

Review: Perkembangan Teknologi Neuroimaging Sebagai Modalitas Deteksi Dini Penyakit Alzheimer

Nita Handayani*, Idam Arif, Siti Nurul Khotimah, Freddy Haryanto, Warsito P. Taruno

Abstrak

Penyakit Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD) merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang terkait dengan gangguan fungsi neuronal dan kerusakan kognisi, fungsi, dan perilaku secara bertahap. Ada dua teori tentang penyebab terjadinya AD. Pertama dari luar sel, adanya penumpukan peptida amyloid yang disekresikan oleh sel-sel otak sehingga membentuk plak beta-amyloid yang dapat merusak sel. Kedua dari dalam sel, adanya tau protein yang saling berikatan membentuk tangles (neurofibrillary tangles) yang dapat merusak fungsi sel dan menyebabkan kematian sel. Terdapat beberapa biomarker yang dapat digunakan sebagai acuan diagnostik dan prognostik dalam deteksi dini penyakit alzheimer, salah satunya adalah neuroimaging marker. Beberapa teknik pencitraan otak sering digunakan untuk mempelajari proses neuropatologis dan perubahan fungsional dan morfologis yang terjadi pada AD. Metode neuroimaging ini tidak hanya bermanfaat untuk deteksi dini namun juga mampu membedakan AD dari penyakit neurodegeneratif lainnya. Teknik neuroimaging secara umum dibedakan menjadi dua yaitu structural neuroimaging (CT, MRI) dan functional neuroimaging (fMRI, PET, dan SPECT). Pengembangan teknik neuroimaging saat ini diarahkan pada modalitas yang bersifat non-invasif, non-radiatif, cepat, murah dan reliabel diantaranya adalah EEG dan Brain ECVT. Dalam makalah ini akan dipaparkan perkembangan terbaru dari kemampuan beberapa teknik neuroimaging baik yang berbasis pencitraan struktural, pencitraan fungsional maupun pengukuran sinyal listrik otak untuk studi deteksi dini AD.

Kata-kata kunci: teknik neuroimaging, Alzheimer, pencitraan otak, deteksi dini

Pendahuluan

Penyakit Alzheimer (*Alzheimer's Disease*, AD) adalah gangguan neurodegeneratif progresif yang terkait dengan gangguan fungsi saraf dan kerusakan secara bertahap dalam kognisi, fungsi, dan perilaku [1]. Penyakit Alzheimer merupakan salah satu jenis yang paling umum dari demensia, yaitu istilah yang menggambarkan berbagai penyakit dan kondisi yang berkembang ketika sel-sel saraf di otak (neuron) mati atau tidak berfungsi lagi secara normal. Kematian atau kerusakan neuron menyebabkan perubahan dalam memori, perilaku dan kemampuan untuk berpikir jernih [2]. Faktor resiko penyebab AD dibedakan menjadi dua, yaitu secara genetik dan non genetik. Faktor genetik pemicu AD mencakup mutasi pada gen untuk protein prekursor amyloid yang terletak pada kromosom-2, mutasi presenilin-1 dan presenilin-2, masing-masing merupakan gen pada kromosom-14 dan kromosom-1. Sedangkan faktor non genetik mencakup usia tua (sekitar 8% bagi orang yang berusia di atas 65 tahun dan 30% bagi yang berusia lebih dari 85 tahun), tingkat pendidikan dan IQ rendah, riwayat cedera di kepala dan penderita penyakit cardiovascular [3].

Jumlah penderita AD dari tahun ke tahun terus meningkat, bahkan pada tahun 2050, diprediksi jumlah penderita akan meningkat tiga kali lipat. Di Indonesia, belum ada angka pasti jumlah penderita AD, namun dari beberapa sumber menyebutkan jumlah penderita AD di Indonesia saat ini mencapai 1 juta jiwa. Peningkatan jumlah penderita AD ini tidak hanya berdampak pada beban keuangan yang cukup besar, tetapi juga beban psikologis dan emosional baik pada pasien AD maupun keluarga (*care givers*). Saat ini masalah utama yang dihadapi adalah sulitnya diagnosa awal dan definitif mengenai AD. Pada beberapa dekade para peneliti menyelidiki munculnya biomarker sebagai dasar deteksi dini AD. Oleh karena itu, pada makalah ini akan direview mengenai perkembangan teknik neuroimaging untuk mempelajari biomarker pada penderita AD.

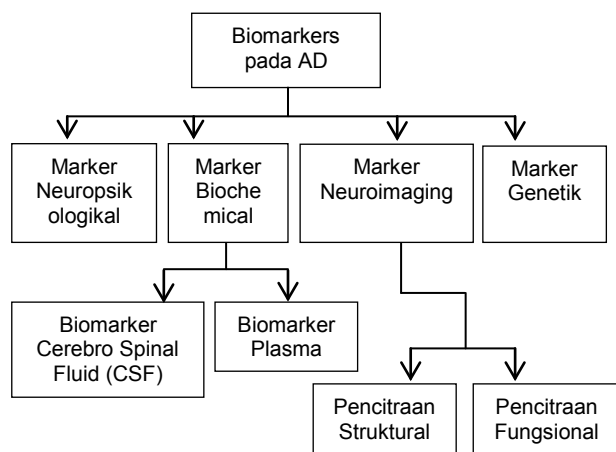
Teori

Pada penderita AD terjadi penurunan fungsi memori secara berangsur-angsur karena neuron-neuron dalam daerah otak tidak berfungsi. Otak orang dewasa normal terdiri dari sekitar 100 juta neuron yang saling terkoneksi untuk menyampaikan informasi melalui sinaps

yang berjumlah sekitar 100 triliun. Sinyal-sinyal ini bergerak cepat melalui suatu rangkaian listrik, menghasilkan basis seluler dari memori, pikiran, sensasi, emosi, gerakan dan skill. Sedangkan pada penderita AD, proses ini tidak dapat berjalan karena adanya akumulasi protein beta-amyloid (*beta-amyloid plaques*) di luar neuron dan akumulasi dari bentuk abnormal protein tau (*tau tangles*) di dalam neuron [1]. Akumulasi *beta-amyloid* dapat menghambat komunikasi antar neuron dan *tau tangles* menghalangi transport nutrisi dan molekul esensial lain ke dalam neuron sehingga berkontribusi pada kematian sel.

Pada otak subjek normal, sel-sel otak (neuron) mentransmisikan sinyal listrik ke bagian tubuh yang lain menggunakan neurotransmitter. Sedangkan pada otak penderita AD, akibat adanya kematian sel menyebabkan beberapa area jaringan otak rusak sehingga tidak bisa mentransmisikan sinyal listrik. Kondisi ini menyebabkan penderita AD mengalami penurunan fungsi kognitif, kesulitan fokus, disorientasi serta mengalami perubahan perilaku dan kepribadian.

Beberapa peneliti mengkaji cara diagnosa awal AD diantaranya melalui biomarker yang muncul. Biomarker memiliki nilai diagnostik dan prognostik dalam deteksi dini AD. Ada beberapa tipe biomarker yang digunakan dalam penelitian tentang AD seperti ditunjukkan pada gambar 1. Namun hanya *neuroimaging marker* yang memiliki potensi untuk memprediksi transisi dari MCI (*Mild Cognitive Impairment*, kondisi predemensia) ke kondisi AD [4].



Gambar 1. Beberapa jenis biomarker yang dikaji untuk mempelajari AD [4].

Beberapa teknik *neuroimaging* sering digunakan untuk mempelajari proses neuropatologi, morfologi dan perubahan fungsional yang terjadi pada penderita AD. Metode *neuroimaging* tidak hanya membantu

dalam diagnosa dini tapi juga membedakan AD dari penyakit neurodegeneratif lainnya [5]. Secara umum, teknik *neuroimaging* dibedakan menjadi dua yaitu pencitraan struktural dan pencitraan fungsional.

Hasil dan diskusi

A. Pencitraan Struktural

1. Computed Tomography (CT)

CT dapat mendeteksi perubahan morfologis, terutama adanya *cerebral atrophy* pada penderita AD [6]. Analisis citra CT dapat mengungkapkan *diffuse cerebral atrophy* dengan pembesaran *cortical sulci* dan peningkatan ukuran ventrikel. Beberapa data hasil penelitian menunjukkan bahwa *atrophy medial lobus temporal* termasuk hippocampus terkait dengan kerusakan memori yang merupakan karakteristik AD. Pada tahap awal, *cerebral atrophy* pada AD tidak dapat dibedakan dari proses penuaan yang normal, sehingga CT kurang berguna dalam diagnosa awal AD [6,7].

2. Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI adalah salah satu teknik pencitraan non-invasif untuk analisis struktural otak pada penderita AD. MRI menyediakan pengukuran volumetrik dimana kerusakan jaringan otak pada area tertentu diukur selama jangka waktu longitudinal. Karena pada pasien AD terjadi kerusakan dan kematian sel yang menyebabkan berkurangnya volume otak, maka MRI dapat dengan mudah mengidentifikasi perubahan tersebut [8].

Pendekatan mapping serial MRI, dapat menunjukkan adanya *atrophy* dan proses evolusi patologi AD. Metode terbaru untuk analisis set data MRI seperti voxel-based morphometry (VBM) dapat mengeksplorasi otak tanpa bias, sehingga tepat digunakan untuk aplikasi diagnosa [7,9]. Beberapa studi MRI mendemonstrasikan *atrophy* dari struktur lobus medial temporal (hippocampus dan entorhinal cortex) yang muncul pada AD terkait dengan penurunan memori [6,10]. Pengukuran daerah *atrophy* selama perkembangan AD sangat potensial sebagai indikator diagnosa.

B. Pencitraan Fungsional

1. functional MRI (fMRI)

fMRI merupakan sebuah metode pencitraan non-invasif yang unggul untuk mengkaraktisasi abnormalitas fungsional pada penderita demensia. fMRI mengukur konsentrasi oksigen pada area otak tertentu yang terkait dengan stimulus atau *task* kognitif tertentu. Teknik ini memiliki resolusi spasial dan temporal yang

tinggi. Secara singkat prinsip fMRI terdiri dari akuisisi citra otak selama aktivitas otak tertentu dan dalam keadaan basal.

Selama analisis, aktivitas keadaan basal dikurangkan dari aktivitas *task* spesifik untuk menghasilkan area otak spesifik dimana aliran otak meningkat terhadap respon BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) selama performa *task* khusus oleh otak. Keadaan *resting* dan aktivasi dari studi fMRI menunjukkan bahwa pasien AD memiliki *lesser-coordinated activity* dalam *hippocampus*, *inferior parietal lobes* dan *cingulate cortex* dibandingkan dengan subjek sehat [6,11].

2. Positron Emission Tomography (PET)

PET merupakan salah satu teknik *neuroimaging* yang powerful, digunakan untuk menyelidiki perubahan fungsional otak dari subjek sehat dan subjek sakit. PET scan merupakan teknik pencitraan molekuler yang dapat menghasilkan citra 3 dimensi dari otak pasien dalam skala molekuler dan seluler. Studi metabolisme otak regional dengan PET menggunakan ^{18}F -2fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) sebagai penanda metabolisme dalam diagnosa dini dan deteksi praklinis demensia [6].

Studi FDG-PET melaporkan bahwa pasien AD menunjukkan reduksi metabolisme regional mencakup area parietal-temporal, *posterior cingulate cortices* dan frontal. Hal ini diasumsikan bahwa perubahan metabolik berkaitan dengan disfungsi neocortical yang dapat terdeteksi oleh FDG-PET sebelum *atrophy* muncul. Pada AD, teknik pencitraan FDG-PET sering menunjukkan penurunan konsumsi glukosa dalam area otak yang sangat penting dalam memori, pembelajaran dan *problem solving* [5].

3. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

SPECT dapat mencitrakan dan mengukur *regional cerebral blood flow* (rCBF) pada otak yang terkait dengan konsumsi glukosa. rCBF secara tidak langsung mencerminkan aktivitas neuronal yang dapat digunakan untuk deteksi dini abnormalitas fungsional otak. Tracer yang saat ini digunakan adalah $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Hexamethyl-propylene-amine-oxime ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) dan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ethyl cysteinate dimer ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD) [6].

Hasil SPECT otak penderita AD menunjukkan adanya penurunan rCBF di daerah medial temporal, superior temporal, parietal, *posterior singulate cortex* pada tahap awal dan daerah *frontal cortex* pada tahap akhir AD. Citra SPECT merepresentasikan perubahan topografi fisiopatologi pada AD, sehingga cocok digunakan sebagai piranti deteksi dini AD [4,12].

C. Diagnosa AD Berbasis Sinyal Listrik

Beberapa modalitas *neuroimaging* yang dipaparkan di atas cukup unggul dalam deteksi dini AD, namun ada yang bersifat invasif dan bahaya ekspos paparan radiasi (CT/PET) serta biayanya relatif mahal (fMRI). Saat ini, pengembangan diagnosa diarahkan pada metode non-invasif, non-radiatif, cepat, murah dan reliabel diantaranya yaitu EEG dan Brain ECVT.

1. Electroencephalography (EEG)

EEG mengukur sinyal listrik yang dihasilkan otak (gelombang otak) dengan menempelkan beberapa elektroda pada scalp. Berdasarkan hasil beberapa riset, ada tiga karakteristik utama sinyal hasil perekaman EEG pada penderita AD, yaitu [13]:

(i) Terjadi pelambatan sinyal EEG, yaitu pergeseran power spektral ke arah frekuensi rendah yang bersesuaian dengan gelombang otak delta dan theta.

(ii) Sinyal EEG pasien AD kurang fluktuatif, sehingga tingkat kompleksitas lebih rendah dibandingkan sinyal EEG pada subjek sehat. Salah satu cara untuk mengetahui tingkat kompleksitas sinyal terukur adalah dengan menentukan nilai Maximum Lyapunov Exponent (MLE). Sebuah nilai MLE positif menyatakan bahwa sistem bersifat chaos.

(iii) Sinyal EEG yang terekam dari area otak yang berbeda pada pasien AD cenderung tidak saling terkait satu dengan yang lainnya. Fenomena ini terkait dengan lemahnya kopling antar neuron dalam otak pasien AD. Ukuran sinkroni yang paling mendasar dapat dinyatakan dalam koefisien korelasi Pearson, yang mengkuantifikasi korelasi linier antara pasangan-pasangan sinyal.

2. Brain ECVT

Sebuah modalitas *neuroimaging* baru yang sedang dikembangkan dan potensial untuk studi diagnosa AD adalah Brain ECVT (*Electrical Capacitance Volume Tomography*). ECVT merupakan teknik pencitraan volume dinamik berdasarkan pengukuran nilai kapasitansi sebagai hasil perubahan distribusi permitivitas dalam area yang disensing. Sistem Brain ECVT terdiri dari sensor berbentuk helm, *Data Acquisition System* (DAS) dan PC untuk display dan proses rekonstruksi citra seperti ditunjukkan pada gambar 2.

Brain ECVT dapat merekam sinyal otak seperti pada EEG dengan meletakkan sensor kapasitif yang terdiri dari beberapa elektroda pada kepala. Selain itu, Brain ECVT juga dapat digunakan untuk mencitrakan anatomi otak dan aktivitas fungsional otak. Pada citra 3-dimensi ECVT hasil rekonstruksi, akan terlihat perbedaan

antara otak subjek normal dan otak yang abnormal seperti pada penderita AD.



Gambar 2. Seperangkat Brain ECVT

Kesimpulan

Modalitas pencitraan struktural otak seperti CT dan MRI dapat digunakan untuk diagnosa awal AD dan membedakannya dari penyakit neurodegeneratif lainnya. fMRI dapat memberikan citra aktivitas fungsional otak namun interpretasi hasil cukup sulit. PET dan SPECT mampu mendeteksi perubahan metabolisme pada penderita AD sehingga dapat digunakan untuk melengkapi diagnosa AD dan membedakannya dari MCI. Deteksi melalui teknik *neuroimaging* dapat mencitrakan perubahan struktural dan abnormalitas fungsional otak akibat adanya *cerebral atrophy* pada penderita AD.

Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh tim pembimbing (co-author) atas diskusi, masukan, arahan dan dukungannya dalam keikutsertaan pada kegiatan ilmiah ini.

Referensi

- [1] Petrella, Coleman R.E., and Doraiswamy P.M., "Neuroimaging and Early Diagnosis of Alzheimer Disease: A Look to the Future", *Radiology*, February 2003, pp. 315-336.
- [2] Alzheimer's Association, 2013 Alzheimer's Disease Facts and Figures, *Alzheimer's & Dementia*, Volume 9, Issue 2.
- [3] Reiman E.M., and Richard J.C., "Alzheimer's Disease", *The European Menopause Journal*, Maturitas 31, 185-200 (1999).
- [4] Varghese, T., Sheelakumari R., James J. S., Mathuranath, "A review of neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease", *Neurology Asia* 18 (3), 239-248 (2013).

- [5] Lisa Mosconi, Miroslaw Brys, Lidia Glodzik-Sobanska, Susan De Santi, Henry Rusinek, Mony J. De Leon, "Early Detection of Alzheimer's Disease Using Neuroimaging", *Experimental Gerontology* 42, 129-138 (2007).
- [6] Laura O.T., Juan M.R., Maria. And Tomas O.A., "Currently Available Neuroimaging Approaches in Alzheimer Disease (AD) Early Diagnosis", *Mental and Behavioural Disorders and Disease of The Nervous System*, Published September 6, 2011.
- [7] Kitamura S., "Characteristic Diagnostic Imaging Findings in Alzheimer's Disease". *JMAJ* 46 (6): 269-276, 2003.
- [8] Polikar R., Tilley C., Brendan Hillis, Chris M. Clark, "Multimodal EEG, MRI and PET Data Fusion for Alzheimer's Disease Diagnosis", 32nd Annual International Conference of The IEEE EMBS, Argentina, August 31-September 4, 2010, pp. 6058 – 6061.
- [9] Chetelat G., and Baron J.C., "Early diagnosis of Alzheimer's disease contribution of structural imaging", *NeuroImage* 18, 525-541 (2003).
- [10] Johnson K. A., Fox N. C., Sperling R. A., and Klunk W. E., "Brain Imaging in Alzheimer Disease", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2012, p. 1-15.
- [11] Kivisto J., Soininen H and Pihlamajaki, "Functional MRI in Alzheimer's Disease", *Advanced Brain Neuroimaging Topics in Health and Disease-Methods and Application*, Published: May 31, 2014.
- [12] Michael Ewers, Reisa A. Sperling, William E. Klunk, Michael W. Weiner and Harald Hampel, "Neuroimaging Markers for The Prediction and Early Diagnosis of Alzheimer's Disease Dementia", *Trends in Neurosciences*, August 2011, Vol.34, No.8.
- [13] Dauwels J., Francois Vialatte and Andrzej Cichoki, "Diagnosis of Alzheimer's Disease from EEG Signals: Where Are We Standing?", *Current Alzheimer Research*, Vol. 7, Issue 6, 487 – 505, (2010).

Nita Handayani*
Nuclear Physics and Biophysics Research Division
Institut Teknologi Bandung
nitahandayani@yahoo.com

Idam Arif, Siti Nurul Khotimah, Freddy Haryanto
Nuclear Physics and Biophysics Research Division
Institut Teknologi Bandung
idam@fi.itb.ac.id, nurul@fi.itb.ac.id, freddy@fi.itb.ac.id

Warsito Purwo Taruno
CTech Labs PT Edwar Technology
wsito@yahoo.com

*Corresponding author