Alzheimerova bolest

Rastija, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:796363

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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



Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

ALZHEIMEROVA BOLEST

ALZHEIMER'S DISEASE

SEMINARSKI RAD

Ana Rastija

Preddiplomski studij Molekularna biologija

(Undergraduate Study of Molecular biology)

Mentor: izv. prof. dr. sc. Vesna Benković

Zagreb, 2015.

POPIS KRATICA

Aß – peptid amiloid-ß

Aß 40/42- peptid amiloid-ß 40/42

AB - Alzheimerova bolest (engl. *Alzheimer's disease*)

ApoE - apolipoprotein E

APP - protein prekursor peptida amiloid-ß (engl. *ß-amyloid precursor protein*)

BACE1 - enzim ß-sekretaza (engl. *beta-site APP-cleaving enzyme 1*)

NMDA- N-metil-D-aspartat receptor

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. OBILJEŽJA ALZHEIMEROVE BOLESTI 2

2.1. Kliničke značajke 2

2.2 Stadiji Alzheimerove bolesti 2

2.2.1 Rani stadij (engl. *mild AD*) 2

2.2.2 Drugi stadij (engl. *moderate AD*) 3

2.2.3 Treći stadij (engl. *severe AD*) 3

3. GENETSKA OSNOVA ALZHEIMEROVE BOLESTI 4

4. PATOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA 5

5. MEHANIZAM NASTANKA AB 8

6. DIJAGNOZA I LIJEČENJE 10

7. STATISTIKA I PREVENCIJA AB 14

8. LITERATURA 15

9. SAŽETAK 17

10. SUMMARY 18

1. UVOD

Alzheimerova bolest je degenerativna bolest stanica moždane kore i okolnih struktura, progresivna je, neizlječiva, sa somatskim komplikacijama i smrtnim ishodom (www.alzheimer.hr). 1906. godine njemački doktor Alois Alzheimer je opisao prvi slučaj bolesti demencije kod jedne od svojih pacijentica Auguste Deter. Tada je iznio i tipične kliničke simptome poput poremećaja u pamćenju, ali i neuropatološku sliku koja je uključivala senilne plakove i neurofibrilarne snopiće koji predstavljaju patološke lezije koje se mogu pronaći *post mortem* na histološkim preparatima moždanog tkiva bolesnika s Alzheimerovom bolesti (Malnar i sur. 2009). Alzheimerova bolest je najučestaliji oblik demencije, najveći rizični čimbenik za nastanak ove bolesti je starost. Kod većine osoba s ovom bolesti prvi simptomi se najčešće javljaju u 6. desetljeću života i bolest brzo napreduje. Za otprilike oko 5 godina od uočavanja prvih simptoma dolazi do teške demencije. Od postavljanja dijagnoze bolesti bolesnici prosječno žive 5-10 godina (www.nia.nih.gov).

Alzheimerova bolest narušava važne metaboličke procese koji održavaju neurone zdravima. Ti poremećaji uzrokuju prestanak rada živčanih stanica, gubitak veze s drugim živčanim stanicama i na kraju dolazi do smrti. Uništavanje i smrt neurona dovodi do gubitka pamćenja, promjena u ponašanju, teškoća/problema u obavljanju svakodnevnih aktivnosti (www.nia.nih.gov). Uzrok Alzheimerove bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjen i razumljiv, no danas znamo da postoje dva oblika ove bolesti, nasljedni i sporadnični. Nasljedni oblik bolesti je jako rijetka autosomno dominantna bolest koja se javlja vrlo rano, prije 65.godine života, uzrokovana mutacijama u genu za protein prekursora peptida amiloid-β (Aβ) ili genu za presenilin. Sporadični oblik je najčešći oblik ove bolesti no njegov uzrok je i dalje nepoznat (Blennow i sur. 2006).

Nakon desetljeća istraživanja, Alzheimerova bolest je i dalje neizlječiva i time se smatra glavnim ljudskim zdravstvenim izazovom (Nazem i sur. 2015). Još uvijek ne postoji adekvatno liječenje, stoga se liječenje uglavnom svodi na usporavanje simptoma bolesti i odgodu težih faza bolesti. S obzirom na sve veći broj oboljelih osoba, istraživanja Alzheimerove bolesti su od velike važnosti jer imaju za cilj razvoj novih oblika liječenja, smanjenje progresije i sprečavanje nastanka bolesti (Malnar i sur. 2009, www.alzheimer.hr).

2. OBILJEŽJA ALZHEIMEROVE BOLESTI

2.1. Kliničke značajke

Alzheimerova bolest je progresivni poremećaj gubitka pamćenja te instrumentalnih znakova kao što su afazija, apraksija i agnozija, gdje dolazi do djelomičnog ili potpunog gubitka izvršavanja mehaničkih radnji, govora, razumijevanja i interpretacije senzornih podražaja iz okoline. Uz sve ove komplikacije javljaju se i poteškoće s generalnim kognitivnim simptomima kao što su nedostatak moći procjenjivanja i donošenja odluka te gubitak orijentacije (Blennow i sur. 2006). Kako bolest počinje utjecati na pamćenje i mentalne sposobnosti, dolazi i do promjena u emocionalnom stanju i ponašanju pacijenta. Pacijenti imaju problema sa nesanicom, dezorijentirani su, postaju agresivni i ljutiti, razdražljivi, depresivni a bolest može dovesti do halucinacija i deluzija (www.nia.nih.gov). Bolest započinje s blagim gubitkom pamćenja nakon čega postupno slijedi progresivna demencija koja se razvija kroz nekoliko godina (Slika 1). Promjene nastupaju vrlo neopaženo, tako da se bolest prosječno dijagnosticira tek nekoliko godina nakon nastupa prvih simptoma. U samom početku bolest nije lako prepoznati, s obzirom na to da je klinički početak navedenoga psihičkog poremećaja najčešće postupan i neprimjetan, a simptomi se u početku mogu pripisati staračkoj zaboravljivosti (www.zdravstveni-vodic-cromaps.com).

2.2 Stadiji Alzheimerove bolesti

2.2.1 Rani stadij (engl. *mild AD*)

U prvom, ranom stadiju bolesti gubitak pamćenja može proći neopaženo i pripisati se benignoj zaboravljivosti (www.cybermed.hr). Osoba može djelovati zdravo iako joj svijet oko nje ima sve manje smisla. No kako bolest napreduje sve je veći broj plakova i neurofibrilarnih snopića te je sve veća površina cerebralnog korteksa pogođena. Za ovu fazu je karakterističan gubitak epizodičnog deklarativnog pamćenja, naročito usvajanja novih sadržaja, što je praćeno i progresivnim propadanjem mogućnosti prisjećanja već usvojenih epizodičkih sadržaja. Poteškoće u pronalaženju prave riječi u tijeku spontanog govora obično su prvi karakteristični znak uslijed čega pacijent zaobilaznim putem nastoji reći što je naumio (www.dementia.hiim.hr). Kod bolesnika se mogu javiti problemi u izvođenju svakodnevnih aktivnosti, npr. oblačenju, vođenju evidencije čekova, pronalaženju željenog puta, ili

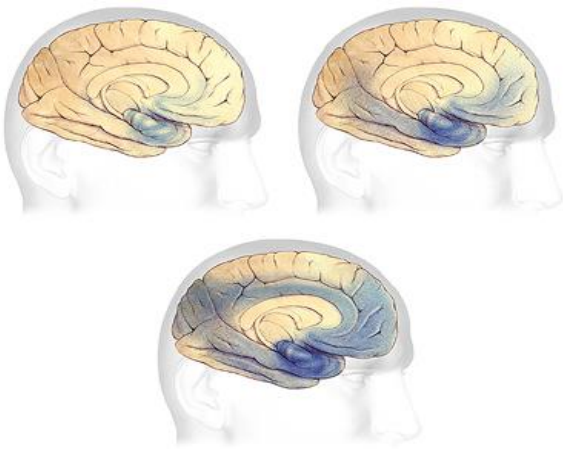
prisjećanju gdje mu se nalaze stvari. Također dolazi do promjena u raspoloženju i ponašanju/karakteru. Alzheimerova bolest se najčešće dijagnosticira u ovoj fazi (www.nia.nih.gov).

2.2.2 Drugi stadij (engl. *moderate AD*)

U ovoj fazi bolest se proširila na područja moždane kore koji kontroliraju govor, rasuđivanje, svjesno razmišljanje. Simptomi postaju sve izraženiji a bolest se sve više širi (www.nia.nih.gov). Drugi stadij je najduži i može trajati godinama (www.alz.org). Dolazi do povećanog gubitka pamćenja i zbunjenosti, bolesnici sve slabije prepoznaju obitelj, prijatelje i okolinu oko sebe. Sve više imaju poteškoća sa govorom, pisanjem, čitanjem, organiziranjem misli. Ne mogu učiti nove stvari niti se dobro nositi sa novim ili neočekivanim situacijama. Osjećaju nemir, tjeskobu, ponavljaju iste izjave ili pokrete. Može doći do halucinacija, iluzija, sumnjičavosti ili paranoje (www.nia.nih.gov).

2.2.3 Treći stadij (engl. *severe AD*)

U posljednjoj fazi bolesti, plakovi i čvorovi su rasprostranjeni po cijelom mozgu, većina moždanog tkiva je uništena (www.nia.nih.gov). Deklarativno pamćenje je u potpunosti izgubljeno i epizodičko i semantičko, a počinje se gubiti i proceduralno. Svakodnevne aktivnosti postaju nemoguće jer bolesnik više ne može hodati, žvakati, gutati, komunicirati, kontrolirati sfinktere, te postaje potpuno ovisan o skrbi drugih (www.dementia.hiim.hr). Bolesnik polako tjelesno propada, gubi na težini i na kraju nastupa smrt. Najčešći uzrok smrt kod osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti je aspiracijska pneumonija jer zbog nemogućnosti normalnog gutanja, hrana i tekućina ulaze u pluća umjesto zraka (www.nia.nih.gov).



Slika 1. Razvoj AB od njezine pred-faze preko blage do teške faze. (www.alz.org)

3. GENETSKA OSNOVA ALZHEIMEROVE BOLESTI

Alzheimerova bolest se javlja u dva oblika, nasljedni i sporadični, a oba imaju genetičku podlogu u svom nastanku (Blennow i sur. 2009). Genetska istraživanja su pokazala povezanost između Alzheimerove bolesti i gena na 1., 14., 19. i 21. kromosomu (www.maskaran.com).

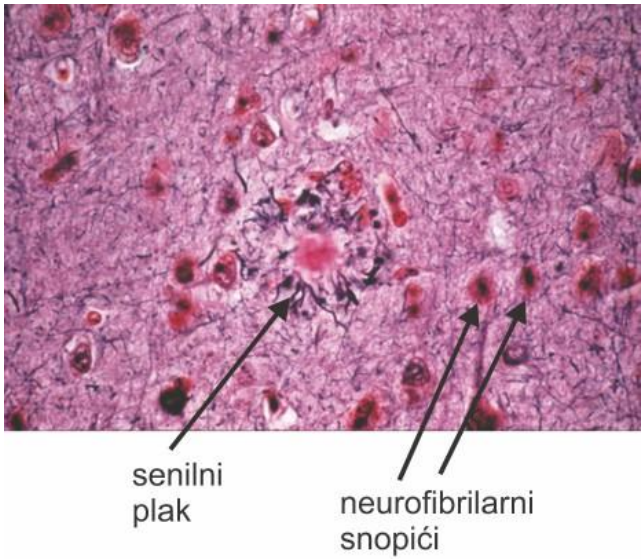
Nasljedni oblik Alzheimerove bolesti (engl. *Familial Alzheimer's disease,* FAD) se prenosi na autosomno dominantan način, a prvi simptomi se javljaju prije 65. godine starosti. Obično pogađa ljude u dobi od 30 do 60 godina zbog čega se ovaj oblik bolesti još naziva rani oblik Alzheimerove bolesti (engl. *early-onset Alzheimer's disease,* EOAD) (Malnar i sur. 2009). Ovaj oblik bolesti nastaje zbog mutacija u tri različita gena. Prve otkrivene mutacije koje uzrokuju nasljedni oblik AB su mutacije u genu za prekursor proteina amiloid-β (APP) koji se nalazi na 21. kromosomu (Malnar i sur. 2009). Još su nađene mutacije u genu za presenilin 1 (PS1) na 14. kromosomu i u genu za presenilin 2 (PS2) na 1. kromosomu (www.nia.nih.gov). Mutacije u ova tri gena uzrokuju prekomjernu proizvodnju β-amiloidnog proteina (Aβ) i njegovo taloženje u mozgu što dovodi do nastanka senilnih plakova (Schindler i Fagan, 2015). Nađeno je da su mutacije u genu za APP odgovorne za nasljedni oblik AB u svega nekoliko obitelji. Većina slučajeva nasljednog oblika AB uzrokuju mutacije u genima za presenilin1 (PS1) i presenilin 2 (PS2) (Malnar i sur. 2009). Obitelji u kojima se javlja nasljedni oblik AB su vrlo rijetke, te je prevalencija takvog oblika AB ispod 0,1% (Blennow i sur. 2006). Pronađeno je više od 200 mutacija u sva tri gena, a njihov učinak na peptid Aß ukazuje jedinstven mehanizam nastanka ovog oblika bolesti (Malnar i sur. 2009).

Sporadični oblik Alzheimerove bolesti javlja se nakon 65. godine života te se još naziva kasni oblik (engl. *late-onset Alzheimer's disease,* LOAD). Za razliku od nasljednog oblika AB ovaj oblik bolesti je najčešći. Usprkos njegovom nazivu nova genetska istraživanja ukazuju na to kako on vjerojatno nije sporadičan, već se javlja kao posljedica djelovanja nekoliko gena te se smatra da postoji genetska predisponiranost za nastanak ovog oblika AB. Još uvijek nije utvrđen gen koji bi mogao direktno biti odgovoran za nastanak ovog oblika bolesti (Malnar i sur. 2009). No, jedini do sada, sa sigurnošću pronađeni rizični čimbenik je polimorfizam gena apolipoproteina E (ApoE) koji se nalazi na 19.kromosomu. ApoE se javlja u formi tri različita alela ApoE-ε2, ApoE-ε3 i ApoE-ε4 (www.nia.nih.gov). Dvije neovisne studije iz 1993. godine su ukazale na povezanost između alela ε4 i Alzheimerove bolesti.

Heterozigoti za alel ApoE-ε4 imaju tri puta veći rizik za nastanak AB dok se kod homozigota taj rizik povećava 15 puta. Ovaj alel utječe i na raniju pojavu simptoma bolesti i to svaka kopija alela za desetak godina (Blennow i sur. 2006). ApoE ima funkciju prijenosa kolesterola u mozgu i nužan je za nakupljanje Aβ te potiče njegovu agregaciju i stvaranje plakova (Malnar i sur. 2009).

4. PATOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

Alzheimerova bolest je histološki karakterizirana prisutnošću amiloidnih plakova i neurofibrilarnih snopića/čvorova u mozgu (Slika 2). Mikroskopski uočene lezije se nalaze na histološkim preparatima središnjeg temporalnog režnja i kore moždanog tkiva uz oštećenje živčanih stanica i sinapsi u *post mortem* nalazima bolesnika (Malnar i sur. 2009). AB patoanatomski karakterizira atrofija moždane kore, posebno izražena u graničnom temporalno-parijeto-okcipitalnom području, te u srednjem temporalnom režnju. Stupanj atrofije varira, i nije direktno proporcionalan sa stupnjem demencije (www.neuron.mefst.hr). Uz ove patološke promjene dolazi i do nakupljanja peptida Aβ, hiperfosforilacije proteina tau, neurovaskularne disfunkcije, upalnih procesa te oksidativnog stresa (Malnar i sur.2009).



Slika 2. Prikaz patoloških lezija karakterističnih za AB.

(Malnar i sur. 2009)

Senilni plakovi su izvanstanične kuglaste nakupine koji se sastoje se od gustog, uglavnom netopljivog proteinskog materijala. Glavna komponenta plakova je peptid Aβ. Neurofibrilarni snopići su nakupine u neuronima čija je glavna komponenta hiperfosforilirani oblik proteina tau (Malnar i sur. 2009).

Najvažnija tkivna promjena je agregacija amiloidnih peptida (www.neuron.mefst.hr). Peptidi Aβ su proizvodi metabolizma proteina APP (amiloid prekursor protein) u neuronima, a sastoje se od 36 do 43 aminokiseline (Querfurth i LaFerla 2010). Vjeruje se da krivo procesiranje APP-a rezultira različitim fragmentima od kojih je najtoksičniji Aβ42 peptid (www.medscape.com). Aß se spontano nakuplja u oligomere koji sadrže 2 do 6 peptida, koji mogu preći u intermedijarne oblike. Uz to ovaj peptid može postepeno rasti i stvarati netopive fibrile koji tvore amiloidne plakove. Topivi oligomeri i prijelazni oblici smatraju se najtoksičnijima od svih formi Aß (Querfurth i LaFerla 2010, Blennow i sur. 2006). Plakovi se razvijaju u hipokampusu koji igra važnu ulogu u spajanju informacija iz kratkoročnog pamćenja u dugoročno kao i formiranju, organiziranju i pohranjivanju sjećanja. Osim u hipokampusu, plakovi se razvijaju i u drugim dijelovima moždane kore koji su važni za procese razmišljanja i donošenja odluka (www.emedicine.medscape.com).

Alzheimerovu bolest prvenstveno možemo svrstati u bolest u kojoj je primarno naglašeno propadanje sinapsi. Bolest ne uzrokuje samo prekid komunikacije između neurona nego i oštećuje neurone koji više ne mogu normalno funkcionirati i na kraju umiru (www.nia.nih.gov). Signalne molekule važne za pamćenje su inhibirane te dolazi do sprječavanja otpuštanja presinaptičkih neurotransmitora. Neurotrofini potiču proliferaciju, diferencijaciju i opstanak neurona i glija stanica te posreduju u procesima pamćenja, učenja i ponašanja. Normalne visoke razine neurotrofinskih receptora u kolinergičnim neuronima prednjeg mozga uvelike su smanjene u bolesnika koji boluju od AB. Aβ u mitohondrijima djeluje poput otrova jer inhibira ključne mitohondrijske enzime u mozgu što posebno utječe na sinapse i citokorom c oksidazu. Kao posljedica, prijenos elektrona, proizvodnja ATP-a i mitohondrijski membranski potencijal su inhibirani što dovodi do oksidativnog stresa, otpuštanja citokroma c i apoptoze stanica. (Querfurth i LaFerla 2010). Slobodni radikali nastaju u mitohondrijima, oštećenja mitohondrija u AB i u normalnom procesu starenja uzrokuju znatan oksidativni stres koji, smatraju znanstvenici, prethodi patološkim promjenama u AB (www.nia.nih.gov, Querfurth i LaFerla 2010). Oksidativni stres utječe i na povećanje membranske propusnosti za ione kalcija kao i ostale ione te inhibira prijenos glukoze uzrokujući neravnotežu energije u stanicama. Aβ formira o naponu neovisne

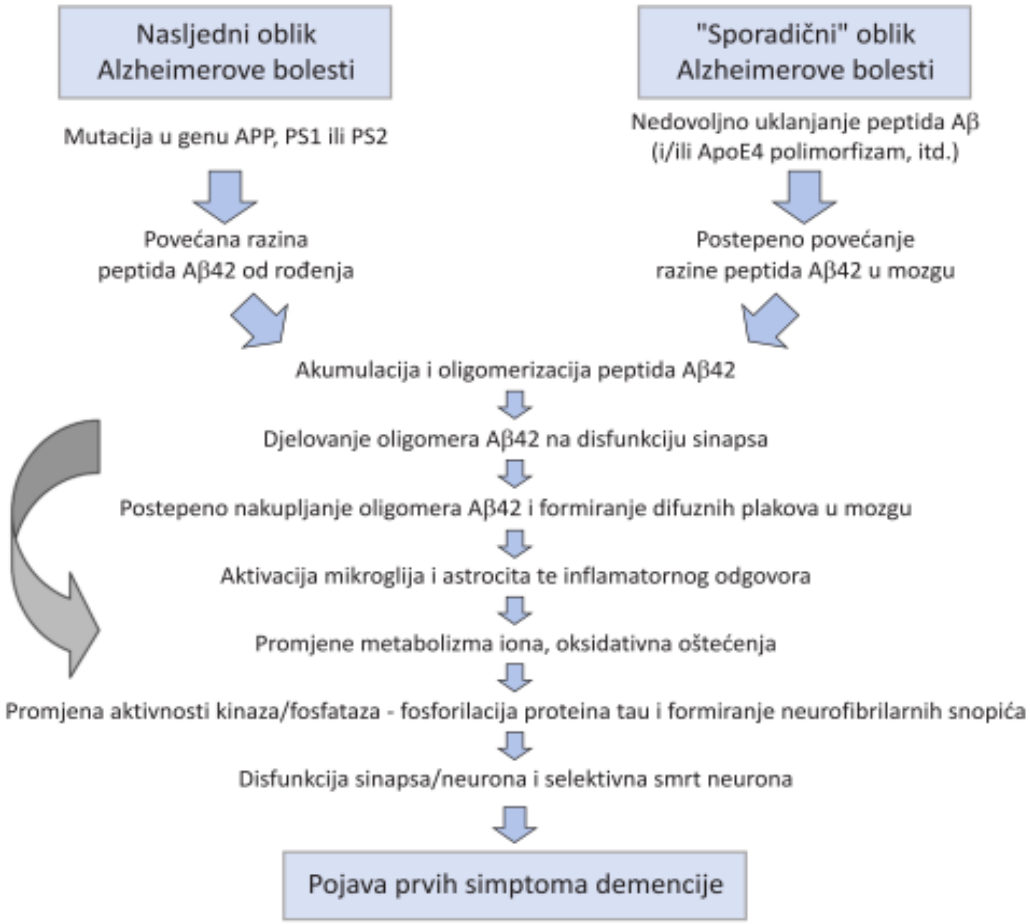
kationske kanale u lipidnim membranama, rezultirajući unosom kalcija i propadanjem neurona (Querfurth i LaFerla 2010).

Neurofibrilarni snopići su filamentozne inkluzije u piramidalnim stanicama mozga koje se pojavljuju u AB i ostalim neurodegenerativnim bolestima nazvanim zajedničkim imenom taupatije. Protein tau je normalni aksonalni protein koji se veže na mikrotubule putem svojih domena time potičući sklapanje i stabilnost mikrotubula (Blennow i sur. 2006, Malnar i sur. 2009). Zdrave neurone dijelom podupiru mikrotubuli koji pomažu u transportu hranjivih tvari i drugih staničnih komponenti, kao što su npr. neurotransmiteri (www.nia.nih.gov). Hiperfosforilacija proteina tau počinje unutarstanično i uzrokuje razgradnju mikotubula te nakupljanje hiperfosforiliranog oblika proteina unutar stanice zajedno s drugim proteinima vezanim za mikrotubule. Ove promjene dovode do poremećenog transporta unutar aksona što na kraju dovodi do oslabljene funkcije i aktivnosti sinapsa tj. smetnji u sinaptičkoj funkciji neurona (Blennow i sur. 2006, Malnar i sur. 2009). Fosforilacija proteina tau je regulirana ravnotežom između aktivnosti multiplih kinaza (GSK-3ß i CDK5) i fosfataza (PP-1 i PP-2A). Tau se također nakuplja u netopive fibrile u snopićima što dalje kompromitira funkciju neurona (Blennow i sur. 2006). Broj snopića je patološki marker jačine progresije AB, jer je glavna komponenta snopića već spomenuti promijenjeni oblik proteina tau. Kao i kod peptida Aß, oligomeri i intermedijarne nakupine proteina tau su citotoksični i utječu na sposobnost pamćenja (Querfurth i LaFerla 2010). Neurofibrilarni snopići se javljaju vrlo rano u tijeku AB, a naročito ih puno ima u entorinalnom korteksu i hipokampusu (www.dementia.hiim.hr). I dalje se ne zna jesu li hiperfosforilacija i formiranje tau snopića uzrok ili posljedica ove bolesti (Blennow i sur. 2006).

Još uvijek nije potpuno razjašnjeno koju ulogu imaju senilni plakovi i neurofibrilarni snopići u AB, no smatra se da igraju važnu ulogu u sprječavanju komunikacije između neurona i ometanju procese bitnih za normalno funkcioniranje neurona (www.alz.org).

5. MEHANIZAM NASTANKA AB

Hipoteza amiloidne kaskade se smatra vrlo vjerojatnim mehanizmom nastanka Alzheimerove bolesti (Slika 3). Ona pretpostavlja da Aβ ima središnju ulogu u patogenezi AB, tj. da promijenjeni metabolizma ovog peptida dovodi do kaskade događaja koji na kraju rezultiraju neurodegeneracijom i Alzheimerovom bolesti (Malnar i sur. 2009). U normalnim uvjetima peptid Aβ se razgrađuje i uklanja iz moždanih stanica. Hipoteza govori da je neravnoteža između proizvodnje i razgradnje Aß u mozgu početni događaj koji naposljetku vodi k propadanju neurona i demenciji (Blennow i sur. 2006).

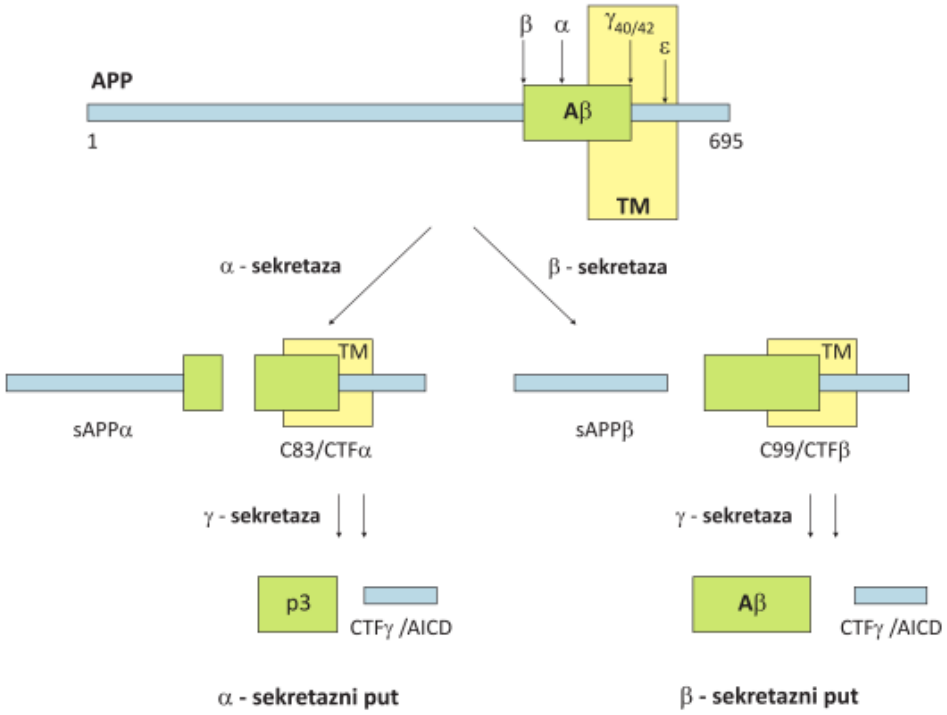


Slika 3. Shematski prikaz slijeda događaja amiloidne hipoteze nastanka AB.

(Malnar i sur.2009)

Aß peptid nastaje cijepanjem proteina APP koji je integralni transmembranski protein. APP ima dva proteolitička puta, amiloidogeni i neamiloidogeni, koji imaju različite posljedice za stanicu (www.nia.nih.gov). U metabolizmu APP-a sudjeluju tri enzima α-, β-, γ-sekretaze (Slika 4). α-sekretaza sudjeluje u tzv. neamiloidogenom putu u kojem ne nastaje Aβ jer ona cijepa APP unutar domene amiloid beta i stvara topivi α N-terminalni odsječak proteina APP (sAPPα – engl. *soluble APPα*) koji je normalan sastojak svih tjelesnih tekućina s dokazanim zaštitnim djelovanjem (www.nia.nih.gov, www.dementia.hiim.hr). U ovom putu još nastaje C-terminalni membranski fragment koji se još naziva i p3 i koji ne pokazuje tendenciju nakupljanja i stvaranja plakova (Malnar i sur. 2009). β- i γ-sekretaza sudjeluju u amiloidogenom putu cijepanja proteina APP u kojem nastaje peptid Aß. γ-sekretaza je membranski kompleks koji se sastoji od četiri proteina: presenilina (PS1 ili PS2), nikastrina, proteina PEN-2 i APH-1, s presenilinom u aktivnom mjestu tog kompleksa (Malnar i sur. 2009). β-sekretazu kodira gen BACE-1 (od engl. *beta-site APP-cleaving enzyme 1)*. β-sekretaza prvo cijepa APP i kao produkt cijepanja nastaje topivi β N-terminalni odsječak (sAPPβ – engl. *Soluble APPβ*) koji se oslobađa iz stanice (www.nia.nih.gov). Preostali fragment APP-a (C-terminalni odsječak) dalje cijepa γ-sekretaza i nastaje Aβ40 ili Aβ42 peptid ovisno o poziciji cijepanja γ-sekretaze (www.dementia.hiim.hr). Aβ40 je uglavnom topljiv i bezopasan dok je Aβ42 peptid toksičniji, skloniji agregiranju i zbog njegovog nakupljanja dolazi do stvaranja karakterističnih plakova. α-sekretaza cijepa APP na površini stanice a β-sekretaza u endoplazmatskom retikulumu (www.benbest.com).

Promijenjeno procesiranje proteina APP u vidu povećanog stvaranja peptida Aβ se smatra glavnim začetnikom nastanka AB, no dinamika procesa stvaranja plakova još uvijek nije razriješena (Malnar i sur. 2009).



Slika 4. Shematski prikaz procesiranja prekursora proteina amiloid-β (APP)

(Malnar i sur. 2009)

6. DIJAGNOZA I LIJEČENJE

Dijagnoza AB se oslanja na više postupaka, pošto ne postoji nikakav specifičan laboratorijski test za AB, dijagnoza se temelji isključivo na kliničkim kriterijima (www.zdravstveni-vodic-cromaps.com). Medicinska povijest zajedno s kliničkim, neurološkim i psihijatrijskim ispitivanjima služi kao temelj za dijagnozu bolesti. Dijagnosticiranje sa 100%-tnom sigurnošću zahtjeva detaljan *post mortem* pregled mozga, no skeniranje mozga te testovi cerebrospinalne tekućine mogu pomoći u dijagnozi i razlikovanju AB od ostali neurodegenrativnih bolesti (Blennow i sur. 2006).

U postavljanju dijagnoze koriste se neurološki i psihološki testovi, najpoznatiji test je MMS-minimal mental score, odnosno test procjene mentalnog stanja. Procjena mentalnog stanja pomaže preciznom opisu mentalne disfunkcije, a testiraju se sljedeće funkcije: pažnja,

orijentacija, budnost, govor, razumijevanje, memorija, imenovanje, ponavljanje, čitanje, pisanje, računanje, diskriminacija desno-lijevo. Dijagnoza se potvrđuje neuroradiološkim metodama; CT-om tj. kompjutoriziranom tomografijom mozga ili MRI magnetskom rezonancom mozga, na kojima je vidljiva jaka atrofija moždane kore difuzno i hipokampalne regije. Analizom likvora, koja se radi samo u iznimnim slučajevima, može se ustanoviti povećanje proteinske komponente. U postavljanju dijagnoze može pomoći i EEG (elektroencefalografija) te PET (pozitronska emisiona tomografija) (www.cybermed.hr).

Cerebrospinalna tekućina tj. likvor je najbolji odraz patoloških promjena u mozgu zbog stalnog kontakta između mozga i cerebrospinalne tekućine/likvora. Glavni nedostatak likvora kao potencijalnog sustava za dijagnostiku AB je invazivna metoda uzimanja uzoraka, odnosno lumbalna punkcija. Analiza razine triju proteina u likvoru (Aβ42, ukupnog tau i fosforiliranog oblika tau) za sada je dala najbolje rezultate te je pokazala da se ovim testom mogu diferencijalno dijagnosticirati osobe s blagim kognitivnim poremećajem koje će u budućnosti napredovati u AB (Malnar i sur. 2009). Posebno osjetljiva i specifična metoda za detektiranje AB je mjerenje omjera p-tau/Aβ42 u likvoru. Ovaj omjer se može koristiti za razlikovanje bolesnika s AB od zdravih kontrola, te razlikovanje bolesnika s AB od bolesnika s drugim oblikom demencije. Ovaj kriterij za diferencijalno dijagnosticiranje AB pokazao se dobrim i u početnoj fazi bolesti. U mozgu oboljelih od AB se odvijaju i specifične lipidne promjene. Analiza fosfolipida i drugih lipida, posebno sulfatida i oksidiranih sterola u likvoru, potencijalno bi mogla dovesti do pronalaska novih biomarkera, kako za AB tako i za ostale neurodegenerativne bolesti (Malnar i sur. 2009). U nekih bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom moguće je identificirati mutaciju odgovarajućeg gena (www.zdravstveni-vodic-cromaps.com).

Postojeće metode dijagnosticiranja Alzheimerove bolesti temelji se na neurološkim i neuropsihijatrijskim testovima, *neuroimaging* analizama i isključivanju drugih oblika demencije, što često dovodi do tog da bolest u ranom stadiju ostaje neotkrivena. Postoji potreba za otkrivanjem novih načina dijagnosticiranja AB koji bi omogućili nedvojbenu dijagnozu u najranijem stadiju bolesti i omogućili pravovremenu terapiju (Malnar i sur. 2009). Biomarkeri se smatraju kao najbolja opcija za rano dijagnosticiranje i intervenciju (Yang i Xiao 2015). Zbog toga su trenutna istraživanja usmjerena k pronalasku biomarkera koji bi trebali nedvojbeno upućivati na AB, biti pouzdani te jednostavni za analizu (Malnar i sur. 2009).

Trenutne terapije koje se koriste za liječenje AB ne mijenjaju tijek bolesti niti se mogu univerzalno primjenjivati. Djelotvornog liječenja nažalost nema stoga su sadašnja istraživanja usmjerena na lijekove koji usporavaju ili sprječavaju napredak bolesti (Tablica 1). (Yang i Xiao 2015). Preparati koji se koriste u liječenju AB uglavnom djeluju simptomatski i najučinkovitiji su u najranijoj fazi bolesti (Malnar i sur. 2009). Koriste se vitamini, cerebralni vazodilatatori, te lijekovi protiv motornog nemira, sedativi (www.cybermed.hr). U oboljelih od AB aktivnost kolinergičnih transmitera je niska. Do sada su u kliničkim pokusima najviše korišteni i najbolje proučeni kolinomimetici, najčešće inhibitori acetil-kolinesteraze (www.dementia.hiim.hr). Inhibitori kolinesteraza zaustavljaju ili smanjuju aktivnost kolinesteraza, enzima koji razgrađuju acetilkolin (Waite 2015). Acetilkolin je neurotransmiter koji ima važnu ulogu u hipokampusu i moždanoj kori u procesima pamćenja (www.nia.nih.gov). Donepezil, galantamin i rivastigmin su inhibitori kolinesteraza koji se danas koriste u liječenju u ranoj i srednjoj fazi bolesti (Waite 2015). Sva tri inhibitora su jednako učinkoviti i mogu privremeno poboljšati pamćenje jer održavaju višu razinu acetilkolina u mozgu (Waite 2015, www.nia.nih.gov). Ovi lijekovi su pokazali mala, ali svejedno značajna poboljšanja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i u ponašanju pacijenata. Iako se inhibitori kolinesteraze trenutno najviše koriste u liječenju AB oni samo prolazno i kratkotrajno usporavaju progresiju bolesti i to samo u nekih bolesnika u ranom stadiju bolesti (www.dementia.hiim.hr). Ovi lijekovi ne mijenjaju tijek bolesti i njihove ekonomske prednosti su dosta neizvjesne (Waite 2015).

Za liječenje 2. i 3. stadija AB se koristi memantin (www.nia.nih.gov). Memantin je nekompetitivni antagonist N-metil-D-aspartat receptora (NMDA). Djeluje tako da smanjuje djelovanje glutamata na NMDA receptore u mozgu i time smanjuje simptome Alzheimerove bolesti. Blokadom receptora, smanjen je ulaz kalcija u stanicu i postiže se neuroprotekcija. (www.hendidrustvo.info). Memantin ima statistički značajan utjecaj na pamćenje, ponašanje i sposobnosti za obavljanje svakodnevnih aktivnosti. No istraživanja su pokazala da memantin kao i inhibitori kolinesteraza ne mijenja tijek bolesti već samo pruža olakšanje smanjujući simptome (Waite 2015, Blennow i sur. 2006).

Neurodegenerativna stanja kao što je AB se smatra proteinopatijama. Za AB je karakteristično nakupljanje Aβ proteina i hiperfosforiliranog tau proteina. Cilj anti-amiloidnih lijekova je smanjiti proizvodnju Aβ, ukloniti Aβ ili smanjiti njihovu agregaciju. Stvaranje Aβ se može smanjiti ako se promjeni aktivnost β- i γ-sekretaza, no istraživanja pokazuju da takvi lijekovi, koji utječu na enzime, nisu baš učinkoviti (Waite 2015). Osim lijekova razvijena je i

Aβ imunoterapija u kojima se anti-Aβ protutijela vežu na Aβ u plakovima i tako omogućuju mikroglija stanicama da ih uklone. Postoje i anti-tau lijekovi kojima je cilj spriječiti agregaciju i fosforilaciju tau proteina (Blennow i sur. 2006).

Postojeći lijekovi smanjuju simptome, ali nemaju jednako djelovanje na sve pacijente. Liječenja koja se temelje na protuproteinskom djelovanju kod razvijene AB nisu se pokazala izrazito uspješnima. Zato su nova istraživanja usmjerenja na pre-simptomske faze AB s većim naglaskom na ulogu biomarkera u određivanju i praćenju učinaka liječenja (Waite 2015). Istraživanja biomarkera posebno su važna jer imaju za cilj otkriti patološke promjene vezane uz nastanak AB u njenoj najranijoj fazi. Smatra se kako će bilo koji novi oblik intervencije u AB imati najznačajniji učinak u najranijoj fazi bolesti, kada promjene na mozgu još nisu izražene (Malnar i sur. 2009).

Tablica 1. Terapeutske strategije u liječenju Alzheimerove bolesti. Prilagođeno na temelju (Waite 2015).

META	STRATEGIJA
Amiloid	smanjenje proizvodnje Aβ: inhibicija β- i γ sekretaza
	uklanjanje amiloida
	aktivna imunizacija cjepivima
	pasivna imunizacija sa specifičnim antitijelima, intravenozni γ globulini
	inhibicija agregacijeAβ
Tau	inhibiranje fosforilacije
	aktivna imunizacija
	sprječavanje agregacije
Drugo	osjetljivost na inzulin, npr. intranazalan inzulin
	faktori rasta
	protiv starenja, npr. esveratrol

7. STATISTIKA I PREVENCIJA AB

Alzheimerova bolest je najučestaliji oblik demencije te čini oko 60% svih slučajeva demencije. Prevalencija demencije je ispod 1% u osoba starih do 65 godina, a pokazuje gotovo eksponencijalan rast sa starošću, tako da u populacijama Zapada kod ljudi starijih od 85 godina raste na 24% i 33%. Procijenjeno je kako trenutno u svijetu oko 26 milijuna ljudi ima AB; 7.2 milijuna u Europi, 5 milijuna u Americi, 1.3 milijuna u Africi i 13.5 milijuna u Aziji (Malnar i sur. 2009). Najnovije znanstvene procjene govore da bi do 2020. godine u svijetu moglo biti 43 milijuna oboljelih, do 2040. godine čak 81 milijun oboljelih, a do 2050. godine preko 115 milijuna oboljelih od demencije. Procjenjuje se da u Hrvatskoj danas ima oko 80.000 oboljelih od AB i da će ta brojka dakako rasti, kao i drugdje. Spomenuta brojka temelji se na činjenici da je hrvatska populacija jedna od najstarijih u Europi i izračunu da ova bolest zahvaća 10% osoba starijih od 65 godina (www.alzheimer.hr). Pretpostavlja se kako svakih pet godina broj oboljelih raste za 12%. S obzirom na to, bilo koji oblik intervencije koji bi barem malo usporio progresiju AB imao bi ogroman učinak na javno zdravstvo uopće (Malnar i sur. 2009).

Trenutno ne postoji učinkoviti način za sprječavanje Alzheimerove bolesti. No određene studije ukazuju da se rizik od razvoja AB može smanjiti smanjivanjem rizika od srčane bolesti. Naime veliki broj čimbenika rizika koji povećavaju rizik od srčane bolesti mogu povećati rizik i od AB i vaskularne demencije. Važniji čimbenici rizika su povišeni krvni tlak, povišena razina kolesterola, prekomjerna tjelesna težina i dijabetes. Važna je fizička, mentalna i društvena aktivnost kako bi život bio ugodniji te rizik od AB manji. Rezultati tri nova istraživanja ukazuju da redovita tjelovježba može biti najbolji lijek za starije osobe koje se suočavaju s pojavom AB. Naime, pokazalo se da fizička aktivnost može poboljšati raspoloženje, pamćenje i sposobnost razmišljanja kod oboljelih od AB (www.cybermed.hr).

8. LITERATURA

Blennow K., De Leon M. J., Zetterberg H. (2006): Alzheimer's disease. *Lancet* **368**:387-403.

Malnar M., Kosicek M., Hecimovic S. (2009): Alzheimerova bolest: od molekularnog mehanizma do rane dijagnoze. *Medicina* **45:** 234-243.

Nazem A., Sankowski R., Bacher M., Al-Abed Y. (2015): Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*

Querfurth W. H. and LaFerla M. F. (2010): Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine* **362**: 329-344.

Schindler S. E., Fagan A. M. (2015): Autosomal dominant Alzheimer disease: a unique resource to study CSF biomarker changes in preclinical AD. *Department of Neurology, Knight Alzheimer's Disease Research Center, Hope Center for Neurological Disorders, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA*, 10.3389/fneur.2015.00142

Yang C. and Xiao S. (2015): Are the revised diagnostic criteria for Alzheimer's disease useful in low- and middle-income countries. *Shanghai Archives of Psychiatry* **27**

Waite L. M. (2015): Treatment for Alzheimer's disease: has anything changed? *Australian Prescriber* **38**

www.alz.org/alzheimers_disease_4719.asp

www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp

www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp#brain

www.alzheimer.hr/ucionica/to-je-to-alzheimerova-bolest/

www.benbest.com/lifeext/Alzheimer.html#amyloid

www.cybermed.hr/clanci/alzheimerova_bolest

www.cybermed.hr/centri_a_z/alzheimerova_demencija/dijagnosticiranje_alzheimerove_demencije

www.dementia.hiim.hr/neuro.htm

www.emedicine.medscape.com/article/1134817-overview#a4

www.hendidrustvo.info/forum/index.php?topic=462.0

www.maskaran.com/med/hr/135.html

www.neuron.mefst.hr/docs/katedre/neurologija/medicina/Demencije.pdf

www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-unraveling-mystery/preface

www.nia.nih.gov/alzheimers/topics/symptoms

www.zdravstveni-vodic-cromaps.com/prirucnik-bolesti/bolesti-d/demencija/

9. SAŽETAK

Alzheimerova bolest je najučestaliji oblik demencije, najveći rizični čimbenik za nastanak ove bolesti je starost. To je degenerativna bolest stanica moždane kore i okolnih struktura, progresivna je, neizlječiva, sa somatskim komplikacijama i smrtnim ishodom. Tipični klinički simptomi su poremećaji u pamćenju i promjene u ponašanju. Glavne patološke lezije u mozgu bolesnika s AB su senilni plakovi (nakupine Aβ peptida) i neurofibrilarni snopići (nakupine fosforiliranog proteina tau). Alzheimerova bolest se javlja u dva oblika, nasljedni i sporadični, a oba imaju genetičku podlogu u svom nastanku. Nakon desetljeća istraživanja, Alzheimerova bolest je i dalje neizlječiva i time se smatra glavnim ljudskim zdravstvenim izazovom. Postojeći lijekovi za Alzheimerovu bolest smanjuju simptome ali nemaju jednako djelovanje na sve pacijente. Novija istraživanja su usmjerenja na pre-simptomske faze AB s većim naglaskom na ulogu biomarkera u određivanju i praćenju učinaka liječenja. Različiti aspekti istraživanja AB bi trebali pridonijeti razvoju novih oblika liječenja i/ili prevencije ove još uvijek neizlječive bolesti.

10. SUMMARY

Alzheimer's disease is most common form of dementia, most obvious risk factor for the disease is ageing. It's degenerative disease of the cells of the cerebral cortex and surrounding structures, progressive, incurable, with somatic complications and death. Typical clinical symptoms are disturbances in memory and changes in behaviour. The main pathological lesions in the brain of patients with AD are senile plaques (composed of Aβ peptide) and neurofibrillary bundles (composed of phosphorylated tau protein). Alzheimer's disease occurs in two forms, familial and sporadic, and both have a genetic basis to their formation. After decades of research, Alzheimer's disease (AD) remains incurable and thus is considered a major human healthcare challenge. Current therapies for Alzheimer's disease do not modify the course of disease and are not universally beneficial. Research has moved to the pre- symptomatic phases of Alzheimer's disease, with a greater emphasis on the role of biomarkers in defining cases and monitoring response to therapy. Different aspects of research AD should contribute to the development of new forms of treatment and/or prevention of this still incurable disease.