

Neurobiologija demencija

Šimić, Goran

Source / Izvornik: **Biološke osnove i terapija ponašanja, 2006, 187 - 211**

Book chapter / Poglavlje u knjizi

Publication status / Verzija rada: **Published version / Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:579793>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



17. NEUROBIOLOGIJA DEMENCIJA

Prema tradicionalnoj definiciji, demencija (lat. *de* – bez, *mens* – um) opće je, progresivno propadanje intelektualnih funkcija. Ova definicija nije dobra jer bolesti mozga ne zahvaćaju sve njegove dijelove jednako, a biološka podloga spoznajnih procesa ima oblik preklapajućih neuronskih mreža organiziranih oko recipročno povezanih kortikalnih epicentara. Stoga se demencija ne može promatrati kao određena bolest, nego samo kao zajednički naziv za brojne neuropsihološke promjene koje nastaju kao karakteristične posljedice pojedinih kroničnih moždanih bolesti (encefalopatija). Demencija se načelno pojavljuje kao dominantan sindrom u kliničkoj slici bolesnika kad patološkim procesom budu oštećena ključna područja sljepoočnog (entorinalni korteks, hipokampalna formacija i amigdala), čeonog (orbitofrontalna ili laterofrontalna područja), ili stražnjeg dijela tjemennog režnja. Zahvaćenost lateralne sljepoočne, prednje tjemene i inzularne moždane kore dodatno pogoršava kliničku sliku, a istodobno oštećenje projekcijskih skupina neurona crne i bazalne jezgre, lokus ceruleus, ventralnoga tegmentalnog područja i rafe jezgara dovodi i do supkortikalnih znakova i simptoma.

Velik je broj poremećaja koji mogu uzrokovati oštećenja jednog ili više navedenih ključnih područja mozga. Ukupno ima više od 50 bolesnih stanja u kojima demencija čini veći ili manji dio kliničke slike. S obzirom na patološke uzroke, demencija može nastati kao posljedica neurodegenerativnih, vaskularnih, infektivnih (AIDS, subakutni sklerozirajući panencefalitis, herpes simplex encefalitis, neurosifilis, reaktivacija virusa ospica itd.), traumatskih, metaboličko-toksičnih, te neoplastičnih bolesnih stanja.

S obzirom na progresiju bolesti, uzroci demencije mogu se podijeliti u kronične progresivne i neprogresivne encefalopatije. Kronične neprogresivne encefalopatije obično nastaju zbog ozljeda ili hipoksije te rezultiraju kroničnom neprogredirajućom demencijom. Kronične progresivne encefalopatije mnogo su češće, a, s obzirom na uzrok, dijele se u 'vanjske', metaboličke i 'unutrašnje'. Kronične progresivne encefalopatije koje nastaju zbog 'vanjskih' uzroka (akutna difuzna ili žarišna ozljeda mozga, subdural-



ni hematom, demencija boksača, primarni intrakranijalni tumor, metastatski karcinom, normotenzivni hidrocefalus, paraneoplastični sindrom, ciste parazita, apsces mozga itd.) dovode do povećanoga intrakranijalnoga tlaka, te se relativno lako klinički razlikuju od preostalih dviju kategorija.

U *metaboličke* uzroke kronične progresivne encefalopatije ubrajaju se različita toksična stanja (sistemne infekcije, alkoholizam, predoziranje drogama, otrovanja teškim metalima i organskim otapalima), deficijencija vitamina B₁₂, B₁, B₂, kronična hepatična, renalna i kardiorespiratorna encefalopatija, endokrini poremećaji (dijabetička ketoacidoza, kronična hipoglikemija, hipotiroidizam, hipoparatiroidizam i hiperparatiroidizam, adrenalna insuficijencija i Cushingov sindrom), bolesti nakupljanja (metakromatska leukodistrofija, Kufsova bolest, Hallervorden-Spatzova bolest), te poremećaji elektrolita (hipernatrijemija i hiponatrijemija, hiperkalcemija i hipokalcemija). Alkoholna encefalopatija u starijih muškaraca, te hipotiroidizam u starijih žena (za postavljanje dijagnoze potrebno je izmjeriti koncentraciju stimulirajućeg hormona štitne žlijezde, TSH), vjerojatno su najčešći uzroci demencije iz ove skupine. Stupanj poremećaja moždanih funkcija fluktuiraju u ovisnosti o vrsti i relativnoj težini temeljne bolesti, a uobičajeni simptomi metaboličkih encefalopatija jesu poremećena koncentracija (smetenost), mentalna i psihička usporenost, brzo oscilirajuće stanje budnosti (npr. pospanost se izmjenjuje s povećanom nesvrshodnom aktivnošću), anomija, nekoherentno razmišljanje (pisani jezik je uvijek jače poremećen nego govorni), poremećaji percepcije koji dovode do iluzija i halucinacija (sve do delirija u kojem ih bolesnik doživljava kao zastrašujuće), konstrukcijska apraksija, dezorijentacija (najprije u vremenu, a zatim i u prostoru, ali malokad za vlastiti identitet), te neprikladno socijalno ponašanje. Neurološki znakovi koji često prate metaboličku encefalopatiju jesu tremor i mioklonus, a elektroencefalogram tipično pokazuje difuzne spore valove velikih amplituda. *Za razliku od 'unutrašnjih' kronično progresivnih encefalopatija, metaboličke su encefalopatije u načelu reverzibilne, tj. mogu se izliječiti.* Ovo, naravno, ne isključuje mogućnost da i pacijenti s 'unutrašnjom' kronično progresivnom encefalopatijom obole od metaboličke encefalopatije. Dapače, zbog smanjenih moždanih 'rezervi', u ovih su bolesnika metaboličke encefalopatije učestalije.

'*Unutrašnje*' kronične progresivne encefalopatije najvažnija su skupina bolesti koje uzrokuju demenciju, a, s obzirom na to koji je dio mozga zahvaćen patološkim procesom, dijele se na kortikalne, kortikalno-supkortikalne, supkortikalne i multifokalne. Uz Alzheimerovu bolest, najvažnije *kortikalne* kronično progresivne encefalopatije žarišne su (lobarne) atrofije (frontotemporalna demencija, demencija čeonog režnja, primarne progresivne afazije i agnozije), Pickova bolest, Braakova demencija i nasljedne tauopatije.



U najučestalije *kortikalno-supkortikalne* kronično progresivne encefalopatije ubrajaju se vaskularna demencija, bolest Lewyjevih tjelešaca i druge sinukleinopatije, alkoholna encefalopatija, kortikobazalna degeneracija.

Najvažnije *supkortikalne* kronično progresivne encefalopatije jesu progresivna supranuklearna kljenut (PSP, od engl. *progressive supranuclear palsy*, Steele-Richardson-Olszewskijev sindrom), Huntingtonova bolest i Parkinsonova bolest.

U kronično progresivne *encefalopatije s mnogobrojnim žarištima* ubrajaju se spongioformne encefalopatije (još se nazivaju i prionskim bolestima) kao što su Creutzfeldt-Jacobova bolest (CJD, od *Creutzfeldt-Jacob disease*), kuru, Gerstmann-Sträussler-Sheinkerov (GSS) sindrom i smrtonosna obiteljska nesаница (FFI, od *fatal familial insomnia*), multipla skleroza, progresivna leukoencefalopatija, neke nasljedne spinocerebelarne ataksije, amiotrofična lateralna skleroza (naziva se još i Lou Gehrigovom bolešću).

Alzheimerova bolest

Vrlo je vjerojatno da je kudikamo najčešći oblik demencije, bolest čije znakove i simptome suvremena medicina naziva Alzheimerovom bolešću (*Alzheimer's disease, AD*), postojala od davnine jer su simptome i znakove Alzheimerove bolesti opisali već stari grčki i rimski pisci, Shakespeare i drugi, iako je sam naziv za nju bio različit u različita vremena i u različitim kulturama. AD je dobila naziv po Alzheimeru, koji je bolest opisao na sastanku psihijataru jugozapadne Njemačke u Tübingenu 3. i 4. studenoga 1906. godine u 51-godišnje bolesnice Auguste D.

● Prvi simptomi u navedene bolesnice uključivali su promjene osobina ličnosti s jakim osjećajem ljubomore prema mužu, a 25. studenoga 1901. godine kad je dovedena u Bolnicu za duševne bolesti u Frankfurtu na Maini, imala je poremećeno pamćenje, poteškoće u čitanju i pisanju i paranoju. Poslije su se pojavile i halucinacije, disfazija, disgnozija i dispraksija, te je naposljetku 8. travnja 1906. umrla. Alzheimer je uočio i povezo navedene kliničke simptome bolesti s postmortalnim neuropatološkim obilježjima: atrofijom moždane kore i gubitkom neurona, te prisutnošću plakova i neurofibrilarnih promjena prikazanih metodom srebrne impregnacije po Bielschowskom. Njegovo je izlaganje najprije samo kratko notirano u 'Neurologisches Zentralblatt', a zatim i objavljeno u dvama njemačkim časopisima 1907. godine. 'Plakovi' su u to vrijeme već bili dobro poznati – prvi ih je opisao Beljehow 1889. godine, a zatim i Marinesco i Blocq 1892. godine, te Redlich 1898. godine u dvaju dementnih pacijenata, što je nazvao 'milijarnom sklerozom' (tek je Perusini 1910. godine ovaj naziv promijenio u plakove). No, neurofibrilarnu 'proliferaciju' vjerojatno je prvi opisao upravo Alzheimer (iste je godine opisao i povezo s demencijom i Fischer), i to kao promjenu koju je uočio u go-





tovo svakom četvrtom neuronu moždane kore bolesnice Auguste D. Kao i senilne plakove (SP) za koje je Alzheimer primijetio da se mogu prepoznati golim okom čak i bez posebnog bojenja, ovu strukturnu abnormalnost što se svjetlosno-mikroskopski očituje ponajviše neurofibrilarnim snopćima (NFT, od neurofibrillary tangles), nije lako vidjeti na rutinskim hemalaun-eozinskim i krezil-violetnim (Nissl) preparatima. Prvi je vizualizaciju i SP i NFT, u mediju uklopljenim ili smrznutim rezovima, omogućio Bielshowsky razvojem bojenja srebrnom impregnacijom 1902. godine. Ova je metoda, uz bojenje po Crossu i Gallyasu, i danas među najkorištenijima za navedenu svrhu, a upravo je s pomoću nje 1911. godine sam Bielschowsky prvi uočio da se SP u središnjem dijelu sastoje od amiloida.

Nakon drugoopisanog slučaja 56-godišnjeg bolesnika s kliničkim obilježjima demencije koji je umro 1910. godine, a za kojeg je Alzheimer ustanovio prisutnost velikog broja plakova u moždanoj kori bez neurofibrilarnih promjena, Kraepelin je bio uvjeren da je riječ o posebnoj bolesti, te skovao eponim Alzheimerova bolest.

Nažalost, sve do današnjih dana, ni jedna se od brojnih opisanih karakterističnih neuropatoloških promjena nije pokazala potpuno specifičnom (patognomoničnom), kao niti bilo koji drugi biološki pokazatelj, jer se svi mogu naći u tijeku normalnog starenja ili različitim patološkim stanjima. Zato se može reći da ni gotovo stotinu godina od prvog opisa, ne razumijemo točan uzrok i narav navedenih promjena, pa AD s pravom, uz golemi napor i velike količine prikupljenih podataka, i dalje nosi epitet 'zagonetke svih zagonetki'. Zahvaljujući razvoju neuroanatomskih, genetskih i molekularno-biokemijskih metoda ipak se s optimizmom može reći da se sve više otkrivaju odnosi između kognitivnih promjena i njihovih morfološko-patoloških supstrata, rizični i zaštitni činitelji, te geni, molekule i procesi koji ubrzavaju, odnosno usporavaju promjene povezane sa starenjem i nastankom bolesti.

Tijekom gotovo više od pedeset godina nakon otkrića, smatrano je da se AD pojavljuje u dobi prije 65. godine života. Dok se 'presenilna demencija' izjednačavala s AD-om, izraz 'senilna demencija' rabljen je za opis demencije u starijih osoba i također se primjenjivao bez obzira na uzrok, npr. i za AD i za cerebrovaskularnu bolest. Radi isticanja razlike u odnosu prema 'presenilnoj demenciji', skovan je potom izraz 'senilna demencija Alzheimerova tipa'. Danas se više ne bi trebao rabiti ni jedan od navedenih izraza jer AD može nastupiti u bilo kojoj dobi nakon 30. godine života (najmlađi dokumentirani bolesnik imao je 26 godina), a, osim AD i cerebrovaskularnih bolesti, postoje i mnogi drugi uzroci i 'presenilne' i 'senilne demencije'.

Podmukla i postupna progresija oštećenja spoznajnih funkcija glavno je kliničko obilježje AD-a, a slabljenje zapamćivanja najizraženiji i najstalniji znak. Simptomatologiju AD-a prvi je 1950. godine detaljno opisao Sjögren, te je podijelio u 3 stadija. U prvom, ranom stadiju, karakterističan je gubitak epizodičnoga deklarativnog pamćenja, napose usvajanja novih sadržaja,

što je praćeno i progresivnim propadanjem mogućnosti prisjećanja već usvojenih epizodićnih sadržaja (ovakav obrazac oštećenja pamćenja sličan je onomu kakav se vidi nakon obostranog odstranjenja hipokampusa). Po-teškoće u pronalaženju prave rijeći (anomićka disfazija) tijekom spontanog govora obićno su prvi karakteristićni znak zbog kojeg pacijent zaobilaznim putem nastoji reći što je naumio. Oscilacije raspoloženja s promjenenama u osobinama lićnosti mogu biti dodatni simptomi. Bolesnik mođe imati probleme u izvođenju svakodnevnih aktivnosti, npr. pri oblaćenju, vođenju evidencije čekova, pronalaženju željenog puta, ili prisjećanju gdje mu se nalaze stvari. Mogu biti oštećeni ispravno procjenjivanje i apstraktno mišljenje, prepoznavanje osoba (prosopagnozija), a u većine se uočava nedostatak spontanosti i inicijative. Kao prvi simptom, u oko 10 % bolesnika mogu se pojaviti i izolirana afazija ili vremenska i prostorna dezorijentacija. Također se mogu vidjeti agresivnost i iritabilnost, obićno kao posljedica gubitka kontrole i sposobnosti zapamćivanja. Ovi se simptomi ipak pojavljuju u manjega broja bolesnika, jer većina uglavnom nije svjesna propadanja vlastitih spoznajnih sposobnosti. U manjem broju slučajeva već u ovom, ranom stadiju mogu biti prisutne halucinacije i paranoidne ideje, a neurološki je status obićno uredan.

U *drugom* je *stadiju* jasno izražena progresija demencije, te sve više dolaze do izražaja i žarišni neokortikalni simptomi: apraksija, agnozija i afa-zija. Govor i ćitanje sve su lošiji, a sama je artikulacija obićno još očuvana. Ućenje, prepoznavanje najbliće okoline i rodbine, te semantićko pamćenje postaju sve slabiji, dok pamćenje davnih događaja ne mora biti u potpunosti izgubljeno. Još je uvijek dobro očuvano proceduralno pamćenje, tj. sposobnost ućenja novih motorićkih obrazaca. Zbog gubitka osjećaja o prostoru i vremenu, agitacija, agresivnost i nekooperativnost sve više napreduju, zbog ćega se mogu razviti i depresija, anksioznost i paranoidne reakcije. Deluzije, halucinacije i neprimjereno seksualno ponašanje pojavljuju se u manjem broju slučajeva. Ćesta je i pospanost po danu, te zbunjenost nastupanjem sumraka (*sundowning*). Mogu nastupiti i znakovi rigidnosti (ali bez hiperkinezije), epileptićni napadaji i logoklonus.

U posljednjem, *trećem stadiju*, klinićka je slika više jednolićna, ali istodobno i difuznija s obzirom na žarišne znakove. Deklarativno je pamćenje u potpunosti izgubljeno (i epizodićko i semantićko), a poćinje se gubiti i proceduralno. Svakodnevene aktivnosti postaju nemoguće jer bolesnik više ne mođe hodati, žvakati, gutati, kontrolirati sfinktere, te postaje potpuno ovisan o skrbi drugih. Ovaj stupanj ovisnosti obićno se testira i mjeri upitnikom o svakodnevnim aktivnostima (ADL, od *Activities of Daily Living questionnaire*). Pojavljuju se motorićki i drugi žarišni neurološki ispadi, a raste i incidencija epileptićnih napadaja. Prevladavaju znakovi oštećenja ćeonog reźnja: primitivni refleksi, paranoja, dezinhibicija, fleksijske kon-



trakture, stereotipni pokreti i ponavljanje istih fraza, riječi ili slogova. Na-
posljedku nastupaju koma i smrt, obično od infekcije. Sjögrenov klinički
opis vrijedi i danas, iako su od tada brojni autori pridonijeli još detaljnijem
i točnijem opisu složene i vrlo varijabilne kliničke slike.

Tako je opisano da se depresivni i psihotični simptomi pojavljuju i
u do 30-40 % bolesnika, od čega su paranoidne misli najčešći psihotični
simptom, a pojavljuju se prosječno u oko 16 % oboljelih. U jednoj većoj
studiji agresivno je ponašanje zabilježeno u 52 % bolesnika, od toga ih je
35 % bilo samo verbalno agresivno, a 18 % i fizički. Vidne se halucinacije
susreću u oko 13 %, a slušne u oko 10 % bolesnika. Halucinacije su obično
povezane s brzim kognitivnim propadanjem. Čini se da bolesnici s depre-
sivnim simptomima i shizofrenijom u prosjeku imaju slabija kognitivna
oštećenja i manje proširen ventrikulski sustav, što je možda povezano s
uzimanjem antidepresivnih i antipsihotičnih lijekova. Bolje raspoloženje
od onoga prije nastanka bolesti zabilježeno je u 3,5 % do 17 % pacijenata.
Ekstrapiramidni sindrom pojavljuje se u 9 % do 36 %, mioklonus u 5 % do
55 %, a generalizirani kloničko-tonički napadaji u 9-64 % bolesnika. Sma-
traju se kasnim znakom AD-a, a povezani su s velikim gubitkom neurona
zahvaćenih dijelova korteksa.

Biološki pokazatelji AD mogu se podijeliti na središnje (intrakranijal-
ne) i periferne. Do 1980. godine veći je dio istraživača mislio da je AD
ograničena na mozak, dok su samo neki pretpostavljali da je riječ o sistem-
noj bolesti. Tada su u bolesnika s AD-om otkrivene tri različite abnor-
malnosti u perifernim tkivima: povećana aktivnost monoamino oksidaze
u trombocitima, nestabilnost kromosoma u limfocitima i abnormalno-
sti eritrocitne membrane. Poslije su opisani i pojačani odgovor na oralni
test tolerancije glukoze s gubitkom tjelesne težine usprkos odgovarajućoj
prehrani, abnormalnosti fibroblasta, smanjeni broj CD8⁺ limfocita T, sma-
njen broj muskarinskih i nikotinskih receptora na limfocitima i drugi po-
remećaji. Ipak, od svih pronađenih sistemnih učinaka AD-a ni jedan se
nije pokazao specifičnim, a ovi nalazi još su više naglasili pitanje zašto bo-
lest selektivno zahvaća baš mozak. Odgovor je očito u izravnom odnosu s
etiologijom bolesti, koja je još uvijek nedovoljno poznata.

Mogući neurokemijski kandidati za biološke pokazatelje AD uključuju
neurotransmitore, neuropeptide i aminokiseline. Brojna su istraživanja us-
tanovila deficit aferentnih kortikalnih sustava koji se kao načelnim neuro-
transmitorom koriste acetilkolinom, dopaminom, noradrenalinom i seroto-
ninom. Jedan od najstalnijih nalaza jest zahvaćenost kolinergičnog sustava,
iz čega se početkom osamdesetih godina 20. stoljeća razvila tzv. *kolinergička hipoteza poremećaja pamćenja u starenju i AD*. Naime, najprije je otkri-
vena redukcija acetilkolin-esteraze (AChE), a zatim i smanjenje aktivnosti
kolin-acetiltransferaze (ChAT) u neokorteksu i hipokampusu bolesnika s

uznapredovalom AD. Na to su se nadovezali dokazi o degeneraciji glavnog izvora kolinergične inervacije korteksa, bazalne Meynertove jezgre, te degeneraciji glavnog izvora kolinergične inervacije hipokampusa, medijalne septalne jezgre. U cerebrospinalnoj tekućini oboljelih od AD-a nađena su protutijela na kolinergične neurone, smanjena aktivnost AChE i smanjena koncentracija kolina. Čini se također da smanjeni broj nikotinskih receptora u moždanome tkivu relativno dobro korelira sa stupnjem demencije. No, zbog preklapanja vrijednosti s nedementnim osobama kolinergični se deficit ne može pouzdano utvrditi. Osim toga, tijekom devedesetih godina 20. stoljeća uvidjelo se da je degeneracija kolinergičnih neurona sekundarna i relativno kasna posljedica oštećenja kortikalnih neurona, koji ne dostavljaju dovoljno trofičnih činitelja (ponajprije živčanog činitelja rasta, NGF, *nerve growth factor*) aksonima kolinergičnih neurona. U zdravom mozgu ti činitelji vežu se za odgovarajuće niskoafinitetne i visokoafinitetne receptore i zajedno s njima retrogradnim aksonskim transportom odlaze u jezgru kolinergičnih neurona regulirajući njihovu gensku ekspresiju (npr. aktiviraju prepisivanje gena za enzim kolin-acetiltransferazu (ChAT) koji iz acetil-koenzima A i kolina stvara acetilkolin).

Od neuropeptidergičnih pokazatelja u moždanom je tkivu najčešći nalaz smanjena razina somatostatina, iako ni ovaj pokazatelj nema dijagnostičku vrijednost, jer se redukcija somatostatina viđa u brojnim psihijatrijskim i neurološkim poremećajima. Istraživanja koncentracija aminokiselina u cerebrospinalnoj tekućini bolesnika s AD-om većinom nisu podudarna, ali u skladu s novijim shvaćanjima (vide infra) ističe se važnost nalaza povećane razine glutamata i prolina, te smanjene razine taurina, ornitina i lizina. Najnovija istraživanja iz 2004. i 2005. godine na više od dvije stotine normalnih i dementnih ispitanika potvrdila su veliku osjetljivost i specifičnost određivanja fosforiliranih epitopa tau proteina (napose fosfo-tau₂₃₁) u dijagnostici Alzheimerove bolesti, a posebice su se pokazala korisnima u razlikovanju oboljelih od Alzheimerove bolesti u odnosu prema oboljelima od frontotemporalne demencije i Lewyjeve bolesti.

Razvoj tehnika za vizualizaciju moždanog tkiva i aktivnosti moždanih stanica (MRI, fMRI, PET, SPECT, rCBF) otvorio je nove načine za dijagnostiku i istraživanje AD-a. Atrofija hipokampusa uobičajeno je obilježje uznapredovalih slučajeva AD i relativno dobar radiološki pokazatelj prisutnosti bolesti. Blaža redukcija volumena hipokampusa postoji i u klinički normalnih starijih osoba. Dobru pozitivnu korelaciju između patoloških promjena u AD-u pokazuje također dilatacija hipokampalne fisure. Više skupina istraživača pokušalo je na temelju nalaza hiperintenziteta bijele tvari (WMH, od *white matter hyperintensities*) razviti dijagnostički kriterij s pomoću kojeg bi se magnetnom rezonancijom razlikovale dementne od nedementnih osoba. No, WMH su bili prisutni u samo 30–60 %

bolesnika s AD-om, a nađeni su i u normalnih nedementnih osoba. Nadu u dijagnostičku vrijednost WMH ipak daje nalaz da je oblik periventrikularnih WMH (a ne onih u dubokim dijelovima bijele tvari) mnogo učestaliji u bolesnika s AD-om, nego u ostalih skupina ispitanika, npr. onih s vaskularnom demencijom (VaD), jer se u AD WMH ponajviše pojavljuju u periventrikularnom području čeonih rogova lateralnih ventrikula. Stupanj WMH pozitivno korelira sa stupnjem kognitivnog oštećenja u AD-u. Istraživanja cerebralnog metabolizma pomoću pozitronske emisijske tomografije pokazala su da je obostrani hipometabolizam sljepoočnih i tjemenih dijelova mozga najranija karakteristična abnormalnost u AD-u (osjetljivost oko 92 %, specifičnost 80 %). U umjereno do jako dementnih bolesnika uočava se i zahvaćenost čeonih režnjeva. SPECT-om se obično ustanovi smanjen protok krvi u sljepoočnim područjima mozga.

Budući da nije pronađen ni jedan potpuno zadovoljavajući biološki pokazatelj za postavljanje dijagnoze AD-a, i danas se klinička dijagnoza temelji na simptomatologiji. Tri međunarodno prihvaćena kriterija jesu: *DSM-IV*, *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*, deseta revizija).

U *DSM-IV* kriteriju, osim kognitivnih deficita kao što su oštećenje pamćenja, afazija, agnozija, apraksija, navodi se da deficit mora biti dovoljan da dovede do poremećaja normalnoga djelovanja osobe na radnom mjestu i u društvu. Pouzdanost (specifičnost) dijagnoze prema ovom konceptu iznosi 0,55–0,65, a osjetljivost od 0,71–0,8.

Koncept *NINCDS-ADRDA* Radne skupine, temelji se na ovim glavnim kriterijima: 1. demenciji ustanovljenoj kliničkim ispitivanjem, dokumentiranoj *MMSE* ili nekim sličnim testom, te potvrđenoj neuropsihološkim testiranjem, 2. deficitima u dvama ili više kognitivnih područja, 3. progresivnom slabljenju pamćenja, i 4. odsutnosti sistemskih poremećaja ili drugih bolesti koje zahvaćaju mozak. Ovaj koncept uključuje i kategorizaciju vjerojatnosti točnosti postavljanja dijagnoze u 3 stupnja (gotovo sigurna, vjerojatna i moguća dijagnoza AD-a). Pouzdanost dijagnoze prema ovom konceptu između različitih institucija varira od 0,49 do 0,64.

Prema *ICD-10*, AD uključuje prisutnost demencije, podmukao početak, sporu deterioraciju i odsutnost drugih bolesti koje mogu uzrokovati demenciju. Dakle, sva tri navedena kriterija imaju sljedeće zajedničke uvjete: bolesnik mora biti dementan, imati oštećenje pamćenja, te oštećenja u drugim kognitivnim domenama, a moraju biti odsutne druge bolesti koje uzrokuju demenciju. *NINCDS-ADRDA* i *ICD-10* isključuju dijagnozu AD-a u prisutnosti žarišnih neuroloških znakova, dok *DSM-IV* isključuje dijagnozu AD-a ako su prisutne depresija i shizofrenija.

Heterogenost i varijabilnost kliničkih obilježja, kao i histopatološkog nalaza, navela je mnoge autore na pomisao o klinički različitim podvrstama AD-a. Najčešća je podjela na bolesnike s ranim i bolesnike s kasnim početkom AD (nakon 65. godine života). Mjereno duljinom trajanja bolesti, AD obično ima brži tok u mlađih bolesnika, a afazija, apraksija i agnozija u srednjem stadiju bolesti također su karakterističnije za slučajeve s ranijim početkom bolesti. Zbog goleme individualne varijabilnosti i šarolikosti kliničke slike, ni jedna od kliničkih podjela AD-a nije se pokazala korisnom ni upotrebljivom u prognozi bolesti. S dijagnostičkoga stajališta, problem je u tome da se navedeni simptomi ne pojavljuju u isto vrijeme, niti u istome slijedu. Nadalje, oni variraju u jačini ili pak mogu biti grupirani na različite načine, što također pridonosi heterogenosti kliničke slike. Kad se bolesnici s AD-om promatraju tijekom duljeg razdoblja, redovito se susreću i asimetrije u zahvaćenosti lijeve i desne hemisfere. Navedene razlike također ne moraju značiti da je riječ o različitim podvrstama AD-a, nego bi ih prije trebalo pripisati nejednakomjernoj progresiji bolesti.

U *diferencijalnoj dijagnozi* AD-a dolaze najprije u obzir sve druge kortikalne kronično progresivne encefalopatije, a tek onda i ostali uzroci demencije. Od 'unutrašnjih' kronično progresivnih encefalopatija najveće dijagnostičke poteškoće zadaju vaskularna demencija i bolest Lewyjevih tjelešaca, a glavni je razlog činjenica da ove dvije bolesti mogu postojati istodobno s AD-om (npr. u jednom većem istraživanju vaskularna je demencija bila prisutna u 45 % bolesnika s AD-om). Osim navedenih bolesti u užu diferencijalnu dijagnozu AD-a najčešće dolaze i alkoholna encefalopatija, hipotireoza, dobroćudna staračka zaboravljivost (BSF, od *benign senile forgetfulness*, naziva se i *age-associated memory impairment*: označuje slabo progresivno ili neprogresivno slabljenje kratkotrajnog pamćenja koje prati 'normalno' starenje), te sekundarne demencije zbog drugih neuroloških (karcinomatozni meningitis, paraneoplastični encefalitis, amiotrofična lateralna skleroza, multipla skleroza, nasljedne ataksije itd.) i psihijatrijskih poremećaja (shizofrenija). Također treba imati na umu i depresiju jer depresivni bolesnici često pokazuju znakove demencije (pseudodemencija), koji se katkad teško mogu razlikovati od prave demencije. Ipak, za razliku od AD-a, gdje bolesnik nastoji minimalizirati svoje deficite, depresivni ih bolesnici obično uvećavaju, a npr. afazični deficiti kao što su parafazije gotovo se nikad ne vide u depresivnih pacijenata. Samo mali broj depresivnih bolesnika razvije sliku pseudodemencije, dok relativno veliki broj dementnih bolesnika također bude i depresivan (odnosno abuličan ako je patološkim procesom zahvaćen čeonu režanj).

Prevalencija varira, ali se u prosjeku može reći da je po učestalosti AD četvrti uzrok smrti u zemljama zapadnoga svijeta. Od AD-a obolijeva

3–10 % populacije mlađe od 65 godina, te 25–50 % populacije nakon 85 godina života.

Epidemiološki su utvrđeni mnogobrojni rizični čimbenici za nastanak bolesti, iako način njihova utjecaja nije poznat. Rizični se čimbenici dijele na definitivno prihvaćene (relativni rizik veći od 2, što znači da je toliko puta veća vjerojatnost za nastanak bolesti), upitne (relativni rizik između 1,5 i 2), moguće rizične čimbenike (relativni rizik veći od 1), te zaštitne čimbenike (relativni rizik manji od 1). U definitivno prihvaćene rizične čimbenike ubrajaju se: 1. *Dob*. Ovo je najznačajniji rizični čimbenik. Prevalencija AD-a udvostručava se svakih 5,1 godina u osoba u dobi između 65 i 85 godina, dakle, gotovo eksponencijalno; 2. *Oba 4 alela za apolipoprotein E* (relativni rizik oko 2,27); 3. *Pozitivna obiteljska anamneza* (relativni rizik oko 3,2). Ovo ne znači da je *a priori* razlog genetski, nego on može biti i okolišni (npr. nekad se mislilo da je tuberkuloza nasljedna bolest). U još uvijek upitne rizične čimbenike ubrajaju se: 1. *Spol*. Žene ukupno češće obolijevaju od AD-a (iako prije 70. godine života češće obolijevaju muškarci). Ta se proporcija napose povećava nakon 75. godine života, a do 90. godine, prema nekim istraživanjima, dostigla je i 9:1 (upravo obratno od VaD), ali je za to vjerojatno djelomično odgovorna i činjenica da žene u prosjeku žive dulje nego muškarci. Ovaj podatak također upućuje na to da ženski spolni hormoni možda imaju zaštitnu ulogu u nastanku AD-a (relativni je rizik za estrogen oko 0,4); 2. *Stupanj školske spreme*. Osobe nižega stupnja edukacije ili zaposlenja imaju gotovo dvaput veću vjerojatnost obolijevanja od AD-a, te gotovo triput ako su istodobno i nižega stupnja edukacije i nižega stupnja zaposlenja. 3. *Trauma glave*. Jedna od brojnih pretpostavki jest oštećenje mikrocirkulacije zbog udarca ili čestih trauma glave, s hematogenim ulaskom beta-amiloida u mozak. Osim navedenih, predloženi su (ali nepotvrđeni) i brojni drugi, manje važni rizični čimbenici, kao što su mutacije i polimorfizmi 2-makroglobulina i LRP (od *lipoprotein-related protein*) receptora (što ujedno djeluje i kao receptor za odstranjivanje APP i ApoE), angiotenzin-1 konvertirajućeg enzima, α 1-antikimotripsina, bleomicin hidroksilaze, katepsina D, dihidrolipoil sukciniltransferaze (DLST), gena estrogenskog receptora, gena HLA sustava, lipaze lipoproteina, mijeloperoksidaze, neurotrofina-3, endotelijalnog oblika sintaze dušičnog monoksida, transportera ponovnog unosa serotonina, VLDL receptora, te smanjena koncentracija testosterona, uzimanje prekomjernih količina alkohola, povećani krvni tlak i povećana koncentracija homocisteina u plazmi, a od 'zaštitnih' činitelja ističu se pušenje i uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova (relativni rizik oko 0,4), ali ne acetilsalicilne kiseline.

Obiteljsko pojavljivanje čimbenik je rizika za nastanak AD-a. Prema do danas poznatim epidemiološkim podacima, obiteljski se AD (FAD),

familial Alzheimer's disease) pojavljuje u oko 10–45 % oboljelih, dok je ostala većina slučajeva sporadična, odnosno u njih (još) nije otkrivena genetska podloga nastanka AD-a (mutacija gena na 21. i 14. kromosomu – rani početak, a na 19. kromosomu za kasni početak).

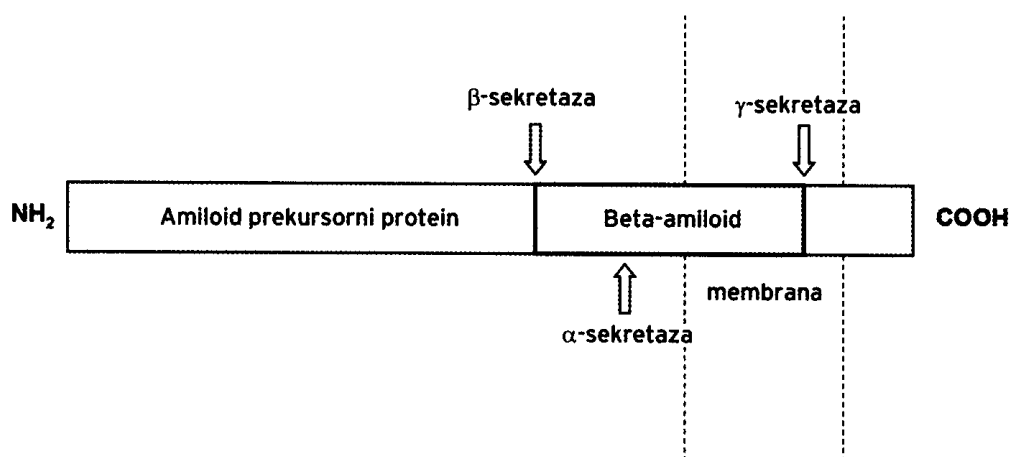
Trajanje i dob početka bolesti varira, a to se odnosi i na obitelji s poznatom mutacijom gena (navodi se prosječno trajanje bolesti od 9 godina, s rasponom od 1 do 23 godine).

Nakon prepoznavanja uloge genetičkih činitelja u etiopatogenezi AD-a postavilo se pitanje sličnosti kliničkih obilježja u sporadičnih i obiteljskih slučajeva. Općenito se smatra da se FAD od sporadičnih slučajeva ne mogu razlikovati ni po kliničkoj ni po neuropatološkoj slici, čak ni u slučajevima s autosomno dominantnim nasljeđivanjem. Katkad se ipak u nekim obitelji motorički simptomi pojavljuju ranije no što je uobičajeno, a u nekih se javljaju epileptični napadaji kojima prethode mioklonički tikovi tijekom nekoliko godina. Zbog velike sličnosti između sporadičnih i obiteljskih slučajeva, obiteljski su slučajevi izvrstan model za longitudinalne studije, a relativno slična dob obolijevanja u FAD-u unutar obitelji također omogućuje promatranje stadija AD-a i prije izraženih simptoma bolesti. Pa ipak, konkordancija AD-a i u monozigotnih (59–67 %) i u dizigotnih (22–40 %) blizanaca relativno je niska. Čak i kad oba blizanca obole, katkad i vrlo dugačak razmak između obolijevanja jednog u odnosu na drugog, te velika različitost patoloških promjena unutar porodica s dominantnim nasljeđivanjem AD-a, upućuju na znatnu uključenost činitelja okoline u patogenezi bolesti.

Najizraženije makroskopske promjene mozga u AD-u uključuju smanjeni volumen i težinu mozga (obično ispod 1100 grama), simetrično i difuzno atrofične vijuge s posljedično proširenim brazdama – najviše u sljepoočnim i čeonim režnjevima (u nekih bolesnika mogu biti jače zahvaćeni i tjemeni i eventualno zatiljni režnjevi, ali su supkortikalne strukture, bazalni gangliji, mali mozak i moždano deblo gotovo uvijek očuvani), proširene lateralne moždane komore – ponajviše sljepoočni rog (*hydrocephalus ex vacuo*), skvrčenu bijelu tvar, smanjen i izbljedio locus coeruleus (katkad i toliko da se ne može ni naći), atrofirani bulbus i traktus olfaktorijus, zadebljana dura mater (histološki odgovara povećanom broju fibroblasta i kolagena) – napose u području medijane linije. U mlađih se bolesnika atrofija moždane kore odnosi ponajprije na smanjenje debljine korteksa, dok je u starijih očitije smanjenje kortikalne površine (a ne toliko debljine korteksa), što možda odražava kolumnarni gubitak neurona i neuropila. Općenito govoreći, atrofija moždane kore, proširenje ventrikula i druge patološke promjene izraženije su u mlađih bolesnika.

Senilni plakovi i amiloidna kaskadna hipoteza

Amiloidna kaskadna hipoteza postavljena je početkom devedesetih godina 20. stoljeća i odnosi se na hipotetski slijed događaja u kojem je beta-amiloid (bA), peptid koji nastaje kao produkt patološke razgradnje amiloidnog prekursornog proteina (APP) beta-sekretazom i gama-sekretazom, glavni 'krivac' za nastanak bolesti. Naime, svi bolesnici s AD-om imaju neuritičke plakove načinjene od Ab, poznat je veliki broj mutacija gena (APP na 21. kromosomu, PS-1 na 14. kromosomu, PS-2 na 1. kromosomu, APOE4 na 19. kromosomu) koje dovode do pojačane produkcije Ab, a zbog jedne kopije APP gena viška na trećem 21-om kromosomu, sve osobe s Downovim sindromom prije 50. godine života razviju neuropatološke promjene karakteristične za AD i demenciju. Ipak, još uvijek ima nalaza koje je teško objasniti. Primjerice, kad se Ab u *in vivo* eksperimentima injicira u moždano tkivo, ne vidi se nikakav izravni toksičan učinak. Dio istraživača stoga misli da je unutarstanični Ab možda važniji u patogenezi bolesti od izvanstaničnog. Samo jedna od do sada otkrivenih mutacija APP gena ne dovodi do AD, nego do nasljednoga cerebralnog krvarenja s amiloidozom – nizozemski tip (HCHWA-D, od *hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis – Dutch type*). U ovom poremećaju ne dolazi do nastanka NFT, a od SP vide se samo rani stadiji, jer amiloid nakupljen u mediji moždanih krvnih žila relativno rano (u pedesetim) uzrokuje smrtonosne infarkte. Budući da je ovdje vaskularni sustav izvor Ab, HCHWA-D podupire hipotezu o hematogenom nastanku AD-a.



Slika 17.1. Shematski prikaz položaja molekule beta-amiloida unutar amiloid-prekursornog proteina. Za objašnjenje vidi tekst.

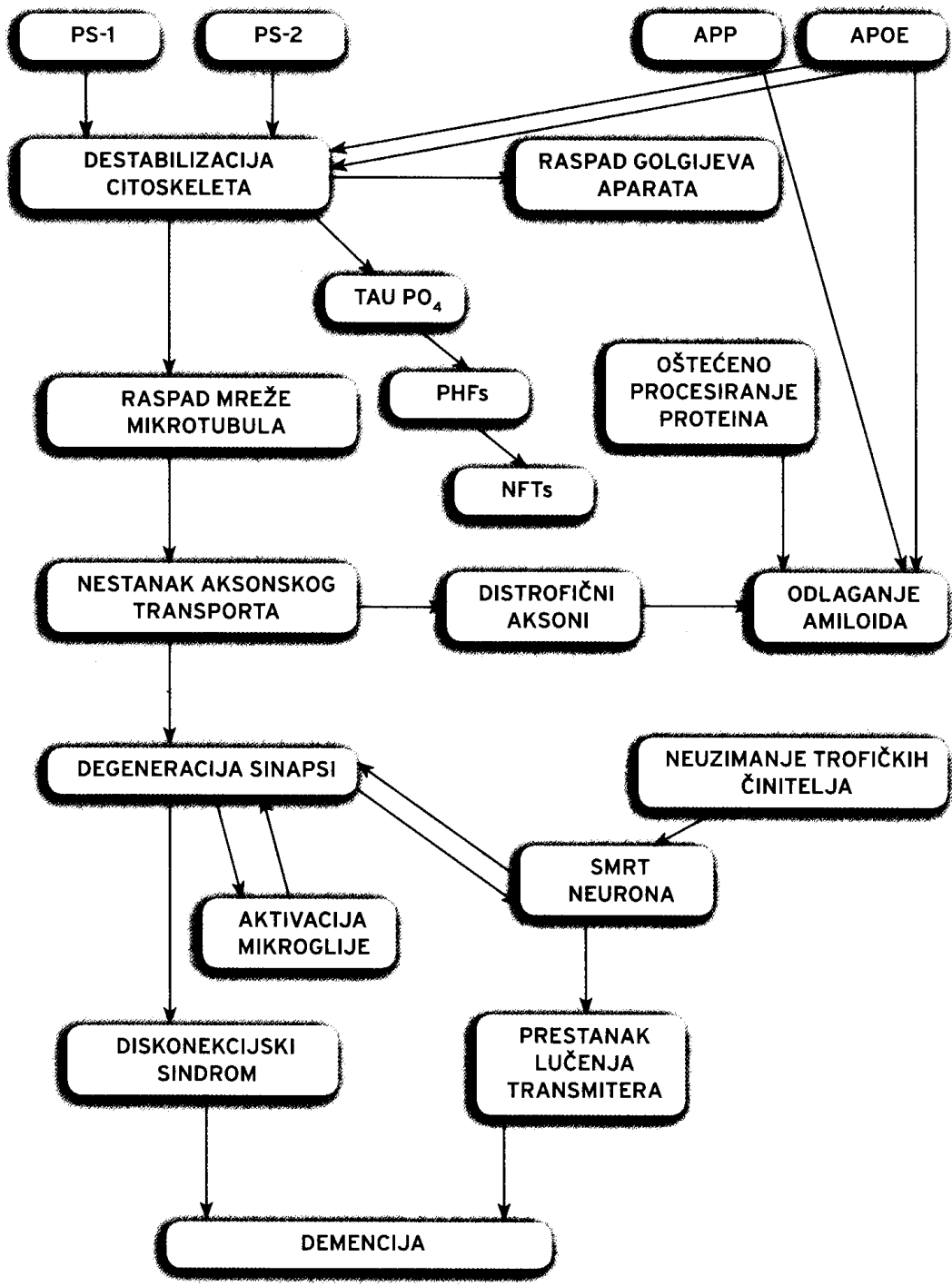
Neurofibrilarna degeneracija i hipoteza poremećaja citoskeleta

Tau protein pripada skupini s mikrotubulima povezanih proteina (MAP, od *microtubule associated proteins*) karakteriziranu s 3 ili 4 ponavljajuća slijeda (3R ili 4R) od 18 aminokiselina, koji služe povezivanju s mikrotubulima (MT) radi njihove stabilizacije. Brojni nalazi upućuju na to da hiperfosforilacija tau proteina uzrokuje stvaranje sparenih uzvojitih filamenata (PHF), a ujedno i najbolje koreliraju s kliničkim stupnjem demencije jer broj hiperfosforiliranih tau reaktivnih neurona gornje vijuge sljepoočnog režnja pokazuje jaku pozitivnu korelaciju sa stupnjem demencije i gubitkom sinapsi čeonog režnja. U prilog ovoj koncepciji govori i činjenica da sve mutacije gena uključenih u nastanak AD-a (APP, PS-1, PS-2 i APOE) na ovaj ili onaj način remete citoskelet neurona, s posljedičnim raspadom Golgijeva aparata, poremećenim procesiranjem proteina i aksonskim transportom. Rezultat je gubitak sinapsi i neurona, što uzrokuje diskonekcijski sindrom i demenciju.

Hiperfosforilirani tau proteini akumuliraju se u neuronima i glija-stanicama na način koji je specifičan za određenu neurodegenerativnu bolest. Tako se npr. 3R i 4R izo-oblici tau proteina nalaze u različitim proporcijama u AD-u, Downovu sindromu i nekim obiteljima s FTDP-17, 3R oblici prevladavaju u Pickovoj bolesti, dok 4R oblici prevladavaju u progresivnoj supranuklearnoj kljenuti (progressive supranuclear palsy, PSP), kortikobazalnoj degeneraciji (CBD), nekim oblicima FTDP-17 i bolesti argirofilnih zrnaca (Braakovoj demenciji). Dakle, hiperfosforilacija tau proteina vjerojatno pridonosi i početku i progresiji AD-a, a regionalne razlike u metabolizmu tau proteina možda čine molekularni temelj za individualno i regionalno različitu vulnerabilnost neurona u AD-u.

Neuropatološka dijagnoza

Iako je AD primarno bolest moždane kore, ona ne znači generalizirani gubitak kortikalnih funkcija, nego lokalizacija promjena pokazuje specifičan obrazac s obzirom na populacije neurona zahvaćenih patološkim procesom, tj. anatomske smještaj neurona s obzirom na područje i sloj korteksa, te neurotransitorsku narav. Arealna i laminarna distribucija NFT u neokorteksu jasno upućuje na to da su u tijeku AD-a najranije i najjače zahvaćene populacije neurona veliki piramidni, glutamatergični neuroni sloja V čiji aksoni čine duge kortikokortikalne projekcije, a zatim i piramidni neuroni dubokog sloja III. Najviše su zahvaćeni sljepoočni, a zatim čeon i tjemeni režnjevi. Manji piramidni neuroni slojeva II, VI, i gornjih dijelova sloja III otporniji su na nastanak NFT-a, a zvjezdoliki neuro-



Slika 17.2. Poremećaji citoskeleta neurona kao alternativna hipoteza nastanka AD. Malo promijenjeno prema Terryju (1996) i Mesulam (1999).

ni i mali piramidni neuroni sloja IV, kao i sve vrste inhibitornih neurona, izvanredno su otporni na nastanak NFT-a. Činjenica da sloj V pokazuje veću gustoću NFT-a nego površinski slojevi asocijativnih područja korteksa upućuje na to da su povratne i lateralne projekcije zahvaćenije od unaprijednih. SP se obično nalaze u međustaničnoj tvari na mjestima gdje završavaju kortikokortikalne i kortikofugalne projekcije neurona zahvaćenih NFT-om (to su opet većinom asocijativna područja), što upućuje na to da su u nastanak SP-a uključeni brojni neuronski sustavi.

Navedena načela vrijede i za hipokampalnu formaciju. Stoga se može reći da *demencija ponajprije odražava gubitak funkcije skupina visokospecijaliziranih kortikalnih neurona, a ne korelira s odlaganjem amiloida*. Demencija i gubitak neurona u pozitivnoj su korelaciji s brojem NFT-a u asocijativnim područjima moždane kore, dok broj SP-a ne korelira ni s kognitivnim oštećenjem ni s gubitkom neurona.

Vaskularna demencija

Pod dijagnozom vaskularne demencije (VaD) razumijevaju se bolesnici u kojih se različiti cerebrovaskularni incidenti ili patološke promjene moždanih krvnih žila očituju kao dominantan uzrok kliničke slike demencije. U vrijeme kad je sifilis bio vodeći uzrok demencije, aterosklerotsku demenciju opisali su Binswanger 1894. i Alzheimer 1895. godine, a lakunarnu demenciju (*état lacunaire*) Marie 1901. godine. Tijekom većeg dijela 20. stoljeća mislilo se da demencija nastaje isljučivo zbog smanjene perfuzije mozga. Kad je AD prepoznata kao vodeći uzrok demencije sredinom 70-ih, znanstveni je interes za demenciju vaskularnog podrijetla splasnulo. Ipak, upravo u to vrijeme Hachinski predlaže naziv demencija s višestrukim žarištima (MID, od *multi-infarct dementia*) kako bi što vjernije opisao demenciju koja nastaje zbog višestrukih tromboembolijskih infarkata (promjera većeg od 15 mm; kod lakunarne demencije infarkti su veličine 2–15 mm, a oni manji od 2 mm nazivaju se mikroskopskim infarktima), naglasio da su broj i smještaj infarkata važniji od volumena oštećenoga moždanoga tkiva, te predložio ljestvicu za njezino dijagnosticiranje. U novije vrijeme je koncept VaD značajno proširen, te uključuje višestruke patofiziološke mehanizme povezane s deficijencijom moždanoga tkiva u opskrbi krvlju i različitim vrstama patologije kao što su: višestruki infarkti koji nastaju zbog ateroskleroze velikih krvnih žila i embolije, solitarni strateški infarkti, lakunarni infarkti i promjene bijele tvari zbog bolesti malih krvnih žila (SVD, od *small vessel disease*), hipoperfuzija, intermitentna ishemija, abnormalna vaskularna permeabilnost, hemoragija, hipertenzivna vaskulopatija, ishemija nakon ruptur aneurizme, arteritis zbog



različitih autoimunih i infektivnih poremećaja, kolagenoze itd. Budući da klinička slika bolesti uvijek odražava anatomske raspodjelu oštećenja, VaD može sličiti drugim primarnim demencijama. Poremećaji funkcije čeonog režnja vjerojatno su najčešća klinička slika VaD, iako sam prefrontalni korteks nije zahvaćen patološkim promjenama. Općenito se može reći da izolirana tipična VaD (tj. MID), za razliku od AD, ima rane simptome poremećaja motorike i percepcije, pojavljuje se u mlađoj dobi (između 40. i 50. godine života, a onda opet češće poslije 70. godine), pamćenje je slabije oštećeno, ukupno gledano, češće oboljevaju muškarci, obično nastaje naglo, ima tendenciju epizodične progresije i fluktuacija u tijeku bolesti koja može trajati i do desetak godina, često je povezana s povećanim krvnim tlakom, koronarnom ili kardiovaskularnom bolešću, žarišni neurološki znakovi se pojavljuju rano u tijeku bolesti, a trombotični, embolični ili hemoragični infarkti nastaju pretežno u sivoj tvari.

Dijagnoza VaD postaje malo vjerojatna ako MRI ne pokaže oštećenja koja odgovaraju kliničkoj slici. CT i MRI s velikom sigurnošću prikazuju žarišta hiperintenziteta i infarkte koji su najčešće smješteni u bazalnim ganglijima. PET otkriva višestruka žarišta hipometabolizma (za razliku od rane AD, gdje je karakteristično smanjen metabolizam u sljepoočnih režnjeva). Funkcijske pretrage u bolesnika s VaD obično pokazuju difuzno i asimetrično smanjenje protoka krvi, a gubitak cerebralnoga vazomotor-nog odgovora redovit je nalaz (za razliku od AD gdje je cerebralni protok krvi reduciran u temporalnim i parijetalnim područjima, ali bolesnik ima očuvanu sposobnost vazodilatacije i povećanja cerebralnog protoka krvi pri odgovoru na različite podražaje).

Višestruki kortikalni i supkortikalni okluzivni infarkti povezani su s hipertenzijom, srčanom bolešću, arteriosklerozom i dijabetesom. Bolesti miokarda, hipoglikemija i stanja hipoperfuzije mogu dovesti do kliničke slike demencije zbog degeneracije CA1 neurona hipokampusa, čak i ako nema dokumentiranih epizoda aresta ili hipotenzije. *Binswangerova bolest* također može uzrokovati VaD. Glavne su patološke promjene u toj bolesti hijalinizacija i zadebljavanje arteriola, što uzrokuje ishemična i sekundarna demijelinizacijska oštećenja bijele tvari. Rizični čimbenici uključuju hipertenziju, policitemiju, hiperlipidemiju i hiperviskoznost. Slični rizični čimbenici vrijede i za izolirana oštećenja periventrikularne bijele tvari (*leukoaraijoza*). Ove promjene mogu utjecati na kognitivne funkcije, ali su rijetko same po sebi primarnim uzrokom demencije. Mutacija NOTCH-3 gena na kromosomu 19 dovodi do disfunkcije epidermalnog činitelja rasta, abnormalnosti glatkih mišićnih stanica arteriola i nakupljanja PAS pozitivne tvari u njihovoj stijenci, što dovodi do cerebralne *autosomno-dominantne arteriopatije sa supkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (CADASIL, od cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical*

infarcts and leukoencephalopathy). Ovo je rijedak, ali vjerojatno 'najčišći' oblik VaD. Često je povezan s migrenom, a u nekim slučajevima klinička slika može biti vrlo slična AD. Zbog izazvanih infarkcija i krvarenja i amiloidna angiopatija može uzrokovati VaD (što pridonosi čestoj istodobnoj prisutnosti VaD i AD).

Kad vaskularne lezije zahvaćaju pretežno supkortikalnu bijelu tvar nastaje karakteristični supkortikalni sindrom, *supkortikalna arteriosklerotska demencija*, koju treba razlikovati od supkortikalnih neurodegenerativnih bolesti i komunicirajućeg hidrocefalusa (budući da je proširenje ventrikula uobičajeno obilježje bolesti – tzv. senilni hidrocefalus). Ovaj je poremećaj najčešće povezan s pušenjem i dugotrajnom hipertenzijom. Povećanje ventrikulskog prostora dovodi i do tzv. kribriformnih oštećenja, što su još 1901–1902. godine opisali Marie i Ferrand (*état criblé*), a riječ je o proširenju perivaskularnih prostora.

Proučavanja blizanaca pokazuju da su za nastanak VaD (a za razliku od AD), način života i okolišni čimbenici važniji uzročni činitelji od naslijeđa. Stoga se i liječenje VaD treba temeljiti na prevenciji: liječenju hipertenzije (smanjuje incidenciju VaD za 36–50 %), prestanku pušenja, kontroli dijabetesa, davanju antikoagulansa kod atrijske fibrilacije, karotidnoj endarterektomiji u simptomatičnih bolesnika sa stenozom većom od 70 %, davanjem aspirina pacijentima s visokim vaskularnim rizikom.

Frontotemporalna demencija

Žarišne (lobarne) atrofije obuhvaćaju skupinu primarnih demencija kojima je glavno obilježje ograničeno područje atrofije moždane kore. Ovo područje može biti maleno reda veličine pojedinačnog girusa, a može biti i toliko veliko da zahvaća oba čeonna i sljepoočna režnja. Kliničku sliku i neuropatološke promjene frontotemporalne demencije (FTD) prvi je detaljno opisao Pick 1892. godine. U ovisnosti o anatomske raspodjeli patoloških promjena, a pod širim pojmom FTD-a može se razlikovati više kliničkih sindroma. Pri simetričnoj zahvaćenosti obaju čeonih i prednjih dijelova sljepoočnih režnjeva nastaje tzv. tipična FTD, asimetrično zahvaćanje samo dominantne hemisfere dovodi do sindroma primarne progresivne afazije (PPA, od *primary progressive aphasia*), asimetrično zahvaćanje desne hemisfere dovodi do psihotičnih simptoma, nekontrolirane impulzivnosti i disinhibicije, pretežno zahvaćanje obaju temporalnih režnjeva dovodi do sindroma tečne ('stražnje') afazije s asocijativnom vidnom agnozijom (budući da bolesnik ne može shvatiti verbalne, a zatim ni vidne sadržaje, ovaj se poremećaj naziva i *semantičkom demencijom*), a amiotrofija može biti povezana sa svim navedenim oblicima FTD-a.

Sve do sredine 90-ih godina 20. stoljeća, neuropatološka definicija FTD-a temeljila se na prisutnosti jasno ograničene atrofije čeonog i prednjeg dijela sljepoočnog režnja i nespecifičnih histopatoloških promjena. Napredak u genetici, biokemiji i molekularnoj biologiji u posljednjih je nekoliko godina doveo do radikalnih promjena omogućujući jasno prepoznavanje najmanje četiriju bioloških podvrsti frontotemporalnih demencija: tipičnu FTD, dvije čiste tauopatije (FTDP-17 i Pickovu bolest), te frontotemporalna demencija s bolešću motoneurona. Ipak, sve dok neuropsihološkim, *neuroimaging* i biokemijskim pokazateljima ne postane moguće donijeti i pouzdanu premortalnu dijagnozu ovih podvrsta FTD-a, preporučuje se upotreba šireg pojma FTD-a.

U *tipičnoj FTD* neuropatološka su obilježja umjerena do jaka atrofija moždane kore ograničena na čeona i temporoparijetalna područja, te proširenje ventrikula. Atrofija je simetrična, no opisani su i asimetrični slučajevi. U područjima atrofije izražen je gubitak piramidnih neurona slojeva II i III, dok su oni u sloju V slabije zahvaćeni.

● Spongiformna degeneracija slojeva II i III često se vidi zajedno s umjerenom do jakom astrocitnom gliozom u sivoj i bijeloj tvari, te izbljedjelim mijelinom bijele tvari atrofičnog dijela korteksa. Ove se promjene mogu proširiti i na inzulu i girus cinguli. Katkad su prisutni 'balonirani' neuroni koji u području 'balona' sadrže nakupljene fosforilirane neurofilamente. Apikalni dendriti piramidnih neurona sloja III mogu biti abnormalno tortuotični i bez spina. Zanimljivo je da je kolinergična inervacija sačuvana, dok su somatostatinski i kalbindinski interneuroni uglavnom odumrli.

Omjer učestalosti između AD-a i tipične FTD kreće se između 1:4 i 1:10. Početak FTD-a javlja se gotovo uvijek prije 65. godine života (obično između 45. i 65. godine), a podjednako zahvaća oba spola. Trajanje bolesti često je protrahirano i uobičajeno iznosi 10–15 godina. Usprkos razlikama u topografiji patoloških promjena u pojedinim bolesnika, ključni kriterij za dijagnozu tipične FTD jest odsutnost taupozitivnih i ubikvitin pozitivnih unutarstaničnih nakupina, kao što su NFT u AD (ali ne ograničeni broj NFT uobičajen za dob), argirofilna zrnca, Pickova ili Lewyjeva tjelešca. Tipična FTD nema nakupina u gliji, u elektroforetskom profilu vidi se svih 6 izo-oblika tau proteina s prugama od 55, 64 i 69 kDa.

Primarnu progresivnu afaziju (PPA, od primary progressive aphasia) prvi je opisao Mesulam 1982. godine. PPA je karakterizirana postupnim i relativno izoliranim propadanjem jezičnih funkcija, a dijagnoza se donosi kad se ustanovi da su pamćenje, vidno-prostorne sposobnosti, mišljenje i ponašanje relativno neoštećeni, a jezični deficit jedini kompromitira svakodnevne aktivnosti tijekom najmanje dvije godine trajanja bolesti. Iako

jezični poremećaj u PPA može remetiti sposobnost verbalnog pamćenja, bolesnici općenito nemaju problema ni s epizodičkim ni semantičkim pamćenjem. Većina bolesnika nema poremećaja u drugim kognitivnim domenama obično tijekom 5 – 10 godina, a opisani su i slučajevi izoliranog poremećaja jezičnih funkcija u trajanju duljem od 15 godina. Bolest obično nastupa prije 65. godine života i nešto češće obolijevaju muškarci. Najčešći patološki proces (u oko 60 % bolesnika) povezan s PPA jest žarišna degeneracija karakterizirana nespecifičnim gubitkom neurona i gliozom i blagim spongioformnim promjenama unutar površinskih kortikalnih slojeva. U oko 20 % bolesnika uzrok je Pickova bolest s Pickovim tjelešcima (Pickova bolest u užem smislu). I bolesnici s nasljednim tauopatijama, te neki oblici Creutzfeldt-Jacobove bolesti mogu razviti kliničku sliku PPA, ali su tada obično prisutni i dodatni kognitivni i motorički deficiti. Za razliku od afazije u AD-u, koja je gotovo uvijek tečna (stražnja ili Wernickeova afazija), afazija u PPA u većine je bolesnika netečna (prednja ili Brokina afazija). Primarna oštećenja izvan netečne afazije u PPA katkad uključuju akalkuliju, ideomotornu apraksiju i čistu gluhoću za riječi. Ako uz PPA dođe i do poremećaja razumijevanja, nastaje tzv. *semantička demencija*.

Za otprilike 50 % slučajeva *FTD s parkinsonizmom (FTDP-17, od frontotemporal dementia with parkinsonism)* 1996. godine otkriveno je da ih u 90 % bolesnika uzrokuju autosomno dominantne mutacije tau gena na kromosomu 17. Do sredine 90-ih godina, dijagnoza *Pickove bolesti* služila je u širem smislu za bilo koju lobarnu ili žarišnu atrofiju. No, u užemu smislu, koji se danas preporučuje, dijagnoza *Pickove bolesti* može se donijeti samo kad se identificiraju Pickova tjelešca. Ovakva je *Pickova bolest* relativno rijetka i vidi se u manje od 2 % bolesnika s demencijom. Većina je slučajeva sporadična, ali u oko 20 % slučajeva vidi se autosomno dominantno nasljeđivanje. Dob početka bolesti varira od 45 do 65 godina. Početak je podmukao, a progresija može biti brža nego u AD-u, obično dovodeći do smrti u rasponu od 5 do 10 godina. AD i *Pickova bolest* dijele neke zajedničke biokemijske mehanizme koji dovode do sličnih promjena na razini stanice. Kolinergička inervacija korteksa uglavnom je očuvana. Raspodjela patoloških promjena u *Pickovoj bolesti* varira od bolesnika do bolesnika, ali uglavnom najviše zahvaća prefrontalni i temporo-paralni korteks. U nekim slučajevima poremećaji ponašanja mogu biti dramatični, a uključuju hiperseksualnost, hiperoralnost i disinhibiciju. U ovisnosti o anatomskej lokaciji patoloških promjena, *Pickova bolest* može isto tako izazvati kliničku sliku PPA, progresivne amnezije ili sindroma čeonog režnja.

Bolest Lewyjevih tjelešaca

Bolesti u kojima se pojavljuju Lewyjeva tjelešca raznolike su, uzrok im nije poznat, a zajednička su im neuropatološka obilježja, uz stvaranje Lewyjevih tjelešaca, odumiranje populacija neurona unutar nigralnoga dopaminergičnog sustava i medijalnoga sljepoočnog područja, te opsežna degeneracija neurita i spongioformna vakuolizacija. Posljednja klasifikacija obuhvaća najmanje 18 različitih oblika bolesti Lewyjevih tjelešaca (LBD, od *Lewy-body disease*) karakteriziranih demencijom i različitim stupnjem parkinsonizma, tako da su ove bolesti vjerojatno *ukupno drugi najčešći uzrok demencije (s učestalošću od oko 20 %)*. Težina demencije razmjerna je gustoći Lewyjevih tjelešaca. U kliničkoj slici također su karakteristične halucinacije i u drugim modalitetima, te prolazni gubitci svijesti. Za razliku od AD, difuzna bolest Lewyjevih tjelešaca ima relativno rane ekstrapiramidne simptome koji nastupaju nakon 4-5 godina trajanja bolesti, kognitivne smetnje karakteristično osciliraju, vidne halucinacije i depresija česte su već u ranim stadijima bolesti, a hipokampus i pamćenje obično su dugo očuvani. Zanimljivo je također da i do 50 % ovih bolesnika ima normotenzivni hidrocefalus.

Braakova demencija

Argirofilna Braakova zrnca (BAG, od *Braak's argyrophilic grains*) prvi su opisali Braak i Braak 1987. godine kao neuropatološko obilježje u demcentnih osoba, no pokazalo se da se ove promjene mogu naći u manjem broju i u neuropilu moždanoga tkiva normalnih starijih osoba. Zrnca su lokalne nakupine hiperfosforiliranog tau proteina pretežno u dendritima, a u manjoj mjeri i u aksonima.

Dijalitička demencija

Dijalitička demencija nastaje u bolesnika na dugotrajnoj dijalizi, a nastaje zbog neurotoksičnoga djelovanja aluminijskih iona iz dijalizata. Prepoznavanje ovog poremećaja dovelo je do strogih kriterija čistoće vode za dijalizu. Dijalitičku demenciju najčešće karakteriziraju poteškoće u govoru, mioklonus i epilepsija. Prestanak uporabe vode onečišćene aluminijskim hidroksidom pri hemodijalizi dovodi do djelomičnog nestanka simptoma. Neki od ovih bolesnika imaju depozite Ab u obliku DP, ali bez NP i NFT. Iako brojnost DP-a prelazi onu koja se susreće u normalnom starenju, njihov utjecaj na kliničku sliku nije jasan. Kao i u slučaju akutne traume gla-

ve, odlaganje Ab i ovdje može biti samo 'odgovor na stres', a povišena razina aluminijske uzrokom kliničkih simptoma putem drugih mehanizama.

Alkoholna demencija

Nakon akutne alkoholne krize bolesnik može pasti u stupor ili komu, nastaju nistagmus i paraliza okulomotornih mišića, vide se nejednake zjenice, ataksija, periferne neuropatije i sindrom diencefaličke amnezije (Wernickeova encefalopatija). U dijela bolesnika koji se uspiju oporaviti zaostaju teška amnezija i smetnje koncentracije, obično u odsutnosti simptoma čeonog režnja (Korsakoffljeva amnezija ili Wernicke-Korsakoffljev sindrom). Prestankom uzimanja alkohola simptomi amnezije mogu se znatno smanjiti.

U kroničnih alkoholičara s progresivnom demencijom vide se pored amnezije i znakovi disfunkcije čeonog režnja, a oporavak je znatno slabiji. Neuropatološke promjene povezane s kroničnim alkoholizmom nastaju uglavnom kao posljedica nedostatka tiamina (vitamin B₁), ali samo u slučaju njegova slabijeg unosa hranom i genetske predispozicije ulijed slabije sposobnosti vezanja transketolaze za tiamin-pirofosfat (što objašnjava zašto samo mali broj kroničnih alkoholičara oboli od Wernicke-Korsakoffljevog sindroma).

Glavna neuropatološka oštećenja u Wernickeovoj encefalopatiji nalaze se u mamilarnim tijelima i područjima oko 3. i 4. moždane komore i akvedukta. Makroskopski se često mogu uočiti petehijalna krvarenja, obično u mamilarnim tijelima, ali i u međumozgu i moždanom deblu. Mikroskopski se vide dilatacija kapilara i krvarenja. U Wernicke-Korsakoffljevom sindromu mamilarna su tijela skvrčena, te pokazuju znatan gubitak neurona i reaktivnu astrocitozu, što se često vidi i u medijalnom dijelu talamusa.

Prionske bolesti

Prionske bolesti u čovjeka uključuju Creutzfeldt-Jacobovu bolest (CJD), Gerstmann-Sträussler-Sheinkerov sindrom (GSS), smrtonosnu obiteljsku nesanicu (FFI, od *fatal familial insomnia*) i kuru. Sve su te bolesti karakterizirane akumulacijom abnormalnog, zbog promijenjene kiralnosti nekih aminokiselina na proteaze i toplinu superotpornog, prionskog glikoproteina (PrP, od *prion protein*) u moždanoj kori i u drugim dijelovima živčanog sustava.

CJD je opisana početkom 20-ih godina 20. stoljeća. Pojavljuje se s prevalencijom od oko 1:2 milijuna stanovnika godišnje, no ima područja u



kojima je učestalost i znatno veća. Najčešći su simptomi demencija i mio-klonus. Smrt uslijedi obično nakon 3-12 mjeseci od početka bolesti. Bolest je uglavnom sporadična, ali u 10-15 % slučajeva nasljeđuje se autosomno dominantno, što je razlog geografskih razlika u učestalosti. FFI je karakterizirana neizlječivom nesanicom i disautonomijom, a neuropatološki se vidi selektivna degeneracija pojedinih dijelova talamusa, pa se naziva i 'talamičnim tipom CJD'. GSS je opisan između 1928. i 1936. godine, a incidencija mu je 1-10:100 milijuna stanovnika. U ovih bolesnika ataksija obično nastupi prije demencije. Progredira sporije od CJD-a, tako da traje u prosjeku dulje od 5 godina. Obično se nasljeđuje autosomno dominantno.

Dok su GSS i FFI pretežno nasljedni sindromi povezani s mutacijama PrP gena, CJD uključuje sporadične, obiteljske i prijenosne oblike bolesti. CJD se najčešće prenosi jatrogeno putem nesteriliziranih instrumenata pri biopsijama, krvnim produktima, te transplantacijom dure mater i korneje. Između 1963. i 1985. godine zaražen je velik broj djece malog rasta i neplodnih žena davanjem hormona rasta, odnosno gonadotropina izoliranih iz hipofiza kadavera (zbog duge inkubacije, poremećaj je dugo ostao neprepoznat).

Čini se da neuropatologija vCJD-a pokazuje neka obilježja drukčija od drugih prionskih bolesti: tzv. floridne prionske plakove u moždanoj kori i malom mozgu, spongioformna promjena najčešća je u kaudatusu i putamenu, gubitak neurona i gliozna najizraženiji su u stražnjem talamusu, a akumulacija abnormalnog izo-oblika prionskog proteina izražena je i u limfoidnim tkivima.

„Normalno“ starenje i demencija

Mnogobrojna su istraživanja potvrdila prisutnost i NFT-a i SP-a u moždanoj kori nedementnih starijih osoba. Predilekcijska mjesta za nastanak ovih promjena vrlo su slična kao i u AD: površinski slojevi entorinalne moždane kore, CA1 područje, prosubikulum i amigdala. Odlaganje amiloidea i nastanak NFT-a u nekih su normalnih, nedementnih osoba prisutni u tolikoj mjeri da se mogu mjeriti čak i s vrijednostima dementnih osoba s AD-om. Tako su opisani slučajevi s visokim gustoćama NFT-a i SP-a u hipokampalnoj formaciji (i eventualno sljepoočnoj moždanoj kori), a rijetkim NFT-om u ostalim područjima neokorteksa, koji su imali samo vrlo blage kognitivne poremećaje. Ovakve osobe obično se razlikuju od bolesnika s AD po tome što im se u DN plakova ne nalaze PHF, što znači da imaju mnogo manji broj NP.

Proučavanja stogodišnjaka pokazala su da jedan vrlo mali postotak ove populacije ima vrlo mali broj NFT samo u II. sloju entorinalnog korteksa,


te katkad još i u CA1 području, subikulumu i u donjoj sljepoočnoj moždanoj kori (BA 20). Neki istraživači pretpostavljaju da ova skupina ljudi čini posebnu genetsku skupinu, a ovakav se nalaz u neuropatologiji katkad naziva i 'čistim starenjem'. Zbog toga ima i prijedloga da se svi ljudi koji imaju NFT i SP trebaju svrstati u klinički nezamjetnu, a neuropatološki blagu AD.

Demencija je jedan od najčešćih sindroma što se susreću u svakodnevnoj praksi neurologa, neuropsihijatra i neuropsihologa. Zbog raznolikosti uzroka, višebrojnosti žarišta i postupne progresije, sindrom demencije je i klinički i neuropatološki vrlo heterogen. Poremećaje ponašanja koji nastaju kao posljedica demencije treba promatrati kroz prizmu načela anatomsko-funkcionalne korelacije zahvaćenih dijelova mozga i neuropsihološkog statusa bolesnika. Pri tome treba imati na umu da kortikalna područja pogođena poremećajima što dovode do demencije gotovo nikad nisu u potpunosti uništena, nego postoji različit stupanj selektivnosti s obzirom na tipove neurona i njihov anatomski smještaj. Učinci višestrukih oštećenja nisu samo aditivni, nego uključuju složene interakcije, a polagana progresija također omogućuje veći stupanj funkcionalne reorganizacije no što je uobičajeno nakon akutnih oštećenja. Ne postoji „tipična demencija”, već svakog dementnog bolesnika treba promatrati individualno i u ovisnosti o osobnosti prije nastanka demencije.

Neurološki i neuropsihološki deficiti u različitim dementnim stanjima više odražavaju anatomsku raspodjelu patoloških promjena nego narav samog uzroka. Tako npr. Alzheimerova i Pickova bolest mogu imati istu kliničku sliku ako su neurofibrilarni snopići i Pickova tjelešca anatomski slično raspodijeljeni, ali klinička slika može biti i vrlo različita ako je raspodjela navedenih promjena drukčija. Svaki poremećaj ili bolest koji dovodi do sindroma demencije ipak pokazuje određeni obrazac predilekcijskih mjesta, tako da se iz simptomatologije obično može naslutiti narav uzroka (npr. neurofibrilarni snopići u Alzheimerovoj bolesti imaju predilekciju za limbični, a Pickova bolest za čeonu i temporopolarnu korteks).

Kudikamo najčešći uzrok demencije jest Alzheimerova bolest. Genetska istraživanja upućuju na beta-amiloid kao ključni patogenetski činitelj u nastanku Alzheimerove bolesti, dok kliničko-patološka korelacija upućuje na veću važnost patologije tau proteina i neurofibrilarne degeneracije. Hipoteza sloma neuronalne plastičnosti zasad jedina primjereno i sveobuhvatno povezuje sva genetska (mutacije prekursornog proteina za amiloid, presenilina 1 i 2 i apolipoproteina E) i neuropatološka obilježja bolesti (neuritički plakovi i neurofibrilarni snopići), te druge poznate rizične čimbenike (dob, trauma glave) što utječu na nastanak Alzheimerove bolesti. Hipoteza se temelji na zapažanju da su izrastanje aksonskih mladica, dugoročna potencijacija sinapsi, preoblikovanje dendrita i reaktivna sinap-





togeneza najizraženiji u limbičnim i bazalnim područjima mozga, koja zbog nemogućnosti neprekidnog ispunjavanja zahtjeva za plastičnošću nakon 30 godina života prva pokazuju patološke promjene. Kao odgovor na ovakav stres dolazi do povećane sinteze prekursora proteina za amiloid i stvaranja veće količine beta-amiloida. Danas prevladava mišljenje da je fibrilogeneza difuznih depozita beta-amiloida vjerojatno jedan od glavnih mehanizama koji dovodi do fizičkog oštećenja neurona zbog kompromitiranja aksonskog transporta. Odgovor neurona na ovakvu vrstu oštećenja rezultira mobilizacijom i prekomjernom fosforilacijom tau proteina. Hipertfosforilacija dovodi do polimerizacije tau proteina nezvanih za mikrotubule i stvaranja ravnih i sparenih uzvojitih filamenata čijim nakupljanjem nastaju distrofični neuriti senilnih plakova, neurofibrilarni snopići i neuropilne niti.

Ove neuropatološke promjene karakteriziraju Alzheimerovu bolest, a u manjoj se mjeri susreću i u mnogim drugim neurodegenerativnim bolestima i u 'normalnom' starenju.

Preporučena literatura

1. Hof PR, Mobbs CV. Functional neurobiology of aging. Academic Press, New York 2001.
2. Mesulam MM. Principles of behavioral and cognitive neurology. Oxford University Press, Oxford 2000.
3. Tanaka C, McGeer PL, Ihara Y. Neuroscientific basis of dementia. Birkhäuser, New York 2001.
4. Šimić G, Lucassen PJ, Krsnik Ž, Krušlin B, Kostović I, Winblad B, Bogdanović N. nNOS expression in reactive astrocytes correlates with increased cell death related DNA damage in the hippocampus and entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.* 2001.165: 12-26.
5. Šimić G. Pathological tau proteins in argyrophilic grain disease. *Lancet Neurol.* 2002. 1: 276.
6. Šimić G, Bexheti S, Kelović Z, Kos M, Grbić K, Hof PR, Kostović I. Hemispheric asymmetry, modular variability and age-related changes in the human entorhinal cortex. *Neuroscience* 2005.130: 911-925.

