto, lai noskaidrotu pacienta reālo funkcionēšanas līmeni, lai sniegtu atbilstošas rekomendācijas, piemēram, vērtējot spēju vadīt transporta līdzekli, pieņemt finansiālus lēmumus u. tml., kā arī lai noskaidrotu pacienta kompensējošos mehānismus.

Ja pastāv aizdomas, ka pacientam ir Alcheimera slimība, papildus jāveic attēldiagnostiskie izmeklējumi, vispirms galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklējums (MR). Šim izmeklējumam ir būtiska nozīme arī diferenciāldiagnozē, kas ļauj izslēgt citas slimības, tai skaitā cerebrovaskulārās slimības un tādas strukturālas izmaiņas galvas smadzenēs kā, piemēram, hronisko subdurālo hematomu, galvas smadzeņu audzēju, normāla spiediena hidrocefāliju, reģionālu galvas smadzeņu atrofiju, arī frontotemporālu demenci un citas neurodeģeneratīvās slimības [22].

MR izmeklējumā iespējams noskaidrot strukturālas izmaiņas Alcheimera slimnieku galvas smadzenēs, piemēram, gan ģeneralizētu, gan fokālu atrofiju, kā arī smadzeņu baltās vielas bojājumus, tomēr kopumā šīs izmaiņas ir nespecifiskas. Visraksturīgākā fokālā atrade Alcheimera slimniekiem ir samazināts hipotalāma tilpums un deniņu daivu mediālās daļas atrofija [23]. Hipotalāma tilpuma samazināšanās arī ir normāla novecošanās pazīme, tāpēc šajā gadījumā diagnostikā ir nepieciešams iekļaut specifiskos vecuma kritērijus. Būtiska nozīme ir

MR izmeklējuma atrades korelācijai ar pacienta klīnisko ainu. Atsevišķi pētījumi norāda, ka MR atrade var būt noderīga, prognozējot Alzheimerera slimnieku funkcionālā stāvokļa pasliktināšanos. Hipokampa volumetrija, izmantojot vecumam atbilstoši koriģētās normas, var būt palīgīdzeklis, lai prognozētu viegla kognitīvā deficīta progresiju demencē, tomēr šobrīd šie rīki netiek plaši lietoti un iegūtie rezultāti vēl nav validēti ikdienas klīniskajā praksē [24].

Funkcionālā galvas smadzeņu attēldiagnostika ar 18-F fluorodeoksiglikozes pozitronu emisijas tomogrāfiju (FDG-PET) vai viena protona emisijas datortomogrāfiju (SPECT) demonstrē dažādus Alzheimerera slimnieku smadzeņu apvidus ar hipometabolismu (PET) un hipoperfūziju (SPECT). Šie apvidi ietver hipokampu, paura mediālās un laterālās daļas, kā arī deniņu mugurējās daļas garozu [25]. Būtiski ir pieminēt, ka FDG-PET var būt visnoderīgākais izmeklējums, lai Alzheimerera slimību diferencētu no frontotemporālas demences tādiem pacientiem, kuriem ir atipiska klīniskā aina, kā arī lai neirodeģeneratīvus stāvokļus nodalītu, piemēram, no depresijas. FDG-PET un SPECT ir vienīgās neiroradioloģiskās izmeklēšanas metodes, kuras patlaban pasaulē ir diezgan plaši pieejamas ikdienas klīniskajā darbā.

Papildus ir iespējama attēldiagnostika, veicot amiloīda pozitrona emisijas tomogrāfiju (PET) – mērot amiloīda daudzumu galvas smadzenēs. Izmeklējums tiek veikts, lai mērķtiecīgi konstatētu Alzheimerera slimību un nošķirtu to no citiem demences cēloņiem [26]. Patlaban ir iespējams veikt amiloīda PET attēldiagnostiku, tādēļ aktīvi tiek veikti pētījumi, meklējot Alzheimerera slimības tau proteīnopātībai atbilstošus marķierus, kas ļautu veikt arī tau PET attēldiagnostiku [27].

Alzheimerera slimības diagnostikas novitāte ir biomarķieri. Nozares literatūrā ir minēts, ka šobrīd ir pieejami daži plaši pētīti biomarķieri Alzheimerera slimnieku molekulārajai un deģeneratīvajai izsekošanai, kas var būt atbalstoši slimības diagnostikā, bet vēl nav pilnībā rekomendēti ikdienas klīniskajā diagnostikas praksē. Biomarķieru noteikšana palīdz iegūt papildu apstiprinājumu, diagnosticējot Alzheimerera slimību, turklāt rezultāti var būt noderīgi dažādās citās situācijās, piemēram, ja pacientam ir agrīnas norises demence vai atipiska Alzheimerera slimības klīniskā aina, kurā diferenciāldiagnoze iekļauj arī citus ne-amiloīda neirodeģeneratīvos traucējumus, piemēram, frontotemporālo demenci [28].

Potenciālie biomarķieri ir saistīti ar patoloģisko proteīnu uzkrāšanos noteiktos galvas smadzeņu apvidos, tādēļ, testējot demences slimniekus, kuri ir jaunāki par 66 gadiem, ieteicams izmantot vairākus marķierus, visbiežāk beta amiloīdu. Uz Alzheimerera slimību norāda zems beta amiloīda-42 līmenis cerebrospīnālajā šķidrumā jeb likvorā un paaugstināts amiloīda proteīna līmenis PET izmeklējuma attēlos. Potenciālie biomarķieri ietver arī neirodeģenerācijas marķierus – palielinātu kopējā vai fosforilētā tau proteīna līmeni cerebrospīnālajā šķidrumā jeb likvorā, kas norāda uz Alzheimerera slimību. PET izmeklējumā tiek konstatēts samazināts fluorodeoksiglikozes metabolisms deniņu (temporālajā) un paura (parietālajā) daivas garozā; MR izmeklējuma attēlos ir redzama deniņu mediālās, bazālās un laterālās daivas, kā arī paura daivas mediālās daļas garozas atrofija. Neatkarīgi, vai

klīniskie kritēriji norāda uz varbūtēju Alcheimera slimību vai ne: ja abi marķieri (beta amiloīds un neurodeģenerācijas marķieri) ir negatīvi, tad ir maza varbūtība, ka demence ir saistīta ar Alcheimera slimības patoloģiju [9, 14, 29].

Kopumā topogrāfiskie biomarķieri ir mazāk specifiski nekā molekulārie biomarķieri, tomēr tiem ir labāka korelācija ar pacienta klīnisko ainu. Mūsdienās turpinās aktīvi pētījumi ar biomarķieriem, cenšoties tos iekļaut Alcheimera slimības definīcijā ar mērķi nodrošināt ne tikai klīniskajā ainā balstītu diagnozi, bet arī bioloģiski pamatot Alcheimera slimības diagnozi. Neurodeģenerācijas marķieri sniedz arī informāciju par slimības pakāpi. Šobrīd vēl nav pierādīta plazmas biomarķieru nozīme klīniskajā praksē, tādēļ šajā jomā ir nepieciešams veikt papildu izpēti [30].

Kaut gan patlaban aktīvi norisinās pētījumi, vēl aizvien trūkst optimizētu biomarķieru. Tas ierobežo slimības diagnostiku, slimības progresijas un terapijas izvērtēšanu. Ar validētiem, mazinvažīviem biomarķieriem varētu ātrāk atklāt demences iemeslus un līdz ar to uzsākt agrīnu un atbilstošu demences slimnieku terapiju. Tā rastos iespēja izvairīties no neurodeģeneratīvo slimību ārstēšanas ar vieniem un tiem pašiem medikamentiem, kas, loģiski, nesniedz būtisku stāvokļa uzlabojumu. Biomarķieru plašāka izmantošana pavērtu iespēju tik ļoti nepieciešamajai personalizētajai medicīnai [31, 32].

Jāpiemin, ka parastajās rutīnas asins analizēs neparādās indikācijas, kas būtu raksturīgas tieši Alcheimera slimībai, tādēļ tām nav tik lielas nozīmes diagnostikā. Pastāv arī iespēja veikt ģenētisko testēšanu, taču parasti to nerekomendē rutīnas izvērtēšanai pacientiem ar Alcheimera slimību. Ir iespējams noteikt specifiskas mutācijas 21., 14. un 1. hromosomā cilvēkiem, kam ir aizdomas par ģimenē mantotu agrīnu Alcheimera slimības formu, kuru pārmanto autosomāli dominanti. Zināms, ka aptuveni 50% gadījumu cēlonis ir mutācijas APP, PSEN1 un PSEN2 gēnos [9]. Ģenētisko testēšanu neiesaka, ja ģimenē ir asimptomātiski ģimenes locekļi, un arī tad ne, ja pacientu iepriekš nav konsultējis ģenētiķis [30].

## Secinājumi

Alcheimera slimība ir visbiežāk sastopamā demences forma, kas pati par sevi un/vai kopā ar citiem kognitīvajiem traucējumiem rada nopietnu slogu sabiedrībai. Ņemot vērā tehnoloģiju attīstību, mūsdienās ir iespējams diagnosticēt Alcheimera slimību arvien agrākā stadijā, tomēr joprojām daudzos gadījumos tā paliek nepamanīta, turklāt diagnoze tiek apstiprināta tikai ceturtajai daļai indivīdu, kuri vērsušies pie ārsta. Šajā rakstā tika uzsvērts ne vien Alcheimera slimības milzīgais sociāli ekonomiskais slogs, bet arī atspoguļota slimības “hameleona tipa” klīniskās ainas variabilitāte un ieskicēti slimības diagnostikas izaicinājumi ikdienas klīniskajā praksē. Vienlaikus izteikta cerība ar skatu nākotnē un norādīts uz iespējām, kas ļautu diagnosticēt slimību pēc iespējas agrīnā stadijā, lai nodrošinātu cilvēkam optimālu dzīves kvalitāti un iespējami ilgāku laimīgu mūžu.



## LITERATŪRA

- [1] Vats P. P. Assessment of knowledge level of rural people of Uttarakhand regarding UHC (Universal health care) services. *TPI International Journal*. 2022; 11 (3): 739–743. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-life-expectancy-and-healthy-life-expectancy#:~:text=Globally%2C%20life%20expectancy%20has%20increased,reduced%20years%20lived%20with%20disability>
- [2] Lippi G., Wong J., Henry B. M. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2020, Apr 30; 130 (4): 304–309. DOI: 10.20452/pamw.15272
- [3] Sorbi S., Hort J., Erkinjuntti T., Fladby T., Gainotti G., Gurvit H., Nacmias B., Pasquier F., Popescu B. O., Rektorová I., Religa D. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European Journal of Neurology*. 2012, Sep; 19 (9): 1159–1179. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03784.x
- [4] Hort J. O., O'Brien J. T., Gainotti G., Pirttila T., Popescu B. O., Rektorová I., Sorbi S., Scheltens P. EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 2010, Oct; 17 (10): 1236–1248. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x
- [5] Rizzi L., Rosset I., Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *BioMed Research International*. 2014, Oct; 2014: 908915. DOI: 10.1155/2014/908915
- [6] Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2019, Mar; 15 (3): 321–387. <https://www.alzheimers.net/alzheimers-statistics>
- [7] Wortmann M. Dementia: A global health priority-highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2012, Oct; 4 (5): 1–3. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. DOI: 10.1186/alzrt143
- [8] Dharmarajan T. S., Gunturu S. G. Alzheimer's disease: a healthcare burden of epidemic proportion. *American Health & Drug Benefits*. 2009, Jan; 2 (1): 39.
- [9] Budson A. E., Solomon P. R. Alzheimer's Disease Dementia and Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. In: Budson A. E., Solomon P. R. *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia. A Practical Guide for Clinicians*. 2nd Edition, Chapter 4. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Elsevier, 2016: 47–68.
- [10] Lakhan S. E., Chawla J. Alzheimer Disease. *Medscape Medical News*. 2016, Aug 16. <https://emedicine.medscape.com/article/1134817-overview?form=fpf>
- [11] Fiest K. M., Roberts J. I., Maxwell C. J., Hogan D. B., Smith E. E., Frolkis A., Cohen A., Kirk A., Pearson D., Pringsheim T., Venegas-Torres A. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016, Apr; 43 (Suppl 1): S51–82. DOI: 10.1017/cjn.2016.36
- [12] Breitve M. H., Hynninen M. J., Brønnick K., Chwiczczuk L. J., Auestad B. H., Aarsland D., Rongve A. A longitudinal study of anxiety and cognitive decline in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2016, Dec; 8 (1): 1–6. DOI: 10.1186/s13195-016-0171-4

- [13] Park K. W., Kim H. S., Cheon S. M., Cha J. K., Kim S. H., Kim J. W. Dementia with Lewy Bodies versus Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia: A Comparison of Cognitive Profiles. *Journal of Clinical Neurology*. 2011, Mar; 7 (1): 19–24. DOI: 10.3988/jcn.2011.7.1.19
- [14] Budson A. E., Solomon P. R. Evaluating the Patient with Memory Loss or Dementia. In: Budson A. E., Solomon P. R. *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia. A Practical Guide for Clinicians*. 2nd Edition, Chapter 2. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Elsevier, 2016: 5–37.
- [15] Galton C. J., Patterson K., Xuereb J. H., Hodges J. R. Atypical and Typical Presentations of Alzheimer's Disease: A Clinical, Neuropsychological, Neuroimaging and Pathological Study of 13 Cases. *Brain*. 2000, Mar; 123 (3): 484–498. DOI: 10.1093/brain/123.3.484
- [16] Alladi S., Xuereb J., Bak T., Nestor P., Knibb J., Patterson K., Hodges J. R. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*. 2007, Oct 1; 130 (10): 2636–2645. DOI: 10.1093/brain/awm213
- [17] Crutch S. J., Schott J. M., Rabinovici G. D., Murray M., Snowden J. S., Van Der Flier W. M., Dickerson B. C., Vandenberghe R., Ahmed S., Bak T. H., Boeve B. F. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimer's & Dementia*. 2017, Aug; 13 (8): 870–884. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.01.014
- [18] Josephs K. A., Whitwell J. L., Duffy J. R., Vanvoorst W. A., Strand E. A., Hu W. T., Boeve B. F., Graff-Radford N. R., Parisi J. E., Knopman D. S., Dickson D. W. Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTL D pathology. *Neurology*. 2008, Jan 1; 70 (1): 25–34. DOI: 10.1212/01.wnl.0000287073.12737.35
- [19] Blennerhassett R., Lillo P., Halliday G. M., Hodges J. R., Kril J. J. Distribution of pathology in frontal variant Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014, Jan 1; 39 (1): 63–70. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30029-1
- [20] Arvanitakis Z., Capuano A. W., Leurgans S. E., Bennett D. A., Schneider J. A. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*. 2016, Aug 1; 15 (9): 934–943. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30029-1
- [21] Rossetti H. C., Lacritz L. H., Cullum C. M., Weiner M. F. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*. 2011, Sep 27; 77 (13): 1272–1275. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318230208a
- [22] Knopman D. S., DeKosky S. T., Cummings J. L., Chui H., Corey-Bloom J., Relkin N., Small G. W., Miller B., Stevens J. C. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001, May 8; 56 (9): 1143–1153. DOI: 10.1212/wnl.56.9.1143
- [23] Whitwell J. L., Dickson D. W., Murray M. E., Weigand S. D., Tosakulwong N., Senjem M. L., Knopman D. S., Boeve B. F., Parisi J. E., Petersen R. C., Jack Jr. C. R. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *The Lancet Neurology*. 2012, Oct 1; 11 (10): 868–877. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70200-4

- [24] McEvoy L. K., Holland D., Hagler Jr. D. J., Fennema-Notestine C., Brewer J. B., Dale A. M. Mild cognitive impairment: baseline and longitudinal structural MR imaging measures improve predictive prognosis. *Radiology*. 2011, Jun; 259 (3): 834. DOI: 10.1148/radiol.11101975
- [25] Hu W. T., Wang Z., Lee V. Y., Trojanowski J. Q., Detre J. A., Grossman M. Distinct cerebral perfusion patterns in FTLD and AD. *Neurology*. 2010, Sep 7; 75 (10): 881–888. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f11e35
- [26] Rabinovici G. D., Rosen H. J., Alkalay A., Kornak J., Furst A. J., Agarwal N., Mormino E. C., O'Neil J. P., Janabi M., Karydas A., Growdon M. E. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. *Neurology*. 2011, Dec 6; 77 (23): 2034–2042. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e
- [27] Fleisher A. S., Pontecorvo M. J., Devous M. D., Lu M., Arora A. K., Trucchio S. P., Aldea P., Flitter M., Locascio T., Devine M., Siderowf A. Positron emission tomography imaging with [18F] flortaucipir and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes. *JAMA Neurology*. 2020, July 1; 77 (7): 829–839. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.0528
- [28] McKhann G. M., Knopman D. S., Chertkow H., Hyman B. T., Jack Jr. C. R., Kawas C. H., Klunk W. E., Koroshetz W. J., Manly J. J., Mayeux R., Mohs R. C. 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. *Alzheimer's & Dementia*. 2011, May 1; 7 (3): 263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- [29] Filippi M., Agosta F., Barkhof F., Dubois B., Fox N. C., Frisoni G. B., Jack C. R., Johannsen P., Miller B. L., Nestor P. J., Scheltens P. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *European Journal of Neurology*. 2012, Dec; 19 (12): 1487–14501. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03859.x
- [30] Karikari T. K., Pascoal T. A., Ashton N. J., Janelidze S., Benedet A. L., Rodriguez J. L., Chamoun M., Savard M., Kang M. S., Therriault J., Schöll M. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *The Lancet Neurology*. 2020, May 1; 19 (5): 422–433. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30071-5
- [31] Frisoni G. B., Boccardi M., Barkhof F., Blennow K., Cappa S., Chiotis K., Démonet J. F., Garibotto V., Giannakopoulos P., Gietl A., Hansson O. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *The Lancet Neurology*. 2017, Aug 1; 16 (8): 661–676. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30159-X
- [32] Reitz C. Toward precision medicine in Alzheimer's disease. *Annals of Translational Medicine*. 2016, Mar; 4 (6): 107. DOI: 10.21037/atm.2016.03.05