

Materiály z patologickej fyziológie, školský rok 2000/2001

Degeneratívne ochorenia CNS, Alzheimerova choroba a iné demencie

1. Definície

Pojem "degeneratívne ochorenia CNS" nie je presne definovaný. Ide o choroby charakterizované postupným zánikom neurónov, ale nepatria sem poškodenia CNS jasnej etiológie - zápal, následky ischémie a hypoxie, následky nutričných karencií a intoxikácií, atď. Aj demyelinizačné choroby patria do inej skupiny. V [1] sú do tejto podkapitoly zaradené dve choroby - m. Parkinson a m. Alzheimer. Okrem týchto najvýznamnejších ochorení je možné sem zaradiť aj Huntingtonovu choreu a amyotrofickú laterálnu sklerózu (HC, ALS) ale aj iné, väčšinou zriedkavé a geneticky podmienené ochorenia. Zánik neurónov nemusí zákonite viesť k demencii: (pri m. Parkinson môže ale nemusí dôjsť k demencii, ALS trpí aj svetoznámy teoretický fyzik Hawking, ktorý zrejme nemá postihnutý intelekt).

Demencia je v [1] definovaná ako syndróm charakterizovaný úbytkom pamäti, poruchami myslenia, uvažovania, stratou orientácie v priestore a čase, poruchami reči a citového života. (*paralýza ducha alebo podľa Galenosa chlad mozgu*). Iná možná definícia, podľa ktorej o demencii môžeme hovoriť ak "*the disturbance and symptoms significantly interfere with work or usual social activities or relationships with others*" V tomto prípade je problém určiť, čo je signifikantné a čo nie.

Podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb demencia (F00-F03) je syndróm zapríčinený chorobou mozgu, zvyčajne chronickou alebo progresívnou, pri ktorom sa zhoršujú viaceré vyššie kôrové funkcie vrátane pamäte, myslenia, orientácie, chápania, rátania, schopnosti učenia, jazyka a úsudku. Vedomie nie je zastreté. Poznávacie poruchy zvyčajne sprevádzajú, niekedy aj predchádzajú zhoršenie ovládanie emócií, spoločenského správania a motivácie.

Najväčším problémom všetkých pokusov o definíciu je to, že nie je jasná ani deliaca čiara medzi fyziologickým poklesom mentálnych schopností súvisiacich s vekom a začínajúcou sa demenciou¹. V žiadnom prípade však nemožno súhlasiť s vetou v [1] "demencia sa významne spája so starnutím" Ide totiž o štatisticky významnú súvislosť a nie o kauzálnu!

Demencia vo vyššom veku nie je zapríčinená len Alzheimerovou chorobou, inými degeneratívnymi chorobami a cievnyimi príčinami. Neadekvátne liečené chronické ochorenia, karencné stavy a sociálna izolácia môžu viesť k **pseudodemencii** alebo k **reverzibilnej demencii**. Liečba základného ochorenia alebo riešenie sociálnych problémov má za následok zlepšenie mentálnych funkcií.

2. Alzheimerova choroba (AD)

2.1 História AD

Alois Alzheimer (1864 - 1915), nemecký psychiater (mal bohaté skúsenosti a rozsiahle vedomosti aj z patológie napr. v roku 1902 podal histologický rozbor Binswangerovej choroby, p.tam). Od roku 1901 pozoroval vo Frankfurte n. Mohanom 51 r. pacientku s ťažkou demenciou, ktorá zomrela v r. 1906. Príklad z vyšetrenia:

Ako sa voláte? - Auguste. Krstné meno? - Auguste. Meno vášho manžela? - Auguste

Pri pitve sa v mozgu našla výrazná neurofibrilárna degenerácia a plaky, ale aj sklerotické zmeny malých ciev. Alzheimer predpokladal, že ide o chorobu, ktorá sa líši od "bežnej" senilnej demencie. Výsledky pozorovania predniesol v roku 1906 v Tübingene (*Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*) a publikoval v *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie* o rok neskôr.

Klinický popis presenilnej demencie a senilné plaky v mozgu boli známe už v druhej polovici XIX. storočia. Napriek tomu ešte aj v prvej polovici XX. storočia sa Alzheimerovej chorobe venovala malá pozornosť. Koniec tohoto obdobia rátame od roku 1976 keď Katzman uverejnil článok s názvom *The prevalence and malignancy of Alzheimer's disease - a major killer* a objasnil, že "presenilná Alzheimerova choroba a senilná demencia Alzheimerovho typu" sú dve formy tej istej nozologickej jednotky.

¹ Nie celkom vedecká, ale výstižná je definícia: Každý zabúda, kam položil svoje kľúče. Starosti sa začínajú, ak zabudnete, na čo kľúče slúžia. (N. Buckholtz, National Institute of Aging)

V súčasnosti sa venuje epidemiológii, biochémií, genetike, a samozrejme aj praktickým medicínskym a spoločenským aspektom AD obrovská pozornosť. Svedčí o tom 100 000 publikácií ročne a časopis „Alzheimer Research“ venovaný výlučne tejto chorobe. Napriek tomu etiológia a patogenéza AD nie je ešte objasnená.

2.2 Epidemiológia AD

Dva hlavné faktory určujúce incidenciu a prevalenciu²AD sú:

- Logaritmický rast výskytu AD vekom (v skupine 60 - 90 ročných ľudí) a
- rast priemernej doby života.

Prevalencia je okrem toho ovplyvnená aj trvaním choroby od diagnózy až po smrť. Behom budúcich dvoch - troch desaťročí tieto faktory môžu viesť k **päťnásobnému** nárastu výskytu AD. V USA je AD už teraz na štvrtom mieste príčin smrti.

U ľudí vo veku 65-75 rokov je výskyt AD = 3 %, vo veku 75 - 85 = 19% a vo veku nad 85 rokov skoro 50%. Iné štúdie majú nižšie čísla - rozdiely súvisia s prísnosťou kritérií diagnózy a výberom študovanej populácie. AD sa u žien vyskytuje skoro dvakrát tak často ako u mužov. Výskyt súvisí aj s úrovňou vzdelania - p. rizikové faktory AD.

2.3 Rizikové faktory³ AD

Napriek veľkému úsiliu epidemiológov sú rizikové faktory (RF) AD oveľa menej objasnené ako napr. RF ICHS. Dá sa to vysvetliť výskytom choroby v skupine starých ľudí, jej pomalou progresiou, chýbaním jednoduchých biochemických markerov (ako napr. cholesterol u ICHS) a neurčitou hranicou medzi fyziologickými zmenami mentálnych funkcií a demenciou.

1. ISTÉ

- Vek
- Pozitívna rodinná anamnéza

2. SKORO ISTÉ

- Nízka úroveň edukácie (riziko ľudí so základnou školou oproti skupine s vyšším vzdelaním je ~ 2)
- Depresia v anamnéze
- Pohlavie (ženy > muži)
- Úrazy hlavy v anamnéze
- prítomnosť ε4 alely apolipoproteínu E

3. NEISTÉ ALEBO NEDOKÁZANÉ PRE NEDOSTATOČNÉ ÚDAJE

- Fajčenie ako negatívny RF ???
- Užívanie indometacínu, ibuprofenu ako negatívny RF ???
- Estrogény ako negatívny RF ???
- Hliník (je neurotoxický, ale jeho úloha pri AD nebola potvrdená)
- Suplementácia antioxidantmi (ginkgo biloba, E vit.) ako negatívny RF ???

² Incidencia je počet nových prípadov za rok na určitý počet obyvateľov. Prevalencia je celkový počet prípadov v populácii (udáva sa na 10 000 ľudí).

³ **Poznámky k RF**

1. Chýbanie dôkazu nie je dôkazom neexistencie súvislosti ! (skupina 3). Delenie RF do skupín nie je definitívne! Nové, presnejšie údaje môžu mať za následok zmenu zatriedenia.

2. Čo je v pozadí RF ? Epidemiologické údaje majú mať konkrétne vysvetlenie. Napr. pozitívna RA znamená účasť génov v patogenéze ochorenia, ale treba ich identifikovať.

2.4 Mozgová rezerva

Nízke vzdelanie ako RF AD a morfológické a funkčné zmeny mozgu pri normálnom starnutí poukazujú na veľký význam "mozgovej rezervy" v patogenéze demencie. Nie je však jasné, čo to znamená. Možnosti sú napr.:

- Ochranný účinok stálej mentálnej aktivity - udržuje súhrn kognitívnych stratégií na riešenie problémov aj napriek poškodeniu častí mozgu?. Aj u chorých s AD okrem liekov sa odporúčajú
- Väčšia plasticita a kompenzačné schopnosti pri vyššom vzdelaní ?
- Pomalší pokles schopností u lepšie vytrénovaného a rozvinutého intelektu ?
- Následky rozdielov, ktoré pramenia z výchovy a starostlivosti v detstve [3] ? Ak je to pravda, intenzívna a tvorivá **edukácia našich detí je jedna z už dnes prístupných foriem prevencie AD!**
- Vyššia konzumpcia alkoholu u menej vzdelaných ľudí ?
- Väčší počet úrazov hlavy u manuálne pracujúcich ?

Odpoveď na tieto otázky môže podať tzv "Nun study" - longitudinálna štúdia starnutia mozgu u 678 rádových sestier vo veku nad 75 r., u ktorých sú k dispozícii ich životopisy písané vo veku okolo 20 rokov ako ukazovateľ východzieho bodu ich intelektu. Navyše sestričky majú štandardný životný štýl, stravujú sa striedmo, nefajčia a nepijú, čo uľahčuje hodnotenie výsledkov.

2.5 Morfológia AD

2.5.1 Makroskopicky

Atrofia mozgu, rozšírenie komôr. V skutočnosti je problém zložitý - zmenšenie hmoty mozgu sa vyskytuje aj počas normálneho starnutia, atrofia rôznych častí mozgu je rozdielna a individuálne rozdiely sú veľké. Jasné sú rozdiely pri pokročilej demencii.

2.5.2 Mikroskopicky⁴

a. Zánik neurónov, zmeny v dendritoch a synapsách. Na základe novších údajov aj tu je situácia oveľa zložitejšia ako sa na prvý pohľad zdá. Staršie výsledky boli poznačené artefaktami. Novšie výsledky potvrdzujú zánik neurónov, ale s veľkými regionálnymi rozdielmi. Nie je zatiaľ jasné, aký je podiel **apoptózy** na zániku neurónov pri AD a počas normálneho starnutia. Regresia dendritov a synáps je diskutabilná. Mozog ostáva plastický aj v starobe.

b. Senilné plaky - nepravidelne okrúhle heterogénne extracelulárne útvary s priemerom 10 - 200 μm , obsahujú **amyloid**⁵, rôzne bielkoviny a degenerované neurity. Nachádzajú sa v nich aj **párové špirálové vlákna**.

Detailnou histologickou analýzou sa dajú rozlíšiť 8 typov senilných plakov. Vyskytujú sa aj v priebehu normálneho starnutia mozgu - najprv sa objavujú v čuchovej kôre, amygdale, hipokampu, pozdejšie v neokortexu. U AD je počet plakov vyšší. Počet plakov v neokortexe koreluje s poklesom kognitívnych funkcií.

c. Neuronálne kľbká (tangles) - objavené Alzheimerom sú chumáče vlákien v cytoplazme neurónov. Nazývajú sa aj ako *náhrobné kamene* neurónov. V elektronmikroskopickom obraze ide opäť o **párové špirálové vlákna**.

d. Párové špirálové vlákna (priemer 22 nm) viditeľné v elektrónovom mikroskope v degenerovaných neuritoch sú charakteristické pre AD a pre niektoré iné degeneratívne choroby CNS. Nie sú prítomné v plakoch pri normálnom starnutí. Pozostávajú z nerozpustných agregátov bielkoviny **tau**.

2.6 Patobiochémia a patofyziológia AD.

V súčasnosti sú poznatky o patobiochémii a patofyziológii AD ešte stále neúplne. Poznáme štruktúru β -amyloidu, abnormality tau proteínu pri AD a niektoré iné detaily (apolipoprotein E, ubikvitín, porucha mitochondrií, oxidačný stres) ale celkový obraz je nejasný a často protirečivý.

2.6.1 Beta amyloid (βA)

⁴ **Poznámka** - nie každý, kto má po smrti pozitívny histologický nález, bol počas života dementný. Dnes existujú detailné a presné kritéria hodnotenia histologického nálezu na vyslovenie definitívnej diagnózy AD.

⁵ Amyloid = „podobné škrobu“ na základe farbenia. Rôzne formy amyloidu sú však bielkovínovej povahy a beta amyloid pri AD má presne určenú štruktúru a sekvenciu AK

Beta amyloid nie je bielkovina, ale peptid (39-43 AK). Je to štiepny produkt bielkoviny β APP (= beta amyloid precursor protein), ktorá sa nachádza na povrchu neurónov, astrocytov, mikroglie a endotelových buniek v mozgu. β APP je transmembránová bielkovina a má úlohu v axónovom transporte a transcytóze. Má viac izoformiem o 695, 751 a 770 AK, všetky sú produkty jediného génu na ch. 21. Štiepením z β APP vznikajú sekrečné formy, ktoré pravdepodobne stimulujú proliferáciu a vzájomnú adhéziu buniek. Je možné, že β APP aktivuje kinázy, ktoré potom fosforylujú tau proteín. Na druhej strane je prekvapivé, že β APP knockout myši sú schopné života. Narodia sa normálne, nevykazujú degeneráciu neurónov, majú len zníženú motorickú aktivitu a gliózu.

Časť (AK 596-638 z 770 izoformy), ktorá tvorí β A sa v bielkovine nachádza blízko C-terminálu a jedným koncom je zakotvená v membráne. Rozpustná forma peptidu, β As (s = soluble) je fyziologickým produktom buniek - nachádza sa aj v mozgomiechovom moku zdravých ľudí. Dlhšie fragmenty (napr. β A s 42 AK) majú tendenciu vytvárať nerozpustné fibrily - β Af, ktoré sú hlavnou zložkou plakov a sú pravdepodobne neurotoxicke. Depozity β A sa nachádzajú v jadrách senilných plak a v stenách mozgových arteriol. Vyskytujú sa aj na periférii mozgových infarktov, po traumách mozgu a pri demencii boxérov. Vyskytujú sa aj vo svaloch pri jednej forme dedičnej myozitídy - **inclusion body myositis**

Príčina hromadenia nerozpustného β A v mozgu pri AD nie je jasná. Niekoľko možných a v experimentoch čiastočne potvrdených príčin:

- Nadprodukcia β APP
- Abnormálna štruktúra β APP (mutácie, p. ďalej)
- Zvýšené odbúranie β APP a zvýšená tvorba β Af (pri intoxikácii ťažkými kovmi alebo hliníkom?)
- Abnormálne štiepenie β APP (vznik fragmentov, ktoré vytvárajú fibrily). Podľa najnovších výskumov za vznik fragmentu rôznej veľkosti zodpovedajú **sekretázy** (γ , β , α) ktorých tvorba je kontrolovaná génmi presenilín 1 a 2

Druhá nezodpovedaná otázka je miesto β A v patogenéze AD.

Je pravdepodobné, že β Af nie je priamo neurotoxický, ale vedie k aktivácii mikroglie a astrocytov, ktoré potom:

- produkujú veľké množstvá NO (zvýšená aktivita inducibilnej formy NO-syntázy),
- spúšťajú komplementový systém, produkujú cytokíny,
- produkujú reaktívne formy kyslíka,
- spúšťajú apoptózu.

Nedávno boli publikované výsledky, podľa ktorých aktivácia glie je realizovaná väzbou β Af na RAGE a na A scavenger receptor glie a astrocytov. RAGE je ten istý receptor, na ktoré sa viažu neskoré produkty glykácie (AGE) pri hyperglykémii!

2.6.2 Protein tau

Bielkovina tau má 6 izoformiem, ktoré sú kódované jediným génom, ktorý sa nachádza na dlhom ramene ch. 17. Izoformy vznikajú rôznym vystrihovaním (*alternative splicing*) mRNA. Tieto bielkoviny hrajú dôležitú úlohu v stabilizácii intracelulárnych štruktúr mozgu. Sú súčasťou cytoskeletu neurónov - viažu sa na mikrotubuly. Za väzbu sú zodpovedné 3 resp. 4 domény obsahujúce sekvenciu Pro-Gly-Gly-Gly.

K tvorbe nerozpustných a proteolýze odolných vlákien z tau proteínov dochádza pri hyperfosforylácii molekuly a pri strate C terminálu. Takýto tau proteín sa neviaže na mikrotubuly. Príčiny a konkrétne detaily zmeny normálneho tau proteínu na patologický nie sú zatiaľ známe.

2.6.3 Apolipoproteín E a AD.

Apolipoproteín E v krvi je súčasťou mnohých lipoproteínov a má významnú úlohu v metabolizme cholesterolu. Má tri izoformy (Apo ϵ 2, ϵ 3 a ϵ 4), ktoré sa líšia len v dvoch aminokyselinách na pozícií 112 a 158: Najčastejšia forma Apo ϵ 3 = Cys112, Arg158; ϵ 2 má Cys na oboch pozíciách a ϵ 4 Arg na oboch pozíciách. Gén ApoE je na ch. 19. Zvýšené riziko aterosklerózy je spojené s alelou 2, riziko AD s alelou 4. Nie je vylúčené, že biochemická abnormalita spojená s alelou ϵ 4 je pozadí 50 % prípadov AD. Na druhej strane mnohí ľudia s ϵ 4 nemajú AD.

ApoE v mozgu nepochádza z krvi (neprejde hematoencefalickou bariérou), ale je produkovaný astrocytmi. Do neurónov, ktoré ho nesyntetizujú sa môže dostať za rôznych okolností

V našej populácii je najčastejší výskyt izoformy ϵ 3 (tab.1) - homozygoti (ϵ 3/ ϵ 3) a heterozygoti (ϵ 3/*) tvoria 90 % populácie. Aspoň jeden gén ϵ 4 (ϵ 4/*) sa však nachádza u každého štvrtého človeka. Podiel homozygotov ϵ 4 je 2-3 %. ApoE aj v mozgu reguluje metabolizmus a transport cholesterolu a fosfolipidov. Má pravdepodobne dôležitú úlohu v synaptickej plasticite mozgu. Po úrazoch sa jeho koncentrácia v mozgu zvyšuje na viacnásobok bazálnej hodnoty. Zaujímavé je, že riziko AD je veľmi vysoké u ľudí, ktorí prekonali úraz hlavy a majú aspoň jednu alelu ϵ 4. Táto súvislosť môže mať zaujímavý dopad - ľudia s alelou ϵ 4 by sa mali asi venovať šachu a nie profesionálnemu boxu!

Vysvetlenie súvislosti medzi Apo $\epsilon 4$ a patogenézou AD je hypotetické. V krvi izoforma 4 je tá, ktorá sa najhoršie viaže na LDL receptor (len 1% afinity izoformy 3). V mozgu hypoteticky by mohlo ísť o rozdielnu interakciu jednotlivých izoform s A alebo tau proteínom. Podľa jednej štúdie Apo $\epsilon 3$ nedovoľí tvorbu agregátov tau proteínu, kým $\epsilon 4$ áno. Ďalšia možnosť je lepšia regenerácia súčastí neurónov v prítomnosti $\epsilon 3$ v porovnaní s $\epsilon 4$.

2.6.4 Presenelíny

Presenelíny sú veľké transmembránové bielkoviny, ktoré sa nachádzajú v endoplazmatickom retikule. Vyskytujú sa v celom organizme. Ich presná funkcia nie je známa (2001 - najnovšie nájdená súvislosť so sekretázami), ale mutácie v génoch môžu viesť k AD. Podobným génom v *C. elegans* je Sel 12, podieľa sa na regulácii apoptózy.

2.7 Genetika AD

Z klinického aspektu môžeme považovať AD za nozologickú jednotku aj napriek rozdielom v čase manifestácie a rýchlosti priebehu choroby. Etiologicky je AD celkom určite heterogénne ochorenie. Prvá mutácia, u ktorej bola dokázaná, že má za následok AD, bola identifikovaná ako V717I⁶ v géne pre APP (1984). Neskôr boli objavené aj iné mutácie β APP (tab.2). Mutácie majú za následok zvýšenú tvorbu β A, tvorbu β A s 42-43 AK a iné, zatiaľ neobjasnené abnormality bielkoviny alebo peptidu. Transgéne myši s mutatným β APP génom majú depozity β A v mozgu a poruchy pamäti. Tieto mutácie však majú za následok len malý zlomok prípadov AD u ľudí (tab. 4).

V prípade presenilínu 1 najprv bola objavená súvislosť medzi lokusom na chromozóme 14 a AD (1992). Až neskôr bol gén PS1 a jeho produkt identifikovaný. Gén PS2 a jeho súvislosť s AD bol objavený v roku 1995. Dnes je známy veľký počet mutácií v týchto dvoch génoch, ktoré vo väčšine prípadov majú za následok AD so skorým nástupom (tab.3). Niektoré mutácie PS1 a PS2 sú spojené so zvýšenou tvorbou β A s 42-43 AK, ktoré sú viac náchylné na agregáciu a tvorbu plakov ako β A s 39-40 AK.

O mutáciách v géne pre proteín tau pri AD nie sú ešte overené údaje.

Najvýznamnejším objavom genetiky AD je súvislosť medzi apoE4 a rizikom AD. Podľa niektorých údajov táto alela môže byť v pozadí až polovice všetkých prípadov AD s neskorým nástupom. O druhej polovici však dnes ešte nevieme skoro nič. Sú to vonkajšie faktory skrývajúce sa pod rúškom rizikových faktorov alebo ďalšie gény ?

2.8 Príznaky a diagnostika AD

2.8.1 Príznaky v rôznych štádiách choroby

Preklinické štádium AD - poruchy recentnej pamäti ("čo ste mali dnes na obed?"), pokles slovnej plynulosti, pokles skóre v niektorých z testov (príloha 1) Podľa štúdie dokončenej v roku 2001 už pred manifestáciou choroby sa vyskytuje tzv MCI (mild cognitive impairment), charakterizovaný opakovanými chybami krátkodobej pamäti. V štúdií sledovali osud 404 ľudí vo veku 45 - 103 rokov. 230 z nich malo MCI. Po 10 rokoch 42 zomreli (nie na AD, na rôzne choroby) z nich 25 malo MCI. V tejto skupine histologický nález svedčiaci pre AD bol prítomný u 21.

Mierny stupeň AD - porucha vybavovania recentnej pamäti, reč je ešte plynulá, ale obsahovo prázdna, postihnutí hľadajú slová. Porucha vizuospciálnej orientácie (zablúdenie pri ceste na známe miesta). Chyby v priebehu bežných každodenných činností (varenie), niekedy depresia, halucinácie a agresivita. Anozognózia - neuvedomujú si svoju chorobu.

Pokročilé štádium AD - postihnutí prestanú byť sebestační, nekomunikujú s okolím, apatia, nespoznávajú známych a členov rodiny. Nakoniec inkontinencia, perzistentný vegetatívny stav.

Presnejší popis je v sedemstupeňovej stupnici celkového zhoršenia (Global deterioration scale; GDS)

Trvanie choroby 3 - 8 rokov.

2.8.2 Klinická diagnostika AD

Medzinárodné kritéria z roku 1984:

V klinickej praxi je možné určiť **pravdepodobnú** (probable) diagnózu AD. **Istá** (definite) diagnóza je histologická. **Možná** diagnóza (possible) sa uvádza v prípadoch s atypickými príznakmi alebo v prípadoch kombinovaných s inými ochoreniami.

K pravdepodobnej diagnóze AD patrí:

- diagnóza demencie na základe vyšetrenia a niektorého testu;
- porucha 2 alebo viac poznávacích funkcií;
- progresívne zhoršenie pamäti;

⁶ Písmeno pred číslom znamená aminokyselinu (V= valín) v pôvodnom géne, číslo je miesto mutácie a písmeno po čísle je AK kódovaná mutatným génom (I= izoleucín)

- Nie je porucha vedomia;
- začiatok vo veku 40-90 r., najčastejšie po 65 r.;
- Nie sú prítomné **iné ochorenia mozgu, ktoré by mohli viesť k demencii (vylučovacia diagnostika).**

Diagnózu podporuje pozit. rodinná anamnéza, zvlášť histologicky podložená, normálne laboratórne nálezy, nešpecifické zmeny EEG, progresívna atrofia mozgu pri vyšetrení CT.

Diagnostika AD v oblasti primárnej starostlivosti je často zanedbaná (z nevedomosti, ale aj vedome):

- ANI TAK SA NEDÁ LIEČIŤ
- LEPŠIE, KEĎ TO NEVIE (DIAGNÓZA JE NEISTÁ)
- PATRÍ K STARNUTIU

Časté sú aj chyby v liečbe, starostlivosti, ktoré môžu mať za následok:

- DELÍRIUM
- NEHODY, PRACOVNÉ NEZHODY, EKONOMICKÉ NÁSLEDKY
- ZHORŠENÉ MEDZILUDSKÉ VZŤAHY
- NÍZKU KVALITU ŽIVOTA

Samozrejme aspoň taká chyba je diagnóza demencie (a AD) tam, kde adekvátna liečba primárneho ochorenia a adekvátna starostlivosť by mohli viesť k zlepšeniu mentálneho stavu.

3. Iné degeneratívne ochorenia mozgu

3.1 Parkinsonova choroba (paralysis agitans)

pozri [1] ale patrí sem aj dementia pugilica!

3.2 Amyotrofická laterálna skleróza

Zriedkavé dedičné ochorenie, heterogénne. Degenerácia motoneurónov predných rohov miechy vedúca k obrne. Výskyt je približne 1:10000, z čoho 10 - 15% je dominantne dedičná familiárna forma, ostatné sa dedia recesívne.

V roku 1993 bola objavená súvislosť medzi génom SOD1 (nachádza sa na chromozóme č. 21 a kóduje cytoplazmatickú superoxidodismutázu, ktorá obsahuje Cu a Zn) a niektorými familiárne sa vyskytujúcimi prípadmi **amyotrofickej laterálnej sklerózy** (ALS, Lou Gehrigova choroba, choroba ktorou trpí slávny teoretický fyzik S.W.Hawking). V roku 1996 bolo dokázané, že príčinou poruchy nie je chýbanie aktivity SOD (deficit enzýmu), ale jeho **zmenená aktivita** - mutantný enzým účinkuje ako **peroxidáza**, čo môže mať za následok zvýšenú tvorbu peroxynitritu z oxidu dusnatého a superoxidového radikálu (stoch.doc)

Iná mutácia, ktorá môže zapríčiniť ALS je v géne pre hexózáminidázu (chr. 5). Vedie k poruche metabolizmu gangliozidov

3.3 Huntingtonova chorea

Donedávna zaradená medzi autozómovo dominantné choroby. Výskyt 1/15000. Dnes vieme, že ide o dynamickú mutáciu IT15 génu na (chromozóm 4p16, kóduje bielkovinu „huntingtin“).

Norma: 10-29 CAG, mutácia 39-100. (Na čo potrebuje huntingtin toľko Glu ??? Čo je jeho úloha ???)

Možnosť presymptomatickej a prenatalnej dg.

Klinický obraz: Vo veku 30-50 r. demencia a chorea. Zánik neurónov nc. caudatus, putamen, globus pallidus, atrofia viditeľná na CT. Progresívna disabilita, priemerne za 17r. Málo prípadov so začiatkom v mladom (okolo 17 r.) veku, občas začiatok až vo veku okolo 60 r. Súvisí manifestácia a progresia s počtom opakovaní CAG??? (gen98.doc)

3.4 morbus Down

Popis v [2] a gen98.doc. U postihnutých, ktorí sa dožijú vyššieho veku sa v mozgu nachádzajú mikroskopické morfológické zmeny ako pri AD. Choroba je spojená s mentálnou retardáciou, je otáznou, či to patrí k demenciám.

4. Prehľad dementných stavov podľa etiológie

Rôzne rozdelenia, napr. podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb (F00 - F03) alebo *Swedish Consensus on Dementia and Dementia syndromes* [3]:

PRIMÁRNE DEGENERATÍVNE DEMENCIE

Alzheimer, Down, ALS, Huntington, Parkinson⁷

VASKULÁRNE

Asi 20 % všetkých demencií. Kombinácia AD a vaskulárnej demencie je tiež možná.

Viac foriem a pojmov - napr. Binswangerova ch⁸., status lacunaris⁹, leukoaraiosis¹⁰

SEKUNDÁRNE DEMENCIE

Metabolické poruchy, poruchy výživy a intoxikácie, infekcie, úrazy, nádory

Môžu byť reverzibilné. U nás je najčastejšia demencia u chronických alkoholikov - Korsakovov sy., s amnéziou, konfabuláciami, apatiou. Na patogenéze demencie u alkoholikov sa môže podieľať aj karencia vitamínov skupiny B a toxický účinok rôznych prímiesov v nekvalitných alkoholických nápojoch. Nie je vylúčené ani to, že aj malé dávky alkoholu („sociálne pitie“) majú za následok zvýšený zánik neurónov.

Iné formy - znížená činnosť štítnej žľazy (liečiteľná!), lieky a drogy (myslieť na to!), olovo, ortuť (amalgám v zuboch ???), arzén, tálium, rozpúšťadlá (profesionálna expozícia!), oxid uhoľnatý.

K demenciám pri infekčných ochoreniach patria:

- Prionové ochorenia - BSE, Creutzfeld-Jakob, kuru.
- Demencia pri AIDS.
- Progresívna paralýza (3. štádium syfilisu).

OSTATNÉ

Nie je presne definovaná skupina - zrejme to, čo nepatrí ani do jednej z uvedených skupín.

⁷Môže byť demencia, ale nemusí - nie každá degenerácia nervového systému vedie k demencii

⁸Opísaná už v roku 1894 - okrem demencie drobné ikty, epileptické záchvaty, poruchy motoriky. Histológia (Alzheimer, 1902): arterioskleróza bazálnych tepien a malých arteriol, degenerácia bielej hmoty, proliferácia glie. Pred obdobím CT sa tejto chorobe nevenovala pozornosť. Podľa novších názorov je pomerne častá.

⁹Pôvodne morfológický pojem, obnovený v r. 1965 - malé infarkty (niekoľko mm) v hĺbke mozgu, postmalatické pseudocysty

¹⁰Nový pojem zavedený na základe škrvnitého vyjasnenia bielej hmoty v CT obraze

Tabuľka č. 1 Výskyt genotypov apolipoproteínu E

GENOTYP A RIZIKO AD (*)	VÝSKYT, %
ε3/ε3	60
ε4/ε4 **	3
ε2/ε2	1
ε4/ε3 *	22
ε3/ε2	12
ε4/ε2 *	2

Tabuľka č. 2

APP MUTATIONS ASSOCIATED WITH DISEASE

EXON	MUTATION	NO. OF FAMILIES	PHENOTYPE
17	A692G	1	AD/HCHWA
17	E693Q	1	HCHWA
17	I716V	1	AD
17	V717I	16	AD
17	V717G	1	AD
17	V717F	1	AD

HCHWA = hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, jedna zo zriedkavých hereditárnych ochorení mozgu

Tabuľka č. 4 PERCENUÁLNY VÝSKYT JEDNOTLIVÝCH TYPOV GENETICKY DETERMINOVANÝCH A SPORADICKÝCH FORIEM AD.

TYP	Chromozóm	GÉN	%
Skorý typ FAD	21	βAPP	< 1
Skorý typ FAD	14	PS - 1	~ 8
Skorý typ FAD	1	PS - 2	~ 1
Sporadický, neskorý typ AD	19	ApoEε4	~ 40?

FAD = familiárna forma AD

Podľa Nováka, 1997, upravené

Tabuľka č. 3 PRESENILIN MUTATIONS ASSOCIATED WITH AD

EXON	MUTATION	NO.OF FAMILIES	MEAN ONSET
PS -1			(YRS)
4	V82L	1	55
	V96F	1	52,5
5	Y115H	1	36
	E120K/D	2	36/?
	M139T/I/V	4	41/49/?
	I143T/F	2	35/55
	M146L/V	8	43/38
6	H163Y/R	5	47/47
7	G209V	1	?
	I213T	1	45
	A231T	1	51
	L235P	1	?
	A246E	1	53
	L250S	1	53
8	A260V	1	45
	C263R	1	50
	P264L	2	52
	P267S	1	35
	R269G/H	2	47/?
	E280A/G	9*	47/42
	A285V	1	55
	L286V	1	48
	S290C(Δ exon 9)	3	43
9	E318G	1	?
11	G384A	1	34
	L392V	2	46
	C410Y	2	49
	P436S	1	52
PS - 2			
5	N/41/	7*	50s
7	M239V	1	50s

* všetci majú spoločného predka

PRÍLOHA

MMSE (Mini-Mental State Examination) Podľa [3]

Počet bodov 23 a menej svedčí pre strednú až ťažkú demenciu.

Senzitivita testu je 94 %, špecificita 85 %

Max. počet bodov	
	Orientácia
5	Aký je rok? (ročné obdobie?) Mesiac ? Deň v týždni? Povedzte dnešný dátum.!
5	Kde sme? V akom štáte? Meste? Nemocnici? Poschodí?
	Rozsah pozornosti
3	Vyšetrujúci pomenuje tri objekty, jeden za sekundu. Pacient pomenovanie opakuje. Podľa potreby vyšetrujúci pomenovanie opakuje, toľkokrát, kým chorý správne predmety pomenuje. Počet opakovaní sa registruje.
	Pozornosť a rátanie
5	100 - 7 ... a ďalej. Za každý správny výsledok 1 bod. Po piatich odpovediach testovanie končí .
	Pamäť
3	Vyšetrujúci sa opýta na tri vyššie pomenované objekty. Za každú správnu odpoveď 1 bod..
	Reč
9	Pomenovať tužku a náramkové hodinky. Za každú správnu odpoveď 1 bod. Opakujte: „Žiadne keby alebo ale“.... Za správne opakovanie 1 bod. Trojčlenná inštrukcia: „ Do pravej ruky zoberieme list papiera. Preložte ho uprostred. Položte ho na zem.“ Za každý správny krok 1 bod. Urobte, čo je tu napísané: „Zavrite oči“. Napíšte vetu. „ Nakreslite dva päťuholníky, ktoré sa čiastočne prekrývajú.“ Za každý správny úkon 1 bod.
30	Celkový počet bodov

LITERATÚRA

Základná študijná literatúra:

1. Bernadič M.: Degeneratívne ochorenia (13.11 - 956-958); Vekové zmeny a atrofia mozgového tkaniva (13.16 - 974-975); Infekcie (13.17.2.5 a 2.6 - 978-980); Nutričné, toxické a metabolické poškodenia mozgu (13.18 - 982-982) V: Hulín I. a spol. Patofyziológia. 5. vydanie, SAP Bratislava, 1998

2. Rác O.: Starnutie mozgu, senilná demencia a pseudodemencia (4.4 - 63-66) a m. Down na s. 52. V: Rác O. a spol.: Všeobecná patofyziológia, Košice, 1995. Okrem toho materiály pre MZCHP z roku 1998 - gen98.doc a stoch.doc

Literatúra pre ďalšie štúdium

3. Koukolík F., Jiráček R.: Alzheimerova nemoc a další demence. Grada-Avicenum 1998, 232 s.

Časopisecké články použité při přípravě materiálu:

Novák M. : Neuroimunologie Alzheimerovy choroby BLL 98,1997, 303-314.

Séria článkov v časopise Geriatrics 52, 1997, Suppl. 2

Hendrie H.: Epidemiology of AD, 4-8

McCarten, Recognizing dementia in the clinic, 17-21

Mortimer, J.A.: Brain reserve and clinical expression of AD, 50-53

Goate, A.M.: Molecular genetics of AD, 9-12

Weldon, D.T.: New insights into the neuropathology and cell biology of AD, 13-16

Doplňky 2001

Schenk D et al.: b-peptide immunization. A possible new treatment for Alzheimer disease. Arch Neurol 2000, 57, 934-936. z JAMA CS 2000, IV, 316

Účinná u transgenných myší – spomalenie vytvorenia plakov, neuronálnej dysfunkcie. Metabolizácia plakov mikrogliou, žiadne toxické účinky.

Periférna imunizácia a účinok v mozgu ???