Alzheimerova bolest ranog početka

Job, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:978572

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Lara Job

Alzheimerova bolest ranog početka

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“, pod vodstvom doc.dr.sc. Nataše Klepac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

SAŽETAK

SUMMARY

1.UVOD 1

1.1.Definicija Alzheimerove bolesti 1

1.2. Povijest razvoja Alzheimerove bolesti 1

1.3. Epidemiologija Alzheimerove bolesti 2

2. PATOFIZIOLOŠKE PROMJENE U ALZHEIMEROVOJ BOLESTI 2

3. RIZIČNI FAKTORI ZA NASTANAK ALZHEIMEROVE BOLESTI RANOG POČETKA.... 3

4. GENETIČKA OSNOVA ALZHEIMEROVE BOLESTI 4

4.1. Nasljedni oblik Alzheimerove bolesti 4

4.2. Sporadičan oblik Alzheimerove bolesti 5

5. KLINIČKA OBILJEŽJA RANOG POČETKA ALZHEIMEROVE BOLESTI 6

6. ALZHEIMEROVA PATOLOGIJA 7

6.1. Pretklinički stadij Alzheimerove bolesti 7

6.1.1 Asimptomatski „rizični“ tip Alzheimerove bolesti 7

6.1.2. Presimptomatski tip Alzheimerove bolesti 8

6.2. Prodromalni stadij Alzheimerove bolesti 8

6.3 Tipična Alzheimerova bolest 9

6.4. Atipična Alzheimerova bolest 9

6.5. MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (blagi spoznajni poremećaj) 10

7. DIJAGNOSTIKA 10

7.1. DSM-IV, NINCDS-ADRDA, ICD-10 KRITERIJ ZA RANU DIJAGNOSTIKU ALZHEIMEROVE BOLESTI 10

7.2 NOVI KRITERIJI ZA DIJAGNOZU ALZHEIMEROVE BOLESTI (IWG) 12

7.3. BIOMARKERI 14

7.3.1. Biomarkeri u cerebrospinalnoj tekućini i plazmi 15

7.4 NEUROIMAGING ANALIZE 16

7.4.1 Funkcijske snimke mozga (SPECT I PET/CT MOZGA) 16

7.4.2 Strukturalne snimke mozga (MR) 17

7.5 LABARATORIJSKE PRETRAGE 17

7.6 KOGNITIVNO TESTIRANJE 17

8. LIJEČENJE ALZHEIMEROVE BOLESTI 20

8.1 Pokušaj imunizacije 20

8.2 Današnje liječenje 20
8.3 Nove mogućnosti liječenja Alzheimerove bolesti 21
9. ZAKLJUČAK 23
10. ZAHVALE 24
11. LITERATURA 25
12. ŽIVOTOPIS 28

POPIS KRATICA

AD - Alzheimer's disease (Alzheimerova bolest)

ADL - Aktivnost svakodnevnog života

ApoE – gen za E4 apolipoprotein

APP – amiloid prekursor protein

AWN - The Alzheimer's Association Medicare Annual Wellness Visit Algorithm for Assessment of Cognition for consistency

Aβ – beta amiloid

CDR - Clinical Dementia Rating

CT – Kompjutorska tomografija

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GPCOG - The General Practitioner assessment of Cognition

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

HRA - Health Risk Assessment

ICD-10 - International Classification of Disease

IWG – International Working Group

Mini-Cog - Mini-Mental State Examination and the Clock Drawing Test

MIS - Memory Impairment Screen Test

MMSE – Mini Mental State Examination

MR – Magnetska rezonanca

NINCDS-ADRDA - National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NMDA - N-methyl-D-aspartate receptor

NPI - Neuropsychiatric Inventory

PET – Pozitronska emisijska tomografija

PiB – Pittsburgh compound B

PSEN - Presenilin protein

RH – Republika Hrvatska

SPECT - Jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija

SAŽETAK

Early-onset Alzheimer disease

Alzheimerova bolest ranog početka

Lara Job

Demencija je progresivno propadanje intelektualnih funkcija. Najčešći uzrok demencije je Alzheimerova bolest. Ova bolest može nastati u bilo kojoj dobi, ali prvenstveno zahvaća osobe starije životne dobi. Osobe koje obole od demencije u ranijoj životnoj dobi (prije 45.godine života) njih 30% dijagnosticirane su kao neurodegenerativne bolesti uz rijetku pojavu Alzheimerove bolesti. Alzheimerova bolest ranog početka zahvaća radno sposobnu populaciju i zbog toga predstavlja veliki javnozdravstveni, medicinski i socioekonomski problem.

Alzheimerova bolest je multifaktorijalna bolest u kojoj dolazi do degeneracije neuronskih puteva i krvnih žila s formacijom abnormalno agregiranih proteina poput β-amiloida i tau. Postoje dvije hipoteze koje opisuju patofiziološke promjene u Alzheimerovoj bolesti ranog početka a to su: „amiloidna hipoteza“ i „tau hipoteza“. Ova bolest je izrazito kompleksna bolest koja nastaje zbog djelovanja nekoliko gena i rizika okoliša.

Nasljedni oblik Alzheimerove bolesti još se naziva i Alzheimerova bolest ranog početka. 1% od ukupno oboljelih od ove bolesti spada u grupu nasljednog oblika Alzheimerove bolesti. Geni koji su značajni za rani početak su : APP, presenilin 1 (PSEN1) i (PSEN2).

Razvoj novih dijagnostičkih metoda koji će omogućiti ranije i točnije otkrivanje AD izuzetno je važan. Smatra se da će rane dijagnostičke metode omogućiti dijagnosticiranje bolesti u ranoj fazi koja još neće imati razvijene značajne promjene u mozgu.

Današnje liječenje AD je simptomatsko. Još uvijek su nam mehanizmi nastanka ove bolesti nepoznati pa zbog toga nije nađena primjerena terapija koja bi liječila ili čak izliječila ovu bolest.

Ključne riječi: Demencija, Alzheimerova bolest, β-amiloida, tau protein, amiloidna hipoteza, tau hipoteza, APP, PSEN1, PSEN2, dijagnostičke metode,multifaktorijalna bolest

SUMMARY

Lara Job

Dementia is a progressive decay of intellectual functions. The most common cause of dementia is Alzheimer's disease. This illness can occur at any age, but primarily affects elders. People who are diagnosed with dementia early in life (prior to 45 years of life) are diagnosed as neurodegenerative diseases with rare occurrence of Alzheimer's disease. Early Alzheimer's disease affects a working-age population and is therefore a major public health, medical and socioeconomic problem.

Alzheimer's disease is a multifactorial disease in which degeneration of neuronal pathways and blood vessels occurs with the formation of abnormally aggregated proteins such as β-amyloid and tau. There are two hypotheses that describe the pathophysiological changes in Alzheimer's early disease, which are: "amyloid hypothesis" and "tau hypothesis".This disease is a very complex disease caused by the action of several genes and the risk of the environment.

The inherited form of Alzheimer's disease is also called early-onset Alzheimer's disease. 1% of the total affected by this disease belongs to the group of hereditary Alzheimer's disease. The genes that are important for early start are: APP, presenilin 1 (PSEN1) and (PSEN2).

The development of new diagnostic methods that will enable earlier and more accurate detection of AD is extremely important. It is believed that early diagnostic methods are going to be able to diagnose early stage illnesses that will not yet have any significant brain changes.

Today's treatment of AD is symptomatic. Mechanisms of the onset of this disease are still unknown and therefore no suitable therapy to treat or even cure this disease has been found.

Key words: Dementia, Alzheimer's disease, β-amyloid, tau protein, amyloid hypothesis, tau hypothesis, APP, PSEN1, PSEN2, diagnostic methods, multifactorial disease.

1.UVOD

1.1.Definicija Alzheimerove bolesti

Definicija demencije je opće, progresivno propadanje intelektualnih funkcija. Ove bolesti mozga ne zahvaćaju sve strukture mozga jednako. Sama demencija ne može se promatrati kao određena bolest. Demencija je skup brojnih neuropsiholoških promjena. Alzheimerova bolest (Alzheimer's disease, AD) je najčešći uzrok demencije. AD može nastati u bilo kojoj dobi, ali prvenstveno zahvaća osobe starije životne dobi. AD ranog početka relativno je rijetka. Osoba koja pokazuje prve simptome već u ranoj životnoj dobi predstavlja važan dijagnostički problem u svakodnevnom radu neurologa i značajan socioekonomski problem s obzirom da zahvaćaju radno sposobnu populaciju. Za razliku od demencija koje započinju u starijoj životnoj dobi u demencijama s početkom u mlađoj životnoj dobi značajnije su zastupljeni i drugi, potencijalno izlječivi uzroci. Pristup bolesniku sa nekim od simptoma koji upućuju na AD trebao bi biti jednak bez obzira na dob početka simptoma.

1.2. Povijest razvoja Alzheimerove bolesti

AD postojala je od davnine jer su neke od simptoma i znakove opisali stari grčki i rimski pisci. Za otkriće AD i njezino definiranje zaslužan je Aloysius "Alois" Alzheimer. Alois je njemački psihijatar i neuropatolog. Alois je opisao bolest 1906.godine u 51-godišnje bolesnice Auguste D.. Prvi simptomi koji su bili navedeni kod bolesnice uključivali su promjene osobine ličnosti sa jakim osjećajem ljubomore prema mužu. Nakon ovih simptoma bolesnica je odvedena u bolnicu gdje je ustanovljen poremećaj pamćenja, poremećaj u čitanju i pisanju i izrazita paranoja. Kasnije u kliničkoj slici pojavile su se halucinacije, disfazija, disgnozija i dispraksija. Alois Alzheimer je uočio povezanost između kliničkih simptoma koje je razvila ova bolesnica s postmortalnim neuropatološkim obilježjima. (1)

1.3. Epidemiologija Alzheimerove bolesti

AD čini oko 60% svih slučajeva demencije. Prevalencija demencije je ispod 1% u osoba mlađih od 65 godina, pokazuje eksponencijalan rast sa starošću, u populacijama Zapada kod ljudi starijih od 85 godina raste na 24% i 33%. (2) Zapadne zemlje Europe,SAD i Kina zemlje su sa najvećim brojem oboljelih. Delphy studij pokazale su da je u svijetu 2001 godine bilo 24.3 milijuna oboljelih od neke vrste demencija,smatra se da će ih do 2020 godine biti 42.3 milijuna a 2040 godine broj će porasti i do 81.1 milijun ljudi. (3) Godišnja incidencija u svijetu u porastu je od 1% u dobi od 60 do 70 godina i 6% do 8% u dobi od 85 godina. (4) Svake 33 sekunde pojavi se novi slučaj Alzheimerove bolesti. (5) Cerebrovaskularna bolest kombinirana s promjenama tipičnim za Alzheimerovu bolest dodatno uzrokuje 13% do 17% slučajeva demencije. Demencija koja se pojavi u ranijoj životnoj dobi(prije 45.godine života) 30% njih dijagnosticirane su kao neurodegenerativne demencije (uz rijetku pojavu AD) dok 20% njih otpada na autoimune i upalno uzrokovane demencije a blizu 20% ostaje nedijagnosticirano. (6) Smatra se da ih je samo u SAD-u 5 milijuna oboljelih od Alzheimerove bolesti dok ih je u ostatku svijeta 17 milijuna. (7) Upravo ovi pokazatelji pokazuju o kakvoj je bolesti riječ. Bolesti demencije predstavljaju veliki javno zdravstveni, medicinski i socioekonomski problem. Zbog ovih činjenica prevalencija dementnih bolesti prijeko je potrebna.

2. PATOFIZIOLOŠKE PROMJENE U ALZHEIMEROVOJ BOLESTI

Alzheimerova bolest je multifaktorijalna bolest u kojoj niz vanjskih i unutarnjih faktora ubrzavaju fiziološko starenje. Posljedično dolazi do degeneracije neuronanih puteva i krvnih žila s formacijom abnormalno agregiranih proteina poput β-amiloida i tau koji se šire iz medijalnog temporalnog režnja u područja asocijativnog korteksa i primarne senzorne areje. Varijacije u širenju utječu na heterogenost bolesti.

„Amiloidna hipoteza“ smatra se vrlo vjerojatnim mehanizmom nastanka AD ,govori o patogenezi neuralne disfunkcije i smrti neurona uzrokovane zbog toksičnog učinka nakupljanjem Aβ. Peptidi amiloida (Aβ) su rezultat metabolizma i sastoje se od 36 do 43 amino kiseline. Monomeri Aβ40 su češći u odnosu na Aβ42 peptide koji su skloni agregaciji. β-amiloidni peptidi nastaju protelizom amiloid prekursor proteina (APP). U sudjelovanju

proteolize sudjeluju enzimi nazvani β- i γ-sekretaza. γ-sekretaza sastoji se od četiri proteina: presenilina (PSEN1 ili PSEN2), nikastrina, proteina PEN-2 i APH-1. β-sekretazu kodira gen BACE1 (beta-amiloid prekursor proteina–razgrađujućeg enzima 1). U normalnim uvjetima peptid Aβ razgrađuje se i uklanja iz moždanih stanica. Neravnoteže između stvaranja i razgradnje peptida uzrokuje nakupljanje Aβ. Ovu hipotezu podupire činjenica da se mutacije koje uzrokuju nasljedni oblik AD nalaze upravo u genima za prekursor peptida amiloid-β (APP) i ključne enzime za njegov nastanak. (2,3)

Osim plakova u Alzheimerovoj bolesti se nalaze i neurofibrilarni snopići koja sadržavaju hiperfosforilirani oblik proteina tau.Oni se javljaju i u drugim bolestima nazvanim tauopatije. Protein tau normalan je protein aksona neurona koji se veže na mikrotubule čime potiče njihovo sastavljanje i stabilnost. Glavna komponenta neurofibrilarnih snopića je abnormalni, hiperfosforilirani i agregirani tau. Normalni tau je topljivi protein u aksonima. Hiperfosforilirani tau je netopljiv i ne pokazuje afinitet za mikrotubule. Fosforilacija tau proteina u frontalnom korteksu nalazi se u bolesnika s Alzheimerovom bolešću i broj neurofibrilarnih snopića je patološki marker uznapredovalosti Alzheimerove bolesti. (2) Eksperimentani podaci upućuju da akumulacija Aβ prethodi i potiče agregaciju tau u neurofibirilarna vretena. Ovi procesi se razvijaju u određenim regijama mozga koje su bitne za memoriju i kogniciju, primarno limbički i asocijativni korteks te neke subkortikalne jezgre s velikim kortikalnim projekcijama. (3)

3. RIZIČNI FAKTORI ZA NASTANAK ALZHEIMEROVE BOLESTI RANOG POČETKA

Postoji veliki broj potencijalno rizičnih čimbenika i modificirajućih rizičnih faktora za razvoj Alzheimerove bolesti. U potencijalno rizične čimbenike rizike spada dob, genetika, trauma glave. U modificirajuće rizične faktore prvenstveno spada kognitivna rezerva (misli se na stupanj obrazovanja, zanimanje i mentalna aktivnost), fizička aktivnost i vježbanje, debljina koja zahvaća srednju dob „debljina srednje dobi“, zlouporaba alkohola i pušenje. Povećan rizik za razvoj Alzheimerove bolesti također imaju ljudi koji pate od kroničnih bolesti poput dijabetesa, visokog tlaka, hiperkolesterolemije, hipelipidemije,cerebrovaskularne bolesti. Mogu li sve te bolesti stvarno uzrokovati AD ili samo pridonose njezinom nastanku, još uvijek nije razjašnjeno. (3)

Iako se Alzheimerova bolest smatra bolesti starije dobi, to nije tako. Alzheimer može započeti i u vrlo ranoj dobi oko 30g. Alzheimerova bolest je kompleksna bolest koja nastaje zbog djelovanja nekoliko gena i rizika okoliša.

4. GENETIČKA OSNOVA ALZHEIMEROVE BOLESTI

Jedan od izrazito značajnih potencijalnih rizika za razvitak AD ranog početka je genetika. Postoje nekoliko skupina gena koji se povezuju sa nastankom Alzheimerove bolesti. Danas se većina studija bavi istraživanjem mehanizma patogeneze i utjecaju gena na razvoj AD. Teško je naći jedan specifičan gen koji je zaslužan za razvoj ove bolesti. Takvo što je gotovo nemoguće jer ova bolest nastaje kombinacijom različitih alela koji se nalaze na različitim kromosomima, stoga ne možemo sa sigurnošću izdvojiti i identificirati gen u potpunosti.

Važno je napomenuti da su kardiovaskularne i cerebrovaskularne kronične bolesti poligenetske i od izričitog su značaja upravo zbog svoje povezanosti sa razvojem kako svih demencija tako i ranog razvoja Alzheimerove bolesti. Alzheimerova bolest uključuje nasljedne i sporadične oblike bolesti.

4.1. Nasljedni oblik Alzheimerove bolesti

Nasljedni oblik AD prenosi se autosomno dominantano, a prvi simptomi javljaju se prije 65. godine starosti . Zbog toga se ovaj oblik bolesti još naziva rani oblik AD. U nasljedni oblik AD spada 1% oboljelih od ukupno oboljelih od ove bolesti. Nekoliko stotina obitelji nosi i mutaciju na genu APP, presenilin 1 (PSEN1) i (PSEN2). Upravo ovi geni su značajni za rani početak Alzheimerove bolesti.(8) Otkriće mutacija u genima APP, PSEN1 i PSEN2 pridonijelo je razumijevanju molekularnog mehanizma nastanka Alzheimerove bolesti. Zanimljivo je kako više od 200 otkrivenih mutacija u ovim genima ima jednak učinak na povećanje omjera peptida Aβ42/Aβ40, ukazujući na jedinstven mehanizam nastanka ovog oblika AD. (2)

APP gen je lociran na 21 kromosomu kod ljudi oboljelog od Down syndroma. Ovi ljudi u 40im godinama razvijaju neuropatološke značajke Alzheimerove bolesti. Od tada još su nađene 32 različite mutacije APP gena i identificirane su u 85 različitih obitelji. Većina ovih mutacija nalazi se na egzonu 16 i 17. 10%-15% ranog početka Alzheimerove bolesti uzrokovano je

upravo mutacijom APP gena. Simptomi kod oboljelih mogu se zapaziti već u 40im godinama.(8)

Presenilin 1 mutacija je najčešće povezana mutacija sa razvojem ranog početka Alzheimerove bolesti. Postoje 176 različite mutacije ovoga gena koje su nađene u 390 obitelji. PSEN1 mutacija povećava omjer Aβ42 prema Aβ40. Mutacija PSEN1 može uzrokovati nekoliko različitih formi Alzheimerove bolesti,može imati kompletnu penetriranost ili se može manifestirati kao rani početak već sa 30godina.(8)

Presenilin 2 mutacija rijetko je uzrok ranog početka Alzheimerove bolesti. Klinički simptomi Alzheimerove bolesti kod mutacije PSEN2 su u kasnijoj dobi (45–88g) nego što je to slučaj kod mutacije PSEN1 (25-65g). Pojavnost bolesti kod obitelji pogođenih s mutacijom PSEN2 je varijabilnija nego kod obitelji s mutacijom PSEN1 kod kojih simptomi započnu približno u istim godinama kod svakog oboljelog člana s tom mutacijom. Mutacija PSEN2 ima nižu pojavnost od PSEN1 mutacije. Prema tome možemo zaključiti da su za jaču penetrantnost mutacije PSEN2 potrebni i još neki izvanjski čimbenici. (8)

4.2. Sporadičan oblik Alzheimerove bolesti

Sporadični oblik AD javlja se nakon 65. godine života te se još naziva kasni oblik AD. Za razliku od nasljednog oblika Alzheimerove bolesti koji je vrlo rijedak, ovaj oblik AD je najčešći. Ovaj oblik nastaje kao posljedica zajedničkog djelovanja nekoliko gena i nekoliko čimbenika rizika. Jedini do sada sa sigurnošću utvrđen rizični čimbenik za nastanak sporadičnog oblika AD je polimorfizam ε4 apolipoproteina E (ApoE). Ovaj polimorfizam prisutan je u 15% zdrave populacije, a u grupi oboljelih od AD prisutan je u 65% oboljelih. Polimorfizam ε4 predstavlja samo rizični čimbenik nastanka AD, a ne njegov uzrok. (2).

5. KLINIČKA OBILJEŽJA RANOG POČETKA ALZHEIMEROVE BOLESTI

Rani i kasni oblik Alzheimerove klinički se prezentira isto kao demencija koja započinje postepenim poremećajem memorije koja sve više progredira i ima ozbiljnije simptome koje naposljetku vode ka potpunoj onesposobljenosti bolesnika.

Smetnje epizodičkog pamćenja su karakteristične za Alzheimerovu bolest. Obrazac kognitivnog oštećenja djelomično se može naslutiti i iz (hetero)anamnestičkih podataka o problemima pri svakodnevnom funkcioniranju na poslu, kod kuće te u interakciji s ljudima. Otežano imenovanje predmeta (anomija) spada u rane simptome Alzheimerove bolesti. Rana simptomatologija manifestira se traženjem riječi pri govoru, reduciranim vokabularom, anomijom, zamjenom riječi. Oboljeli ovo opisuju kao da im nedostaje riječ za neki predmet ili osobu, teško im je komunicirati s obzirom da im u vokabularu nedostaju riječi koje se koriste u svakodnevnom životu. Moramo isto tako napomenuti da je takav oblik gubitka pamćenja karakterističan i kod ljudi starije životne dobi.

U ranim fazama bolesti bolesnici su manje motivirani, socijalno angažirani i apatični. Napredovanjem bolesti javljaju se promjene u ponašanju, loša procjena, otežano planiranje i nemogućnost izvršavanja složenih zadataka. Gubitak uvida u bolest (anozognozija) je karakterističan simptom bolesti i povezana je s patologijom frontalnog režnja. Bolesnici koji imaju očuvan uvid u stanje vrlo često pokazuju simptome depresije; oni koji nemaju uvid često pokazuju znakove agitacije, dizinhibicije i psihoze. (9)

Tijekom progresije bolesti smetnje govora se pogoršavaju te se javlja agramatizam, parafazije, osiromašen govor sa znatnom redukcijom verbalne komunikacije i smetnje razumijevanja govora. Poremećaj vizuospacijalnih funkcija također može biti rani znak bolesti. Manifestira se kao zametanje stvari te otežano snalaženje prvo u nepoznatom, a potom kako bolest napreduje i poznatom prostoru. Vidna agnozija (nemogućnost prepoznavanja predmeta) i prozopagnozija (nemogućnost prepoznavanja lica) su kasni znaci bolesti.(10)

Studije su pokazale kako početak Alzheimerove bolesti u ranoj dobi ima značajno manju ozbiljnost simptoma poput agitacije, agresije, lutanja i psihoze (halucinacije, deluzije, paranoidne projekcije) nego kod ljudi oboljelih u starijoj životnoj dobi.(11)

6. ALZHEIMEROVA PATOLOGIJA

6.1. Pretklinički stadij Alzheimerove bolesti

Postoji dva tipa pretkliničkog stadija, asimptomatski „rizični“ tip i presimptomatski tip. U daljnjem tekstu pokušat ću objasniti razliku između ova dva tipa.

U ovim tipovima pretkliničkog stadija Alzheimerove bolesti ne nailazimo na nikakve kognitivne/bihevioralne simptome.U asimptomatskom „rizičnom“ tipu AD postoje pozitivni biomarkeri koji ukazuju na Alzheimerovu bolest dok kod presimtpomatskog tipa postoji genetska podloga koja uzrokuje Alzheimerovu bolest. (12)

6.1.1 Asimptomatski „rizični“ tip Alzheimerove bolesti

Pozitivan PiB-PET prikaz nalazi se u 10-30% u starijih kognitivno normalnih ljudi. Isto tako smanjena količina amiloida β42 u cerebrospnalnoj tekućini nađena je u asimptomatskim normalno funkcionirajućim pojedincima. Ovi pojedinci mogu se definirati kao zdarvi, mogu ali i ne moraju kasnije ispunjavati dijagnostičke kriterije za AD.(12) Hoće li odeđena osoba razviti kasnije AD ili će ostati doživotno u asimptomatskoj fazi ovisi o različitim rizičnim čimbenicima, koji su u poglavlju prije navedeni.

Nedavna znanstvena istraživanja pokazala su da je povećana stopa i rizik oboljenja od AD kod zdravih pojedinaca (asimptomatskih) sa abnormalnim cerbrospinalnim biomarkerima (pozitivnim amiloid-β i tau biomarkerima) i pozitivnim PiB-PET promjenama. Osobe koje su pod velikim rizikom za oboljenje od AD (iako asimptomatske), zbog svojih neuropatoloških obilježja i faktora rizika koje imaju u svojoj podlozi, kandidati su za uvođenje preventivne terapije. (12)

Što se ranije napravi dijagnoza to je veća šansa da se uspije spriječiti razvoj kliničkih simptoma AD . Ukoliko se neka od osoba žali na subjektivni gubitak memorije bez jasnih objektivnih i specifičnih dokaza,ali ima pozitivne biomarkere kliničar može takvo stanje definirati kao Alzheimerova bolest koja može biti ali i ne mora. Bitno je napomenuti da postoje jasno definirani kriteriji koji moraju biti ispunjeni prije nego li se definira AD. Zbog asimptomatske kliničke slike i zbog toga što se neke biološke promjene koje nalazimo kod nekih ljudi ne mogu

sa sigurnošću povezati sa budućim razvojem Alzheimerove bolesti, ovi ljudi spadaju pod asimptomatsku „rizičnu“ skupinu.(12)

6.1.2. Presimptomatski tip Alzheimerove bolesti

U ovu skupinu spadaju ljudi koji nose penetrirani dominantno nasljedni gen Alzheimerove bolesti ali još uvijek nisu razvili simptomatologiju. Ljudi koji nose ovu mutaciju su značajni zbog mogućnosti preventivne intervencije. Postoji mogućnost da ćemo u budućnosti modificirajćom terapijom uspjeti prevenirati razvoj kliničke slike, koja bi zbog svoje genske podloge bila neizbježna i gotovo sigurna. 0-3% oboljelih od Alzheimerove bolesti spada u skupinu presimptomatskog tipa. Asimptomatski pojedinci koji spadaju u skupinu pod povećanim rizikom puno su češći ali kod njih je i manja mogućnost razvoja kliničke slike Alzheimerove bolesti. Postoji li ikakav dijagnostički utemeljen dokaz koji spada pod kriterije AB i ukoliko je osoba bez simptoma potrebno je takve osobe opisati kao osobe „rizične“ skupine ili osobe presimptomatske skupine. (12)

6.2. Prodromalni stadij Alzheimerove bolesti

Prodromalni stadij je nedavno predstavljen kao stadij AD.Ovdje govorimo o osobama koje su razvile kliničke karakteristike AD ali još uvijek nemaju razvijenu demenciju, kod takvih osoba dijagnostički su potvrđeni specifični markeri i patološke promjene koje su karakteristične za Alzheimerovu bolest. Prodromalni stadij se ne bi trebao miješati sa pretkliničkim stadijem zbog toga što prodromalni stadij opisuje početnu simptomatsku fazu bolesti dok kod pretkliničkog stadija simptomatska faza još uvijek ne postoji. Kod osoba koje se nalaze u prodromalnoj fazi također je ranije opisan i Mild cognitive impairment MCI; blagi spoznajni poremećaj. Važno je prepoznavanje kod osoba kojima je ranije dijagnosticiran MCI da je MCI postao prodromalni stadij Alzheimerove bolesti. Dijagnoza prodromalnog AD je poželjna u odnosu na MCI jer je prepoznavanje bolesti odgovorne za sindrom korisnije za pacijenta u smislu prognoze i liječenja. Pojam "prodromal AD" se predlaže u odnosu na pojam faze demencije. (12)

6.3 Tipična Alzheimerova bolest

Studije koje su proveli Braak i Braak i Delacourte i kolege (13) utvrdili su tipičan prikaz regionalne neuropatologije mozga i njegova oštećenja uzrokovani Alzheimerovom bolesti. Neurofibrilarne promjene zahvaćaju entorinalni korteks,hipokampus,medijalni temporalni režanj. Patogeneza regionalne neuropatologije korelira sa tipičnim obrascem kognitivnih smetnji Alzheimerove bolesti. Amnestički sindrom koji nastaje zbog neuropatologije hipokampalne regije manifestira se u ranoj fazi često povezana sa smanjenim specifičnim promjenama izvršne funkcije, sposobnosti imenovanja i smanjenom pozornošću. Amnestički sindrom uz epizodičko progresivno pogoršanje pamćenja je bitan za dijagnostiku tipičnog oblika Alzheimerove bolesti. Ovaj sindrom se temelji na subjektivnim izvještaju o pogoršanju pamćenja i objektivnom prikazu epizodičkog pogoršanja pamćenja na testu kojim se mjeri sposobnost pohranjivanja i asocijativna funkcija hipokampusa. Pacijenti sa tipičnim oblikom Alzheimerove bolesti su od velikog interesa za farmaceutske tvrtke upravo zbog velike dijagnostička točnosti i specifičnosti koja omogućuje bolje razumijevanje patogeneze pa samim time i pogoduje u razvoju lijeka. (12)

6.4. Atipična Alzheimerova bolest

Atipična Alzheimerova bolest dobro je definiran klinički fenotip,različito prezentiran od tipičnog obrasca. Tu uključujemo neamnestički fokalni kortikalni sindrom. Ne-amnestički fokalni kortikalni sindrom uključuje primarnu progresivnu nefluentnu afaziju, logopedičku afaziju, posteriornu kortikalnu atrofiju i frontalnu varijantu AD. Ukoliko su specifični biomarkeri pozitivni uz ne-anamnestički sindrom tada govorimo o atipičnom obliku AD. (12)

Ovaj atipični oblik AD do nedavno se nije uspio dijagnosticirati in vivo, jedini nalaz koji je upućivao da se radi on AD bila je obdukcija nakon smrti gdje se histopatološkim promjenama utvrdilo postojanje ove bolesti. Ukoliko postoji klinička obilježja (koja uključuju primarnu progresivnu afaziju zajedno sa logopedičkom afazijom, posteriornom kortikalnom atrofijom i frontalnu promjenjivost) i ako su klinički simptomi potvrđeni sa patohistološkim biomarkerima AD tada možemo zaključiti da se radi o atipičnom obliku.(12)

Sama definicija „atipičan“ nastala je zbog toga što je klinička manifestacija ovog oblika različita od amnestičke manifestacije koja se nalazi u tipičnom obliku AD. Patohistološki

markeri u ovom obliku su: nizak amiloid β, visok tau u cerebrospinalnoj tekućini i povećano zadržavanje amiloida koji su detektirani PET-om. Topografske markere treba razmotriti s obzirom na specifičnu anatomsku raspodjelu patologije koja karakterizira svaki sindrom. Ukoliko postoji pozitivna obiteljska anamneza (u kojoj se nalazi autosomno dominantna mutacija gena) i atipična klinička slika koja se ne uklapa u tipične kliničke slike Alzheimerove bolesti, tada sa sigurnošću možemo reći da se radi o atipičnom obliku. (12)

6.5. MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (blagi spoznajni poremećaj)

MCI je heterogeno stanje koje karakterizira blaga spoznajna smetnja a uzrok joj je različite etiologije. MCI može biti preteča razvoju prodromalne faze AD. Ukoliko nemamo dovoljno specifičnih kriterija (klinička simptomatologija potvrđena specifičnim biomarkerima) tada ne možemo govoriti o prodromalnoj fazi AD. Osobe koje ne ispunjavaju kriterije AD a imaju blage smetnje u pamćenju pripadaju grupi MCI. MCI se dijagnosticira pomoću isključivanja ostalih bolesti koje mogu biti uzrok ovom stanju. (12)

7. DIJAGNOSTIKA

AD nastaje 20 – 30 godina prije pojave prvih simptoma bolesti. Upravo zbog toga rano otkrivanje ove bolesti izuzetno je važno zbog prevencije i mogućnosti djelovanja aktivnom terapijom s ciljem usporavanja progresije same bolesti. Razvojem tehnologije rana dijagnostika Alzheimerove bolesti temeljit se na: DSM-IV, NINCDS-ADRDA,ICD-10, IWG kriterijima, biomarkerama iz plazme i cerebrospinalne tekućine, neuroimaging analizi, labaratorijskim pretragama, kognitivnom testiranju.

7.1. DSM-IV, NINCDS-ADRDA, ICD-10 KRITERIJ ZA RANU DIJAGNOSTIKU ALZHEIMEROVE BOLESTI

Iako su za razvoj i nastanak Alzheimerove bolesti još uvijek mehanizmi nastanka nepoznati pokušava se bolest dijagnosticirati što ranije, prije pojavljivanja kliničkih simptoma.

Jedan od prvih pokušaja ranog otkrivanja Alzheimerove bolesti bilo je uvođenje ljestvice od 12 kliničkih obilježja 1982.godine.(1) U toj ljestvici pridavali su se bodovi na osnovi obilježja koje je pacijent pokazivao. Tako je po 2 boda dobio za: amneziju, apraksiju/agnoziju/afaziju, logoklonus, prostornu dezorijentaciju i povećan mišićni tonus. 1 bod dobio bi za: sporu progresiju simptoma, gubitak pronicljivosti i opažanja, logoreju, progresivnu redukciju spontanog govora, epileptički napadaj, miokloničke grčeve. (1) Ova ljestvica i bodovi ne uključuju neurofiziološke, psihometrijske i podatke dobivene snimanjem mozga. Ovakvo bodovanje i uvođenje ljestvice pozitivno korelira sa postmortalnom neuropatološkom dijagnozom Alzheimerove bolesti. Negativnost ove ljestvice što nije dovoljno osjetljiva i postoji veliki broj lažno negativnih rezultata.

Dijagnoza koja se temelji na kliničkoj simptomatologiji obuhvaća tri međunarodna kriterija a to su: DSM-IV (od 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders'), NINCDS-ADRDA kriterij (od 'National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association') i ICD-10 (od 'International Classification of Disease'). (1)

U DSM-IV uz oštećenje pamćenja, afazije, agnozije, apraksije postoji i kognitivni deficit koji dovodi do poremećaja normalnog funkcioniranja oboljelih u svakodnevnom životu na radnom mjestu i u društvu. (1)

Prema NINCDS-ADRDA kriterijima, dijagnoza se klasificira kao definitivna (klinička dijagnoza koja je histološki potvrđena prilikom obdukcije), vjerojatna (tipični klinički sindrom koji nije histološki potvrđen) ili moguća (atipičan klinički sindrom ali ne postoji alternativna dijagnoza; nije histološki potvrđena) (14). Dok su glavni kriteriji na kojima se temelji NINCDS-ADRDA: demencija ustanovljena kliničkim ispitivanjima, deficiti u dva ili više kognitivnih područja, progresivno slabljenje pamćenja, odsutnost drugih patologija koje zahvaćaju mozak. (1)

ICD-10 podrazumijeva prisutnost demencije, neprepoznat i podmukao početak, spor gubitak intelektualnih i psihičkih funkcija. Za ova tri kriterija možemo reći kako DSM-IV ima bolju specifičnost dok NINCDS-ADRA ima veću osjetljivost. (1)

7.2 NOVI KRITERIJI ZA DIJAGNOZU ALZHEIMEROVE BOLESTI (IWG)

2007.godine IWG (International Working Group) dala je novi konceptualni okvir za nove kriterije prema kojima će se postavljati dijagnoza AD, ovi kreteriji bit će utemeljeni na prisutnosti biomarkera. Cilj ovog dijagnističkog kriterija je pokriti i proširiti cijeli raspon bolesti, od asimptomatske do najteže faze demencije. Primjena ovim novim kriterijima dopušta intervenciju u prodromalnoj fazi AD i olakšava istraživanja u sekundarnoj prevenciji AD u pretkliničkim stanjima. (23)

AD tradicionalno je bila oslovljavana kao tip demencije, ali pojam kao takav postao je definiran nakon publikacije od strane NINCDS-ADRDA. Dva glavna načela NINCDS-ADRDA kriterija temeljila su se na tom da se klinička dijagnoza kao takva može dijagnosticirati samo kao „moguća“ za vrijeme života oboljele osobe. Konačna dijagnoza bila je moguća samo postmortalno. Drugo načelo bilo je da se klinička dijagnoza AD mogla dodijeliti samo kada je bolest napredovala do točke koja uzrokuje značajni funkcionalni deficit. (23)

2007.godine IWG za nove kriterije u postavljanju AD dijagnoze premjestili su AD iz kliničkopatološke u kliničkobiološki entitet. (23)

Pomoću IWG kriterija AD se može prepoznati in vivo neovisno o prisutnosti demenciji. Prva stavka koje je uključena u ovaj kriterij je klinički fenotip izražen kod osobe, njezin epizodni gubitak pamćenja koji je karakterističan za oboljele od AD i može se koristiti u razlikovanju od ostalih tipova demencije. Ovaj obrazac kliničog fenotipa potrebno je potkrijepiti trodimenzionalnom analizom oblika hipokampalne regije. Druga stavka ovog kriterija je dokaz prisutnosti biomarkera, strukturalni prikaz mozga MR-om (atrofija hipokampalne regije npr.), neuroimaging prikaz pomoću FDG PET-a ili PiB PET-a (kortikalni hipometabolizam) i analiza koncentracije amiloida β (Aβ) i tau proteina (totalni tau i fosforilirani tau) u likvoru. IWG dijagnostički kriterij služi za razlikovanje kliničkobiološke dijagnoze AD od ostalih funkcionalnih poremećaja i demencije koje su prisutne u svakodnevnom životu. Pomoću IWG kriterija možemo prepoznati nastup bolesti iako ne postoje klinički simptomi. (23)

IWG KRITERIJ ZA PRETKLINIČKI OBLIK AD

IWG kriterij za asimptomatski „rizični“ tip AD je odsutnost kliničkih simptoma AD (tipičnog ili atipičnog fenotipa), in vivo dokazana prisutnost biomarkera (smanjena koncentracija Aβ sa

povećanim t-tau i p-tau u nalazima likvora i povećano nakupljanje amiloidnih plakova vidljivih PET-om).

IWG kriterij za presimptomatski tip AD je odsutnost amnestičkog sindroma karakterističnog za hipokampalni tip, također odsutnost kliničkog fenotipa karakterističnog za atipičan oblik AD, dokazana AD autosomno dominantna mutacija u genima PSEN1, PSEN2, ili APP. (23)

IWG KRITERIJ ZA TIPIČAN OBLIK AD

Prisutnost ranog epizodičkog memorijskog deficita (izoliranog ili udruženog sa ostalim bihevioralnim i kognitivnim smetnjama koji upućuju na dijagnozu MCI ili sindroma demencije). Obilježja koja su još prisutna su : postepene i progresivne smetnje u pamćenju prisutne zadnjih 6 mj, objektivni dokaz amnestičkog sindroma tipičnih za hipokampalnu regiju, in vivio dokazana prisutnost biomarkera (smanjena koncentracija Aβ sa povećanim t-tau i p-tau u nalazima likvora i povećano nakupljanje amiloidnih plakova vidljivih PET-om) i prisutna autosomno dominantna mutacija u genima PSEN1,PSEN2 ili APP. (23)

IWG KRITERIJ ZA ATIPIČAN OBLIK AD

Atipičan oblik AD prezentira se u ranojoj životnoj dobi. Prema IWG kriteriju u definiciju atipičang oblika AD spada posteriorni tip AD, logopedni tip AD i frontalni tip AD. Posteriorni tip AD prezentira se kao posteriorna kortikalna atrofija. U ovom tipu AD postoji još dva podtipa AD a to su: okcipitotemporalni podtip sa prevladavajućim poremećajem vizualne identifikacije objekta, simbola, riječi ili lica i biparijetalni podtip sa prevladavajućim vizuospacijalnim poremećajem. (23)

Logopedni tip AD prezentira se kao progresivna afazija,nemogućnost pronalaska pojedinačnih riječi, nemogućnost ponavljanja rečenice uz očuvanje semantičke, sintaktičke i motoričke sposobnosti govora. (23)

Frontalni tip AD definiran je prisutnošću ranih, prevladavajućih i progresivnih bihevioralnih promjena koji uključuju primarnu apatiju, bihevioralnu dizinhibiciju i prevladavajuću disfunkciju na kognitivnim testovima. (23)

Downov sindrom je tip AD koji se definira pojavom demencije koja je karakterizirana ranim promjenama (u mlađoj životnoj dobi) u ponašanju i izvršnim disfunkcijama u osoba oboljelih od Downovog sindroma. (23)

In vivo pronalazimo smanjenu koncentraciju Aβ sa povišenim koncentracijama t-tau i p-tau u likvoru, također se nalazi i nakupljanje amiloida vidljivih PET-om. Autosomno dominantna mutacija gena (PSEN1,PSEN2,APP) je prisutna. (23)

IWG KRITERIJ ZA „MIX“ AD

IWG je inicijalno definiro mix AD kao pojava koji se sastoji od Alzheimerove patologije i patologije drugih bolesti koje mogu biti uzrok kognitivnom deficitu kao npr.hidrocefalus, hipokampalna skleroza, cerebrovaskularne bolesti ili bolest Lewyevih tjelešaca. Zabilježeno je kako mix AD predstavlja 50% svih AD slučajeva na obdukcijama s osobitom prevalencijom u osoba starijih od 80g. (23)

IWG kriteriji za Mix AD sastoje se od kliničke slike i pozitivnih biomarkera koji su karakteristični za AD (amnestički sindrom ili jedan od kliničkih fenotipova karakterističnih za atipičan oblik AD, samnjena koncentracija Aβ, povišena koncentracija t-tau i p-tau u likvoru te povećano nakupljanje amiloida prikazani PET-om) i kliničke slike i pozitivnih biomarkera karakteristični za „ mix“ patologiju koja uključuje cerebrovaskularne bolesti i bolesti Lewyevih tjelešaca. Patologija cerebrovaskularne bolesti dokazuje se dokumentacijom povijesti bolest o preboljenju infarkta, moždanog udara ili oboje te MR prikazom vaskularnih lezija, malih krvožilnih oboljenja i cerebralne hemoragije. Patologija Lewyevih tjelešaca manifestira se kao ekstrapiramidalni znakovi, rane halucinacije ili kognitivne fluktuacije. PET skenom se vidi abnormalni dopamin transport. (23)

7.3. BIOMARKERI

U dijagnozi AD na raspolaganju danas postoji niz različitih dijagnostičkih metoda kojom se prisutnost bolesti može identificirati u vrlo ranim fazama. Ove kliničke metode nazivamo biomarkerima te se danas rutinski rade u toku dijagnostičke obrade bolesnika u specijaliziranim centrima. Postoje dva tipa biomarkera: topografski i patohistološki (tablica 1.). (12)

Patohistološki markeri odgovaraju dvama etiološkim degenerativnim procesima koji su karakteristični za Alzheimerovu patologiju a to su: amiloidna patologija koja uzrokuje amiloidne plakove i tau patologija koja uzrokuje neurofibrilarna vretena. Patohistološki markeri mogu se mjeriti u cerbrospinalnoj tekućini, mogu biti prikazani PETskeniranjem amiloida pomoću Pittsburgh compound B (PiB) ili s pomoću ostalih radioliganda.

Topografski markeri se koriste za procjenu manje specifičnih promjena na mozgu koje su uzrokovane Alzheimerovom bolešću. Ovi markeri nam pokazuju atrofiju medijalnog temporalnog režnja i smanjen metabolizam glukoze u teporo-parijetalnoj regiji. Smanjen metabolizam glukoze prikazuje se FDG PET-om (12).

	Patohistološki markeri	**Topografski markeri**
Cerebrospinalni likvor		
Amiloid β42	DA	NE
Tau,fosforilirani tau	DA	NE
PET		
Amyloid tracer uptake	DA	NE
Fluorodeoksiglukoza	NE	DA
MRI		
Medijalna temporalna atrofija	NE	DA

Tablica 1 Kategorizacija postojećih, validiranih biomarkera AD

7.3.1. Biomarkeri u cerebrospinalnoj tekućini i plazmi

Povećana razina alfa-2-makroglobulina (α2M) i komplement faktora H (CFH)29 te alfa-1-anti kimotripsina (A1ACT)30,31 pronađena je u plazmi bolesnika s AD. (2) Ovi proteini se mogu povezati sa patološkim procesima koji se odvijaju u mozgu kod ljudi koji su oboljeli od Alzheimerove bolesti ali su još uvijek nedovoljno osjetljivi.

Cerebrospinalna tekućina tj.likvor jedan je od najboljih pokazatelja patoloških promjena u mozgu. Za rano otkrivanje AD mjerimo razinu amiloid-β pepti da (Aβ42), ukupnog proteina

tau (t-tau) te fosforiliranog oblika proteina tau (P181-tau). Peptid Aβ42 smanjen je u likvoru kod oboljelih od Alzheimerove bolesti. Ova pojava se objašnjava činjenicom da se ovaj peptid nakuplja u mozgu,što smanjuje njegovu difuziju u likvor . Ukupna razina tau (t-tau) pokazatelj je neuronske smrti i povećana je u likvoru. Protein tau je unutarstanični protein, zbog smrti stanice on izlazi iz nje i putem difuzije ulazi u likvor . Povećana razina P-tau in vivo prema nekim istraživanjima korelira sa stvaranjem neurofibrilarnih vretena u mozgu. Njegova razina u likvoru također je povišena. Osjetljiva i specifična metoda za otkrivanje Alzheimerove bolesti je mjerenje omjera p-tau/ Aβ42 u likvoru. Studije su pokazale kako se ovim omjerom mogu razlikovati oboljeli od Alzheimerove bolesti od zdravih kontrola sa osjetljivošću od 86% i specifičnošću od 96%. Neka istraživanja pokazala su kako u mozgu postoje i specifične lipidne promjene kod oboljelih od AD. Ukupna razina fosfolipida i sulfatida smanjena je dok je razina ceramida i kolesterola povećana, što je posljedica deregulacije metabolizma sfingolipida u mozgu AD. (2)

Analiza fosfolipida i drugih lipida, posebno sulfati da i oksidiranih sterola u likvoru, potencijalno bi mogla dovesti do pronalaska novih biomarkera, kako za AD tako i za ostale neurodegenerativne bolesti. (2)

7.4 NEUROIMAGING ANALIZE

7.4.1 Funkcijske snimke mozga (SPECT I PET/CT MOZGA)

Tehnike neuroimaging analize imaju ogroman potencijal i vrlo su važne u dijagnosticiranju Alzheimerove bolesti.

SPECT mozga prikazuje hipoperfuziju lateralnog temporalno i parijetalnog korteksa.SPECT je široko dostupan i jeftiniji od PET-a, upravo zbog toga puno više se koristi kao alternativa PET-u. Senzitivnost SPECT metode je 77-80% a specifičnost 65-93% (14). FDG PET koristi glukozu u procjeni metabolizma mozga. Karakteristične promjene pokazuju poremećaj metabolizma posteriornog cingulatnog i temporo-parijetalnog režnja uz očuvanost istog u drugim područjima korteksa. Osim FDG kao liganda u svijetu se koriste i ligandi koji su specifični za amiloid poput PiB-a te pokazuju specifično nakupljanje amiloida u mozgu in vivo. (15) Pozitivno kortikalno vezanje PiB povezano je sa niskim koncentracijama Aβ42 u Alzheimerovoj bolesti. PiB retencija u zdravih ljudi može signalizirati pretklinički stadij

Alzheimerove bolesti u asimptomatskih pojedinaca dok kod ljudi sa blagim kognitivnim poremećajem može upućivati na prodromalni stadij Alzheimerove bolesti. (15)

7.4.2 Strukturalne snimke mozga (MR)

U svakog bolesnika je potrebno učiniti MSCT ili MR mozga. MRI je osjetljiviji od CT-a mozga u detekciji vaskularnih promjena u bijeloj tvari i znakova cerebrovaskularnih bolesti. U standardnoj procedure potrebno je učiniti koronarne T1 i aksijalne T2 snimke. Najranije promjene u Alzheimerovoj bolesti je atrofija medijalnog temporalnog režnja:gubitak volumena mozga u području hipokampusa (signifikantan nalaz kod oboljelih od nasljednog oblika Alzheimerove bolesti (16)), entorinalnog korteksa i amigdala .(4)

7.5 LABARATORIJSKE PRETRAGE

Koriste se prvenstveno za isključenje drugih uzroka kognitivnih poremećaja. Potrebno je odrediti vitamin B12, folate, TSH, kalcij, glukoza, krvna sliku, renalnu i hepatalnu funkciju. Sifilis, Borelia i HIV se određuje samo u osoba u kojih postoji sumnja na ove bolesti. (17)

7.6 KOGNITIVNO TESTIRANJE

Smetnje epizodne memorije su najranije zahvaćene bolešću zbog zahvaćanja struktura medijalnog temporalnog režnja. Prisjećanje, koje ovisi o strukturama frontalnog režnja i subkortikalnim strukturama je manje zahvaćeno.

AWN (The Alzheimer's Association Medicare Annual Wellness Visit Algorithm for Assessment of Cognition for consistency) prikazuje stupnjeviti proces prepoznavanja osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti. Ovaj proces pokušava detektirati osobe koje imaju simptome nalik na početne stadije demencije. Kliničar na godišnjoj razini provjerava kognitivno stanje osobe koja se javila radi određenih smetnji. Upravo zbog ovakvog načina provjere, potencijalno oboljelih od AD, omogućuje kliničaru da što bolje uoči pogoršanje kognitivnih funkcija kod određenih osoba. Posebno se trebaju pratiti osobe kojima je dijagnosticiran MCI. (24)

Prvi korak ka detekciji kognitivnih smetnji je HRA (Health Risk Assessment) pregled, razgovor i zapažanja. Razgovor se vodi između pacijetna, kliničara i osobe u pratnji sa bolesnikom ili njegovim njegovateljem. Ukoliko kliničar zapazi bilo kakvu smetnju kod oboljelog i ukoliko ta osoba nije u pratnji neke druge osobe koja će potvrditi informacije koju je oboljeli dao tada kliničar koristi objektivne testove koji će mu pomoći pri razlučivanju. (24)

Primjeri pitanja koja se koriste pri HRA pregledu su : U Proteklih 12 mjeseci jeste li primjetili određen gubitak pamćenja, je li se ovo stanje pogoršava?, u proteklih 7 dana jeste li tražili tuđu pomoć u izvršavanju svakodnevnih aktivnosti (pomoć pri jedenju, hodanju, korištenju toaleta, pomoć pri kućanskim poslovima)? (24)

Uz HRA pregled primjenjuje se i ADL (Aktivnost svakodnevnog života) testiranje. (24) ADL je test koji se sastoji od 7 stavki koji ispituju sposobnost bolesnika u obavljanju raznih fizičkih aktivnosti (osobna njega, odijevanje, mobilnost i osobna toaleta). U ovom upitniku također se ispituje i psihosocijalna aktivnosta (hobiji unutar i izvan kuće). Pacijenti koji su obavljali obje aktivnosti bez ičije pomoći bili su klasificirani kao osobe bez smetnji. Pacijenti kojima je bila potrebna pomoć u fizičkim aktivnostima i/ili u psihosocijalnim aktivnostima klasificirani su kao osobe sa umjerenim smetnjama. Bolesnici koji nisu mogli obavljati niti jednu od ovih radnji bez tuđe pomoći klasificirani su kao osobe sa teškim smetnjama. (25) Svako zapažanje u kojem je zabilježena fizička ograničenost trebala bi izazvati zabrinutost kod kliničara. Utvrđena je povezanost između pada fizičkih funkcija sa smanjenjem kognitivnog sposobnosti. (24)

Drugi korak u procjeni kognitivnih poremećaja prema AWV-u zahtjeva strukturirane testove. Neki od takvih su : MMSE,GPCOG, Mini-Cog, MIS, NPI, CDR. Iako ne postoji optimalan test koji će detektirati demenciju u ranoj fazi, svaki kliničar određuje koji je najprikladniji za određenu osobu. (24)

Mini-Mental State Examination (MMSE) testom se može postići maksimalno 30 bodova. Ispitivanje traje 5-10min. Pitanja su postavljena u 7 kategorija, svaka od tih kategorija predstavlja ispitivanje različitih kognitivnih funkcija. U ovih sedam kategorija spada : orijentacija u vremenu (5 bodova), orijentacija u prostoru (5 bodova), registracija i prisjećanje tri riječi (3 boda), komunikacija i razumijevanje (8 bodova), vizualno opažanje i prepoznavanje (1 bod). Broj bodova od 24-30 ne ukazuje na kognitivne smetnje, od 18-23 boda pokazuju nam blage kognitivne smetnje i od 0-17 bodova upućuju nas na teške kognitivne smetnje. Prije korištenja MMSE testa potrebno je pitati osobu o njegovom stupnju obrazovanja. Studije su pokazale kako je stupanj obrazovanja itekako povezan sa rezultatima ovoga testa.

Fillenbaum tvrdio je kako osobe sa višim stupnjem obrazovanja mogu zamaskirati blagi kognitivni poremećaj što je O'Connor i potvrdio činjenicom da pacijenti sa rezultatom od 24 boda imaju visok stupanj obrazovanja (takvi pacijenti su bili lažno negativni). (18) Prema tome se može zaključiti kako godine edukacije utječu na osjetljivost i specifičnost ovoga testa.

GPCOG, Mini-Cog, MIS je najprikladniji za rutinsku primjenu u primarnoj njezi. Njihove pozitivne karakteristike su: za administrativne stvari potrebno je 5 min, jednostavno ih primjenjuju i osobe koje nisu liječnici, imaju izvrsne psihometrijske osobine, ne ovise u potpunosti o stupnju obrazovanja oboljele osobe, lako su dostupni. (24)

Mini -Cog je kratak skrining, koristi se u osoba starije životne dobi, test sastoji se od dvije komponente koje uključuju: 3 stavke koje se koriste za ispitivanje prisječanja riječi i crtež sata. (24) Mini-Cog test pokazao je usporedivu osjetljivost i specifičnost sa MMSE. (26)

GPCOG test sastoji se od devet ključnih kognitivnih stavki o pacijentu (orjentacija u vremenu, crtež sata, nabrajanje, pravilno postavljanje ruku, informiranost i svjesnost događaja oko sebe, ime, prezime,adresa na kojoj osoba živi) i šest pitanja koja se postavljaju osobi koja je u pratnji ili njegovatelju. Ovaj test ima puno jaču osjetljivost i specifičnost u odnosu na MMSE.(26) MIS test ima veliku pouzdanost , valjanost u detektiranju kognitivnog deficita, relativno dobru osjetljivost i specifičnost.(27)

NPI (Neuropsychiatric Inventory) je test kojim se procjenjuje promjene u bihevioralnom i psihološkom poremećajima kod pacijenata oboljelih od AD. Sastoji se od 12 stavki koji uključuje: deluziju, halucinaciju,agitaciju ili agresiju,disforiju,anksioznost, apatiju, iritabilnost, euforiju, disinhibiciju, nemogućnost normalnog spavanja, prekomjerno jedenje i pijenje, neispravno motoričko ponašanje. Mogući broj bodova je od 1-144. Što je veći broj bodova to je prisutnost simptoma izraženija. Ispod 20 bodova simptomi su blago izraženi, između 20-50 bodova simptomi su umjereni i preko 50 bodova simptomi su učestali.(28)

CDR se dobiva putem intervjua pacijenta a njegovo kognitivno funkcioniranje se ocjenjuje u 6 područja : pamćenje, orijentacija, prosudba i rješavanje problema, društvena pitanja, hobiji i osobna njega. CDR se sve više koristi u kliničkim ispitivanjim za postavljanje stadija demencije (nepostojanje demencije, MCI stadij, blaga, umjerena i teška demencija). CDR je skala samo za ispitivanje kognitivnih poremećaja, u ovu skalu se ne ubraja tjelesni invaliditet ili neki drugi nekognitivni čimbenici. Ovaj test mogu primjenjivati i nemedicinsko osoblje s djelotvornim i pouzdanim identificiranjem stadija demencije. (29)

8. LIJEČENJE ALZHEIMEROVE BOLESTI

8.1 Pokušaj imunizacije

Tri godine nakon što su 1999.godine Schenk i suradnici iz farmaceutske tvrtke Elan objavili da je aktivna imunizacija pomoću beta amiloida (Ab) u transgeneričnih miševa koji eksprimiraju mutirani AbPP gen čovjeka dovela do smanjivanja neuritičnih plakova i distrofičnih neurita i astroglioze nakon 6 tjedana odnosno 11 mjeseci po imunizaciji. Ovakva ideja potakla je farmaceutkse tvrtke da na identičan način pokušaju imunizirati i ljude oboljele od Alzheimerove bolesti. Ova vrsta imunizacije bila bi pasivna imunizacija anti-Ab protutijelima. Ovakva imunizacija nije pogodna jer bi se morala izvršavati svaka 3 tjedna zbog kratkog poluživota IGg protutijela. Kako je Alzheimerova bolest kroničnog tijeka zbog česte imunizacije koja bi se trebala provodit postoji opasnost od razvoja anafilaktičnog šoka i razvoja serumske bolesti. Nuspojave ove imunizacije bile su encefalitis ili meningoencefalitis. (1)

8.2 Današnje liječenje

Današnje liječenje AD je simpotmatsko i individualno. Lijekovi koji povećavaju aktivnost kolinergičkog sustava inhibirajući acetilkolinesetrazu te antagonisti NMDA receptora dovode do regresije psihijatrijskih simptoma i oporavak kognitivnih deficita u bolesnika. Smatra se da su simptomi AD rezultat sniženja acetilkolina u presinapsama. Povišenjem acetilkolina poboljšava se memorija i kognitivni deficit u AD. Jedan od prvih ljekova bio je takrin, ali zbog svoje hepatotoksičnosti povućen je. Inhibitori acetilkolinesteraze su: takrin, donepezil, galantamin, fiziostigmin, eptastigmin, rivastigmin, velnakrin, metrifonat, metansulfonil fluorid, ksanomelin, sabkomelin. Od kolinergičkih agonista tu spadaju arekolin, RS-86 (2-etil-8-metil-2,8-diazospiro-1,3-dianhidrobromid) . Analozi acetilkolina koji se također koriste u liječenju su: oksotremorin, pilokarpin, ksanomelin, cevimelin, milamelin, sabkomelin, besipirdin, cinopirdin, betanehol (budući da ne prolazi krvno-moždanu barijeru davan je intraventrikularno). (1)

Najčešće korišteni lijekovi su: donepezil, rivastigmin i galantamin. Ovi lijekovi primjenjuju se oralno, dostatno dospijevaju u središnji živčani sustav i mnogo su manje toksični od takrina. (19)

Donepezil je djelotvoran na kognitivne simptome. Smanjuje psihijatrijske simptome i poboljšava svakodnevnu aktivnost. Njegova primjena koristi se za blagu i umjerenu Alzheimerovu bolest. Lijek je registriran na tržištu RH i nalazi se na B listi lijekova HZZO-a.

Rivastigmin djelotvoran je na kognitivne simptome u manjoj i većoj dozi te na psihijatrijske simptome samo u većoj dozi. Registriran je za liječenje blage i umjerene faze Alzheimerove bolesti. Lijek je također registriran na tržištu RH i nalazi se na B listi HZZO-a. (22)

Galantamin osim inhibitornog svojstva na kolinesterazu stimulira i nikotinse receptore koji oslobađaju acetilkoln. Lijek nije registriran u RH.

Eksicitotoksična aktivacija glutamatne transmisije putem NMDA receptora pridonosi patofiziologiji Alzheimerove bolesti. Memantin se veže za kanale NMDA receptora i nekompetitivno ih blokira. Lijek se bolje podnosi i manje je toksičan od inhibitora kolinesteraze. On također oporavlja funkciju oštećenih neurona. Učinkovit je kod umjerenih i uznapredovalih stadija Alzheimerove bolesti. Memantin je dostupan i u Hrvatskoj. (19)

Inhibitori acetilkolinesteraze i NMDA antagonist memantin mogu se kombinirati u liječenju Alzheimerove bolesti što je zlatni standard obzirom da se upravo s ovakvim liječenjem postižu najbolji rezultati obzirom na oporavak kognitivnih funkcija i svakodnevnih aktivnosti. (20) Kombinacija ovih lijekova pokazala je da značajno odgađa institucionalizaciju ovih bolesnika što predstavlja uštede za zdravstveni sustav.

Neuroleptici se čestko koriste za simptome agresije, agitacije i psihoze. Najefikasnijim se pokazao risperidone. Neuroleptici imaju svoje nuspojave na koje treba uvijek pomisliti. Neke od nuspojava su: sedacija, parkinsonizam, bronhopneumonija,edem, povećan rizik za razvoj moždanog udara. Trebaju se prepisivati u minimalnim dozama i izbjegavati u dugotrajnoj primjeni.

8.3 Nove mogućnosti liječenja Alzheimerove bolesti

U tijeku su brojne kliničke studije s lijekovima koji bi djelovali na sam mehanizma bolesti; takozvani disease-modifying lijekovi. Postoji nekoliko pristupa:

1. Lijekovi koji sprečavaju stvaranje amiloidnih plakova

Amiloid prekursor protein se razgrađuje s α, β ili γ sekretazom. β i γ sekretaza uzrokuju stvaranje amiloida βeta 40 i βeta42 za koje se smatra da lako stvaraju agregate koji su visoko toksični za neurone. U tijeku su kliničke studije supstanci koji bi inhibicijom ovih enzima sprečavali stvaranje toksičnog βeta amiloida.

2. Lijekovi koji djeluju na tau protein

Za nastajanje fosforiliranog tau proteina bitan je enzim glikogen sintaza kinaza-3br.Inhibicija aktivnosti ovog enzima je pokazala u eksperimentalnih životinja sniženje razine fosforiliranog tau proteina. (21)

9. ZAKLJUČAK

Od Alzheimerove bolesti (AD) i drugih oblika demencija danas u svijetu boluje 24 milijuna ljudi. Očekuje se da će taj broj i dalje rasti te nam predstoji „epidemija demencije“. Kako ova bolest nije samo bolest starije populacije nego i ljudi mlađe životne dobi, medicina i cijeli svijet suočen je sa vrlo ozbiljnom bolešću koja prijeti. Rana dijagnostika, koja se danas temelji na otkrivanjima biomarkera u likvoru i neuroimaging prikazima omogućuju što ranije detektiranje ove bolesti. Nastoje se prepoznati patološke promjene koje još nisu progredirale u tolikoj mjeri da se klinički očituju. Raznim istraživanjima nađeni su geni koji su krivci za obolijevanje ljudi u ranoj životnoj dobi. Upravo pomoću ovih mutacija gena nastoji se proučiti mehanizam samog nastanka ove bolesti. Ukoliko se uspije razjasniti u potpunosti mehanizam patogeneze, tada postoji i nada za razvoj konkretnijih i primjerenijih lijekova. Iako za sada postoje samo lijekovi kojima se liječe simptomi AD, istraživanja i znanost pokušavaju pomaknuti granice i nastoje pridonijeti razvoju novih oblika liječenja i/ili prevencije ove još uvijek neizlječive bolesti.

10. ZAHVALE

Iskreno se zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Nataši Klepac na uloženom trudu, savjetima i potpori u izradi ovog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji na podršci i razumijevanju od prvih dana studija.

11. LITERATURA

1. Šimić G. Stranica Gorana Šimića [Internet] Zagreb: Goran Šimić; 2010. Starenje i Alzheimerova bolest. [pristupljeno 05.05.2017]. Dostupno na: http://dementia.hiim.hr/neuro.htm
2. Martina Malnar , Marko Košiček , Silva Hećimović. Alzheimerova bolest: od molekularnog mehanizma do rane dijagnoze.2009; 45(3);234-243
3. Clive Ballard, Serge Gauthier, Anne Corbett, Carol Brayne, Dag Aarsland, Emma Jones. Alzheimer's disease.Lancet.2011; 377 (9770); 1019-31
4. Richard Mayeux, M.D. Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2010;362:2194-201.
5. Thies W, Bleiler L. Alzheimer's disease facts and figures. [1] Alzheimer's & Dementia. 2013;9(2):208-45
6. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. Arch Neurol 2008;65 (11):1502–8.
7. 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; 12 (3):189-98.
8. Lynn M. Bekris, Chang-En Yu, Thomas D. Bird, and Debby W. Tsuang. Genetics of Alzheimer Disease.J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010. 23(4); 213-227
9. Stokholm J, Vogel A, Gade A, Waldemar G. Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;22 (1):54.
10. Hamilton L, Fay S, Rockwood K. Misplacing objects in mild to moderate Alzheimer's disease: a descriptive analysis from the VISTA clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80 (9):960-5.
11. Raheel Mushtaq,Charles Pinto, Shah Faisal Ahmad Tarfarosh, Arshad Hussain,Sheikh Shoib, Tabindah Shah et.al. A Comparison of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) in Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease - A Study from South East Asia (Kashmir, India). Cureus.2016;8(5); e625
12. Bruno Dubois, Howard H Feldman, Claudia Jacova, Jeff rey L Cummings, Steven T DeKosky, Pascale Barberger-Gateau et.al. Revising the defi nition of Alzheimer's disease: a new lexico. Lancet Neurol 2010; 9 (11): 1118–27
13. Delacourte A, David JP, Sergeant N, et al. The biochemical pathway of neurofi brillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. Neurology 1999; 52: 1158–65

14. Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neuro 2007; 6 (8); 734–46.
15. Ahmed R M, Paterson R W, Warren J D, H Zetterberg, J.T.O' Brein, N.C.Fox et al. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85 (12): 1426-34
16. Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. Lancet. 2001;358(9277):201-5.
17. Hort, J., O'Brien, J. T., Gainotti, G., and on Behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2010; 17 (10); 1236–48
18. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. J Am Geriatr Soc. 1992;40(9):922-35.
19. Bertram G. Katzung,Susan B.Masters,Anthony J.Trevor. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada 11.izdanje.2011;1041
20. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 2006;14 (8);704-15
21. Salomone, S., Caraci, F., Leggio, G. M.,Fedotova J., Drago F.New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease-modifying drugs. Br J Clin Pharmacol 2012; 73(4): 504–17.
22. Farlow, M.R., Small, G.W., Quarg, P. and Krause, A. Efficacy of rivastigmine in Alzheimer' disease patients with rapid disease progression: results of a meta-analysis. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 20 (2-3): 192-7.
23. Bruno Dubois, Howard H Feldman, Claudia Jacova, Harald Hampel, José Luis Molinuevo, Kaj Blennow et.al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol 2014; 13 (6): 614–29.
24. Cyndy B. Cordell, Soo Borson, Malaz Boustani, Joshua Chodosh , David Reuben , Joe Verghese et.al. Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive impairment during the Medicare Annual Wellness Visit in a primary care setting. Alzheimer's & Dementia 9 (2013); 141–150.
25. Christian K AndersenEmail author, Kim U Wittrup-Jensen, Anette Lolk, Kjeld Andersen and Per Kragh-Sørensen. Ability to perform activities of daily living is the

main factor affecting quality of life in patients with dementia. Health and Quality of Life Outcomes2004.doi:10.1186/1477-7525-2-252

26. Bart Sheehancorresponding author. Assessment scales in dementia. 2012 Nov; 5(6): 349–358.
27. ArticlesScreening for dementia with the MemoryImpairment ScreenH. Buschke, MD; G. Kuslansky, PhD; M. Katz, MPH; W.F. Stewart, PhD;M.J. Sliwinski, PhD; H.M. Eckholdt. Screening for dementia with the MemoryImpairment Scree. Neurology 1999;52(2):231-8.
28. Neuropsychiatric Inventory (NPI). Setting the Standard for Alzheimer Research.NpiTEST [Internet].[pristupljeno 2.06.2017]. Dostupno na : http://npitest.net/index.php
29. Alzheimer's Disease Research Center Washington University, St. Louis. Clinical Dementia Rating (CDR) Scale.2001. [Internet].[pristupljeno 28.05.2017]. Dostupno na : http://alzheimer.wustl.edu/cdr/pdfs/cdr_overviewtranscript-revised.pdf

12. ŽIVOTOPIS

Lara Job rođena je 28. Svibnja 1991. godine u Virovitici. Svoje obrazovanje započinje u Osnovnoj školi Josipa Kozarca uz koju pohađa i glazbenu školu Jan Vlašimsky. Poslije osnovne škole upisuje se u Opću gimnaziju Marka Marulića, također u Slatini. Prvu godinu akademskog obrazovanja provodi na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu, smjer fizika i kemija, nakon kojeg upisuje Medicinski fakultet u Osijeku. Nastavak svog obrazovanja želi provesti u Zagrebu te nakon prve godine studija odlazi na Medicinski fakultet u Zagreb.