

2

PODSTAWOWE INFORMACJE NA TEMAT CHOROBY ALZHEIMERA

– *Dorota Antoniak*

■ Rozpoznanie

Choroba Alzheimerera jest chorobą pierwotnie zwyrodnieniową mózgu (nie jest skutkiem narastania zmian miażdżycowych naczyń mózgowych). Polega na zaniku komórek nerwowych i ich połączeń, który jest spowodowany odkładaniem się w tkance mózgowej białek o patologicznej strukturze (beta-amyloidu, tau i alfa-synukleiny). Przejawia się otępieniem — chory przestaje interesować się otoczeniem, traci pamięć, poczucie czasu i miejsca. Do tego dochodzą zaburzenia zachowania i utrata zdolności prawidłowego funkcjonowania w codziennym życiu.

Nie jest możliwe pewne, przyżyciowe rozpoznanie tej choroby, ponieważ jak dotąd nie znaleziono substancji lub czynnika biologicznego (markera) choroby Alzheimerera. Pewne rozpoznanie można postawić wyłącznie na podstawie badania sekcyjnego. Diagnostyka przyżyciowa opiera się przede wszystkim na objawach klinicznych. Ogólne kryteria diagnostyczne choroby Alzheimerera zawarte są w czterech punktach:

- 1) występowanie zespołu otępiennego (zespół psychopatologiczny spowodowany chorobą mózgu, zwykle o charakterze przewlekłym lub postępującym, w którym zaburzone są takie wyższe czynności korowe, jak: pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność uczenia się, mowa i ocena; świadomość przeważnie nie jest zaburzona; wymagane jest utrzymywanie się tych objawów przez co najmniej 6 miesięcy),
- 2) podstępny początek z powolnym pogarszaniem się stanu pacjenta,
- 3) brak objawów klinicznych i wyników innych badań, które wskazywałyby na możliwość wystąpienia otępienia jako rezultatu innych chorób układowych lub chorób mózgu,

- 4) brak nagłego, udarowego początku lub objawów ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.

■ Czynniki ryzyka

Żaden z czynników ryzyka, zarówno pewnych, jak i prawdopodobnych, nie inicjuje choroby samodzielnie. Wydaje się jednak, że ich skojarzenie lub nakładanie się na siebie zwiększa możliwość zachorowania.

Jak dotąd bezspornym i jedynym czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera jest **wiek**. Oczywiście jest także, że nosicielstwo mutacji odpowiednich genów powoduje zachorowanie nawet ze stuprocentową pewnością. Należy jednak pamiętać, że grupa chorych o znanym dziedziczeniu dotyczy nie więcej niż 1,5 do 5% wszystkich przypadków choroby Alzheimera. Wiadomo także, że polimorfizm genu ApoE jest jedynym potwierdzonym, wielokrotnie uznanym czynnikiem ryzyka i zwiększa ryzyko zachorowania nawet kilkunastokrotnie. Określona mutacja dotycząca tego genu jest obecna u 16% przedstawicieli rasy białej i u 35–40% osób z chorobą Alzheimera.

Wieloletnie badania naukowe potwierdzają istotny wpływ stanu naczyń mózgowych pacjentów na czas pojawienia się choroby i nasilenie objawów otępiennych.

Innym dyskutowanym środowiskowym czynnikiem ryzyka jest **poziom wykształcenia**. Na podstawie badań czynników protekcyjnych w chorobie Alzheimera ustalono, że im więcej lat nauki, tym objawy kliniczne rozwijają się później, a przebieg choroby bywa łagodniejszy. Samotne życie oraz brak kontaktów towarzyskich i rodzinnych także wydają się sprzyjać rozwojowi choroby Alzheimera. Dyskusyjny i ciągle nieudowodniony naukowo jest protekcyjny wpływ hormonalnej terapii zastępczej. Innym sugerowanym i niepotwierdzonym czynnikiem protekcyjnym było przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub antyoksydantów w okresie przed pojawieniem się klinicznych objawów choroby.

Tab. 1. Czynniki ryzyka choroby Alzheimera

czynniki pewne	<ul style="list-style-type: none"> – wiek – zespół Downa – obciążenie dziedziczne – genotyp (ApoE4)
czynniki prawdopodobne	<ul style="list-style-type: none"> – płeć żeńska – uraz głowy (ale w połączeniu z innymi czynnikami) – czynniki naczyniowe – obciążenie dziedziczne chorobą Downa
inne czynniki (odgrywające mniejszą lub niejednoznaczną rolę)	<ul style="list-style-type: none"> – zaburzenia pamięci związane z wiekiem – depresja (szczególnie wówczas, kiedy występuje u osób z ApoE4) – alkohol – wykształcenie (niskie) – metale (glin) – wirus opryszczki (<i>herpes simplex</i> typu I)

Patogeneza

Istotą procesu chorobowego w otępieniu typu alzheimerowskiego jest obumieranie komórek nerwowych, które prowadzi do przerwania połączeń między nimi i zahamowania ich czynności. Gromadzenie się w tkance nerwowej białek o patologicznej strukturze: beta-amyloidu, białka tau i alfa-synukleiny prowadzi do śmierci neuronów, najczęściej na drodze apoptozy. Obumarcie neuronu powoduje zanik spełnianych przez komórki funkcji; jedną z nich jest produkcja przekaźników mózgowych. W chorobie Alzheimera dochodzi przede wszystkim do zmniejszenia produkcji acetylocholino, która jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania pamięci i innych procesów poznawczych. Obniżony jest także poziom serotoniny, noradrenaliny i dopaminy.

W badaniach pośmiertnych opisywane są makroskopowe i mikroskopowe zmiany w mózgu. Zmiany makroskopowe mają postać uogólnionego zaniku, widocznego szczególnie w korze płatów skroniowych, a także czo-

łowych i ciemieniowych. Pod mikroskopem stwierdza się zmiany włókienkowe w komórkach nerwowych, ubytek neuronów i obecność w istocie szarej płytek starczych zawierających beta-amyloid. Nasilenie zmian jest oceniane na podstawie stopnia zaniku struktur mózgu, liczby komórek nerwowych ze zmianami fibrylarnymi oraz liczby płytek starczych. Należy podkreślić, że ani płytki starcze, ani zwyrodnienie włókienkowe neuronów nie są specyficzne dla choroby Alzheimera. Zmiany te występują nie tylko w innych stanach patologicznych, ale spotyka się je również często u osób w wieku podeszłym, nie obciążonych klinicznie jakąkolwiek chorobą. A zatem celem badania pośmiertnego jest odróżnienie zmian rozwijających się w przebiegu otępienia typu alzheimerowskiego od zmian spowodowanych wiekiem i niezwiązanych z patologią w sensie klinicznym. Do tego celu służą odpowiednie patomorfologiczne kryteria diagnostyczne.

■ **Badania laboratoryjne**

Do tej pory nie udało się określić w pełni wiarygodnego swoistego markera ani opracować testu pozwalającego na rozpoznanie choroby Alzheimera w stadium bezobjawowym oraz na odróżnienie jej od objawów fizjologicznego starzenia. Prowadzone są liczne badania naukowe, w tym genetyczne, w celu znalezienia takiego markera.

U każdego pacjenta z zespołem otępiennym należy wykonać podstawowe badania biochemiczne krwi, m.in. oznaczenie stężenia witaminy B₁₂, kwasu foliowego, hormonów tarczycy. Służy to wykluczeniu lub potwierdzeniu czynników etiologicznych innych niż proces pierwotnie zwyrodnieniowy.

■ **Neuroobrazowanie**

Stwierdzenie w badaniach obrazowych (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) zaniku mózgu nie wystarczy do rozpoznania choroby

Alzheimera. Badania te są jednak niezbędne do wykluczenia guza mózgu, przewlekłego krwaka, wodogłowa normotensyjnego i innych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Wiadomo, że najwcześniejsze zmiany patologiczne w chorobie Alzheimera pojawiają się w płacie skroniowym. Zanik struktur płata skroniowego dotyczy zwłaszcza jego powierzchni przyśrodkowej: hipokampu, ciała migdałowatego i zakrętu przyhipokampowego. Obecnie uważa się, że tylko badanie rezonansem magnetycznym może być przydatne, w pewnym stopniu, w ocenie objętości układu hipokampalnego. Służy ono także do oceny zaników płatów czołowych, a przede wszystkim — zmian naczyńpochodnych w strukturach podkorowych, istocie białej i korze nowej.

Badania neuroobrazowe czynnościowe, takie jak funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI), tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT) i pozytonowa tomografia emisyjna (PET), wydają się użyteczne w różnicowaniu wczesnych faz otępienia. Za pomocą SPECT oznacza się szybkość przepływu krwi przez naczynia mózgowie w różnych obszarach mózgu, a PET pozwala na obrazowanie zużycia glukozy przez mózg. Typową lokalizacją najwcześniejszych deficytów przepływu krwi w chorobie Alzheimera jest okolica ciemieniowo-skroniowa.

Pewną rolę w diagnostyce wczesnych form otępienia odgrywa spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS). Pozwala ona określić stopień zaniku neuronów i szybkość narastania glejozy mózgu na podstawie zmian zawartości metabolitów, przekaźników i enzymów mózgowych.

Obecnie prowadzone są liczne badania nad metodami przyżyciowego określania liczby patologicznych złogów beta-amyloidu i neuronów z cechami zwyrodnienia fibrylarnego.

CZĘSTO ZADAWANE PYTANIA

Czy osoba cierpiąca na chorobę Alzheimera może zarazić nią innych członków rodziny?

Do tej pory wykonano wiele badań w celu ustalenia, czy przekazanie tej choroby innemu człowiekowi może odbywać się tak jak w chorobach infekcyjnych. Obecnie można powiedzieć, że nie ma żadnych dowodów na poparcie hipotezy, że choroba Alzheimera wywołana jest obecnością wirusa, prionu bądź innego czynnika zakaźnego.

Wyniki niektórych badań sugerowały, że pewien rodzaj infekcji wirusowej może być związany z wystąpieniem choroby Alzheimera. Prowadzono m.in. badania nad chorobami wywoływanymi przez priony (choroba Creutzfeldta-Jacoba, choroba kuru), ponieważ wiadomo, że są one przyczyną otępienia. Zaczęto badać hipotezę, że priony odpowiedzialne są również za chorobę Alzheimera. Wprawdzie nie udowodniono, że jest to niemożliwe, jednak w świetle obecnych badań hipoteza taka wydaje się wysoce nieprawdopodobna.

Czy używanie aluminiowych naczyń kuchennych może być przyczyną zachorowania na chorobę Alzheimera?

Wprawdzie w niektórych częściach mózgu, uszkodzonych w przebiegu choroby Alzheimera, stwierdza się pewne ilości glinu, nie ma jednak pewności, czy to glin jest przyczyną powstawania zmian w tkance nerwowej. Używanie aluminiowych naczyń nie wydaje się wystarczającym powodem odkładania się glinu w tkance nerwowej.

Czy choroba Alzheimera jest dziedziczna?

Obecna wiedza na temat choroby Alzheimera nie umożliwia precyzyjnego określenia stopnia jej dziedziczności.

Wiadomo, że u 0,5–2,0% osób chorujących na tę chorobę jej przyczynę stanowi znana mutacja w znanym genie. Mutacja ta powoduje występowanie toksycznych białek w tkance mózgowej pacjenta i od momentu powstania jest ona dziedziczona w następnych pokoleniach. Znane mutacje odpowiedzialne za chorobę Alzheimera cechują się najczęściej pełną penetracją, co oznacza, że każdy, kto ją ma, musi zachorować. Pozostałe 98% przypadków to zachorowania sporadyczne, czyli takie, których podłoże genetyczne nie zostało jeszcze poznane albo istnieje inna, „niegenetyczna” przyczyna choroby. W tej grupie są także osoby, które miały w rodzinach przypadki zachorowania na chorobę Alzheimera.

Do tej pory zidentyfikowano kilka genów mających udział w rozwoju choroby Alzheimera. Dwa z nich (jeden na chromosomie 19 i jeden na chromosomie 12) wpływają na prawdopodobieństwo, że u danej osoby wystąpi choroba, ale same choroby nie wywołują. Na chromosomie 19 położony jest gen apolipoproteiny E, który występuje w trzech formach: epsilon-2, epsilon-3 i epsilon-4. Posiadanie w materiale genetycznym formy

epsilon-4 jest jedynym znanym, pewnym czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera, który kilkakrotnie zwiększa ryzyko zachorowania, ale go nie powoduje ze 100% pewnością.

Dostępny jest test, który pozwala stwierdzić, jaką kombinację form tego genu ma dana osoba. W chwili obecnej osoby, u których nie stwierdzono objawów choroby, nie są informowane o posiadaniu tej formy genu.

U około 5% chorych choroba Alzheimera zaczyna się wcześniej, przed 60. rokiem życia. Geny na chromosomach 1, 14 i 21 wpływają na rozwój choroby u blisko połowy spośród tych pacjentów. Są to jednak rzadkie i prawdopodobnie dziedziczne przypadki.

Inny gen, zlokalizowany na chromosomie 12, wydaje się odpowiadać za 20–30% wczesnych postaci choroby Alzheimera.