

„Multidisciplinarni pristup ranoj dijagnostici i liječenju Alzheimerove bolesti“

**Dr. sc. Paola Presečki, dr.med.
Psihijatrijska bolnica „Sveti Ivan“, Zagreb**

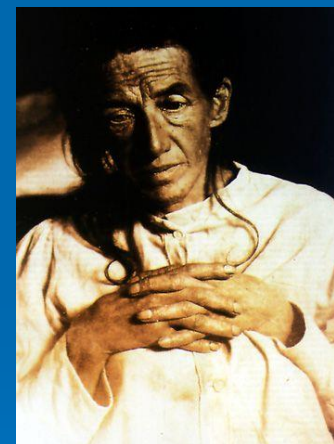
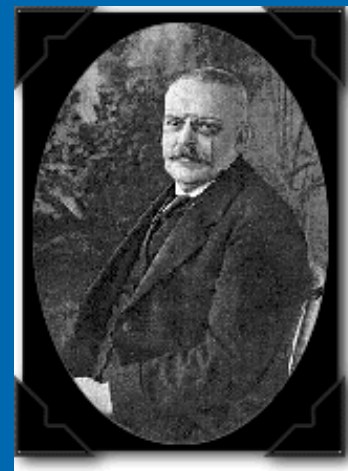
U Zagrebu, 25. travnja 2019. godine



**Psihijatrijska
bolnica
"Sveti Ivan"
Zagreb**

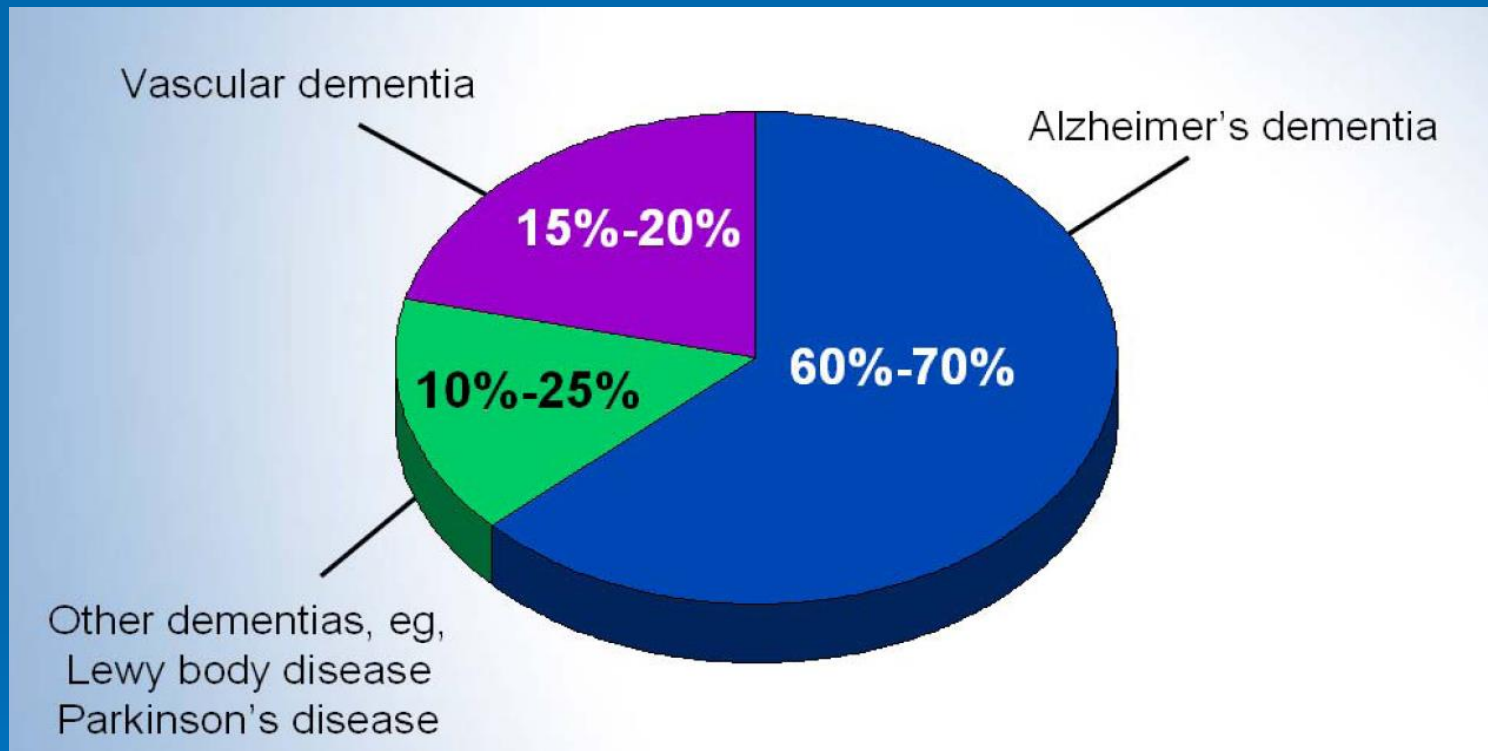
Alzheimerova bolest

- Alzheimerova bolest (AB) je neizlječiva i progresivna degenerativna bolest mozga
- ima kliničku sliku Alzheimerove demencije (AD)
- najčešće počinje u trećoj životnoj dobi (>65 g.)
- prvi opis Alois Alzheimer 1906. godine
- termin AB Emil Kraepelin 1910. godine
- smrt nastupa 4 – 6 godina od postavljanja dijagnoze



Augusta D.

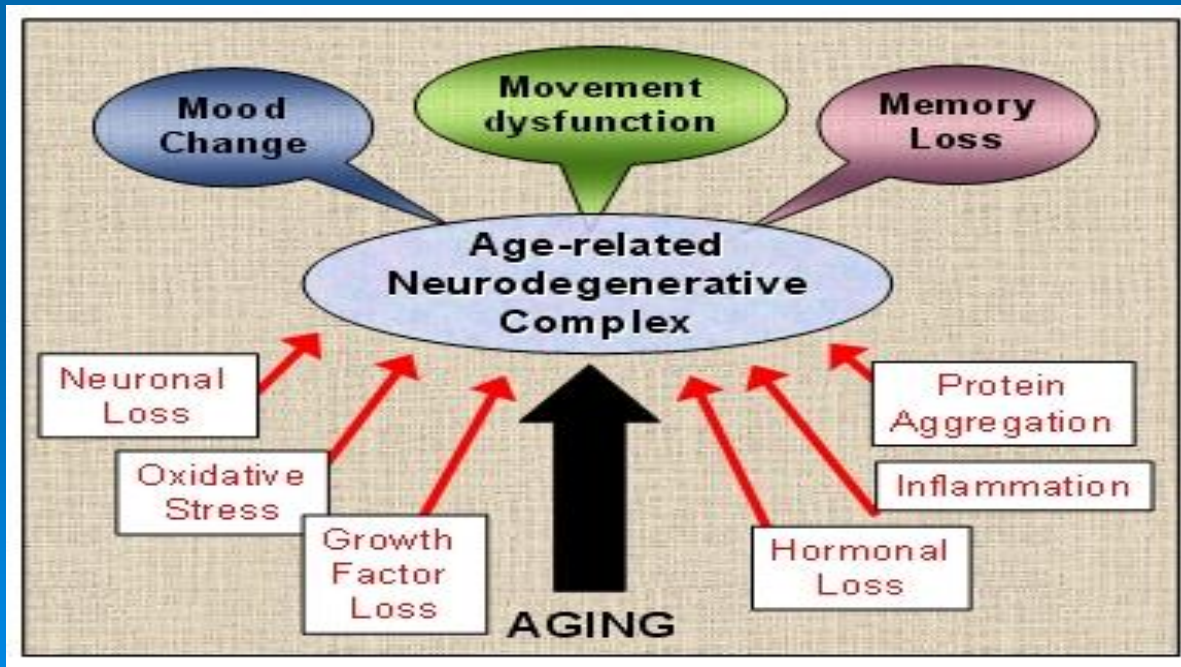
Epidemiologija



Fratiglioni i sur. Neurology 2000;54(Suppl 5):S10-5.

Etiologija

- heterogena, odnosno nepoznata



Čimbenici rizika

- **Čimbenici rizika**: starija životna dob, niži stupanj obrazovanja, povreda glave, ženski spol, izloženost emocionalnom stresu
- **Kardiovaskularni čimbenici**: visoki tlak, debljina, dijabetes, pušenje
- **Čimbenici iz okoliša**: koji mogu potaknuti procese oksidacije i upale poput infekcija i izloženost teškim metalima
- **Genetski čimbenici**: mutacije gena APP na 21. kromosomu, gena za presenilin-1 na 14. kromosomu i gena za presenilin-2 na 1. kromosomu (autosomno dominantni prijenos); alel $\epsilon 4$ gena za apolipoprotein E (ApoE) na 19. kromosomu mogući pokazatelj razvoja AB-a s kasnim početkom

Hipoteze nastanka

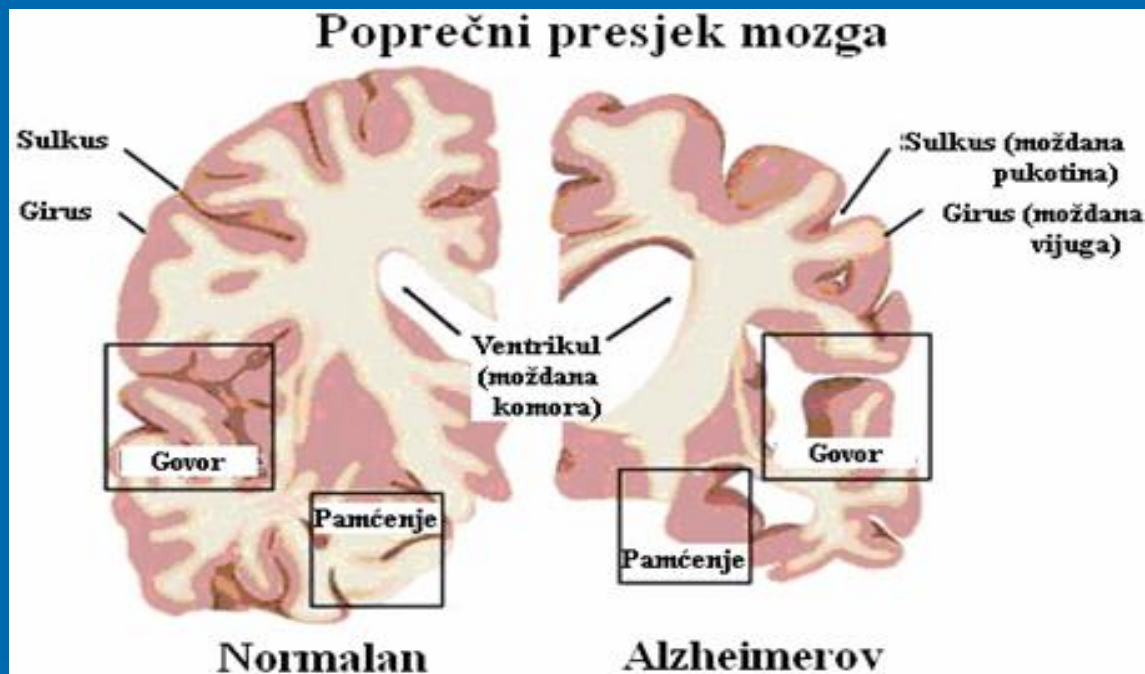
Tri glavne hipoteze:

- Kolinergička hipoteza – selektivna degeneracija kolinergičkih neurona u Meynertovu području → smanjenje kolinergičke neurotransmisije u moždanoj kori → deterioracija kognitivnih sposobnosti
- Hipoteza amiloidne kaskade – nakupljanje netopivog A β 42 → β AP-a
- Tau hipoteza – abnormalna hiperfosforilacija tau proteina → NFS

Ostale hipoteze:

- Upalna hipoteza – medijatori upale u amiloidnim plakovima (interleukini, tumor nekrotizirajući čimbenici, makrofagni upalni protein)
- Hipoteza oksidacijskog stresa – oslobađanje slobodnih radikala koji su neurotoksični uslijed stresnog življenja i zagađenosti okoliša

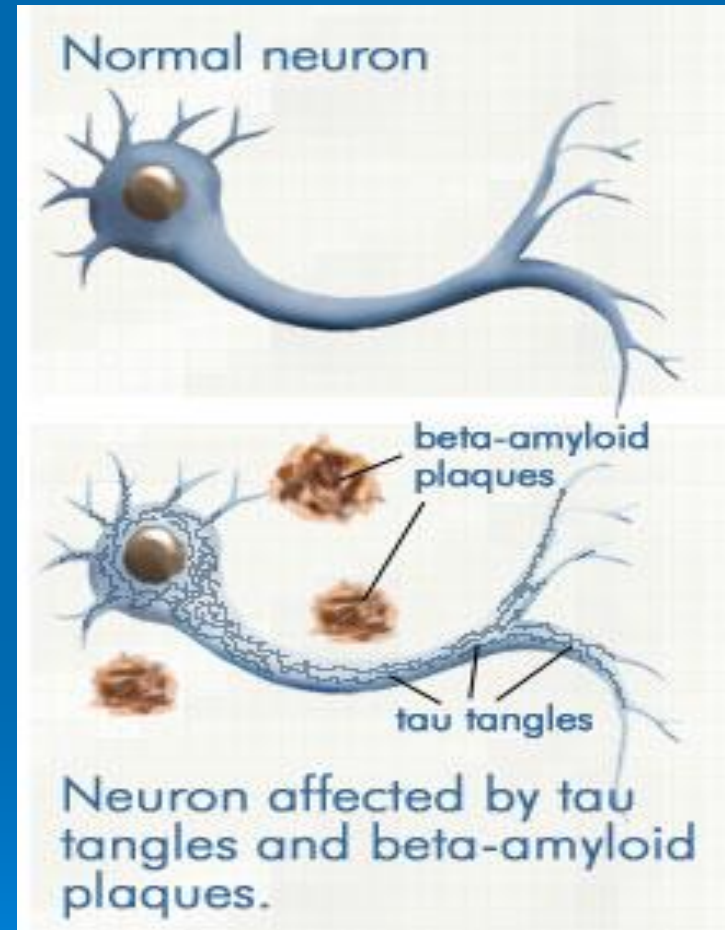
Neuropatološka dijagnoza



Atrofične moždane vijuge sa proširenim pukotinama osobito u čeonim i sljepoočnim režnjevima, proširenje moždanih komora, gubitak neurona u kori velikog mozga i subkortikalnim regijama odgovornim za pamćenje i govor

Neuropatološka dijagnoza nastavak

- β - amiloidni plakovi – nakupine proteinskih fragmenata (amiloida) koje se odlažu izvan neurona
- Neurofibrilarni snopići – intraneuralne nakupine u obliku dvostruke uzvojnice abnormalno hiperfosforiliranog tau proteina
- Dokazuju se postmortalno
- Nije razjašnjeno jesu li uzrok ili bioproduct bolesti



Klinička slika

- Šuljajući početak i postupno propadanje
- Diferencijalno dijagnostička razlika u odnosu na Blago kognitivno oštećenje (MCI)

- Simptomi podijeljeni u 3 faze bolesti:
 1. **Rana** – gubitak kratkotrajnog pamćenja, teško učenje novih sadržaja, poteškoće svakodnevnog funkcioniranja, promjene osobina ličnosti, oscilacije raspoloženja
 2. **Srednja** – deterioracija logičnog mišljenja, oštećenje dugotrajnog pamćenja, afazija, apraksija, agnozija, gubitak prostorne i vremenske orijentacije, depresija, anksioznost, psihotičnost, nesanica, agitacija, gubitak kontrole impulsa, agresivnost
 3. **Kasna** – propadanje svih kognitivnih sposobnosti, osiromašenje govora, inkontinencija, nepokretnost, nemogućnost gutanja, epileptički napadi, stereotipni pokreti, fleksijske kontrakture, 24-satna njega i nadzor, smrt kao posljedica infekcije i dehidracije

PREKOGNITIVNI STADIJI

- Svaka treća osoba starije životne dobi bila je u kontaktu sa psihijatrom prije dijagnoze demencije Woolley et al., 2011.
- Patološke promjene u mozgu 10-20 godina prije kl slike demencije
Jack et al., 2013.
- **“Prekognitivni stadiji” – “Blago ponašajno oštećenje” - “Prodrom demencije”** - promjene u raspoloženju, poremećan san, tjeskoba, agitacija – biološka osnova Gallagher et al., 2017.
- NP simptomi kod osoba starije životne dobi mogu ukazivati na neurodegenerativnu bolest prije manifestacije kognitivnog deficita – **prilika za ranu dijagnozu i intervenciju** Gallagher et al., 2017.

Radiološke tehnike neuroprikaza

- Procjena stupnja atrofije specifičnih moždanih područja i eventualna komorbidna patologija
- Strukturalni MR – mediotemporalna atrofija
- Volumetrijski MR - gubitak volumena hipokampusa, entorinalnog korteksa, amigdala
- FDG PET – hipometabolizam glukoze u temporoparijetalnom i hipokampalnom području, posebice u stražnjem cingulumu (korelacija s težinom kognitivnog oštećenja)
- Detekcija progresije MCI-a u AB u razdoblju do dvije godine

● MR – magnetska rezonanca

● FDG PET - pozitronska emisijska tomografija uz obilježivač fluorodeoksiglukozu

Biološki pokazatelji iz likvora

- Odražavaju specifične patološke promjene u mozgu oboljelih od AB-a
- **A β proteini** – pokazatelji β -amiloidnog metabolizma i stvaranja plakova
- **Ukupni ili fosforilirani tau proteini** – pokazatelji neuronalne degeneracije

- abnormalne vrijednosti biomarkera iz likvora- snižena koncentracija A β 42, povišena koncentracija ukupnog tau proteina ili fosforiranog tau proteina
- kombinacija sva tri markera u razlikovanju MCI-a od AB-a (pojedinačno nisu pokazali dovoljnu pouzdanost)

MMSE MINI MENTAL STATUS EXAMINATION

PRIMJENA

- Pomoćno dijagnostičko sredstvo u kliničkoj praksi pri pregledu kognitivnog djela mentalnog statusa
- Za probir i određivanje težine kognitivnih oštećenja
- Za praćenje stanja bolesnika
- Skrining demencije i praćenje odgovora na liječenje odnosno progresije kognitivnih oštećenja

MMSE bodovi

- Normalna kognicija 30 – 27
- Rani stadiji demencije 26 – 20
- Umjereni stadiji demencije 19 – 10
- Uznapredovali stadiji demencije 9–0

- Registracija
- Vremenska orijentacija
- Prostorna orijentacija
- Dosjećanje
- Pažnja i računanje
- Imenovanje
- Ponavljanje
- Razumijevanje
- Čitanje
- Pisanje
- Crtanje

TEST 3 RIJEČI

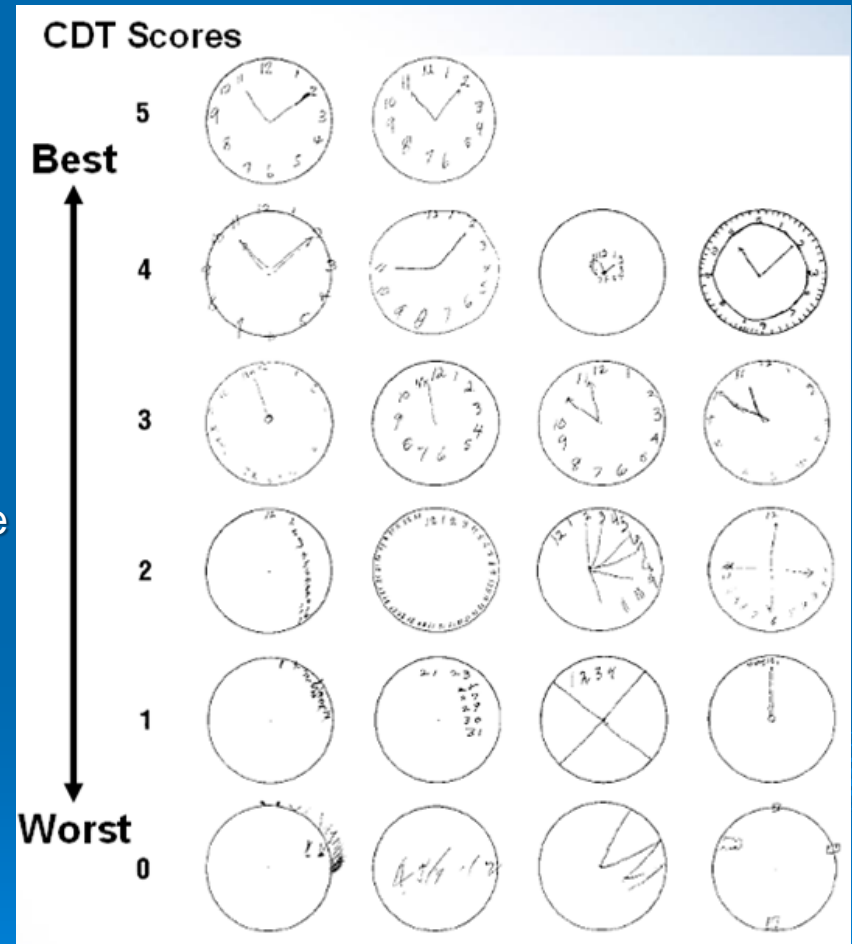
- Postavite papir s napisane 3 riječi ispred pacijenta i pročitajte ih
- Zamolite pacijenta da ih i on pročita/ponovi i da ih zapamti
- Uklonite papir iz vidnog polja pacijenta i pričekajte 2 minute
- Upitajte pacijenta da vam ponovi 3 riječi
- Ukoliko se pacijent ne može prisjetiti više od 1 riječi nakon dvije minute, može biti indikativno da se radi o kognitivnom oštećenju i daljnja evaluacija je potrebna (MMSE)

**PAS
JABUKA
KUĆA**

TEST CRTANJA SATA

Vrijeme testiranja 4 minute

- Sve što je bodovano ispod 5 ukazuje na potrebu daljnje kognitivne evaluacije
- 1 bod ukoliko je krug nacrtan
- 2 boda ukoliko su svi brojevi upisani i dobro raspoređeni
- 1 bod ukoliko su svi brojevi upisani, ali nisu dobro raspoređeni
- 2 boda ukoliko su obje kazaljke dobro nacrtane i pokazuju na zadane brojeve
- 1 bod ako obje kazaljke pokazuju na zadane brojeve, ali su pogrešne dužine ili
- 1 bod ako jedna kazaljka pokazuje na dobar broj i dobre je dužine ili
- 1 bod ako je nacrtana samo jedna kazaljka i pokazuje na dobar broj



Psihijatrijski osvrt na Alzheimerovu bolest

- Najčešći psihički simptomi u ranom stadiju AB-a – promjene osobina ličnosti, oscilacije raspoloženja, apatija, depresivnost, anksioznost
- Napredovanjem bolesti javljaju se – poremećaj spavanja i apetita, razdražljivost, agitacija, agresivno ponašanje, psihomotorni nemir, deluzije, halucinacije, gubitak kontrole impulsa, osamljivanje, gubitak interesa za socijalne aktivnosti, poteškoće svakodnevnog funkcioniranja
- 64 % bolesnika sa AB-om ima jedan ili više bihevioralnih i/ili psihičkih simptoma
- Bihevioralni i psihički simptomi demencije mogu se pojaviti i zbog:
 - 1. Nuspojava lijekova
 - 2. Promjene rutine i okoline
 - 3. Tjelesnih pogoršanja stanja

Bihevioralni simptomi

- Neprestano hodanje i lutanje
- Generalizirani nemir i agitacija
- Često premještanje s jednog mjesta na drugo
- Neprestano zahtijevanje pažnje i pomoći
- Naguravanje ili navlačenje drugih osoba
- Ponavljanje istih rečenica ili pitanja
- Gundanje, kukanje, cviljenje
- Psovanje
- Stvaranje buke
- Vrištanje



Psihički simptomi

- Anksioznost – doživljaj neodređenog straha praćena nizom tjelesnih simptoma poput lupanja srca, znojenja, vrtoglavice, umora, napetosti mišića, učestalim mokrenjem ... može se javiti u bilo kojem stadiju bolesti obzirom da je vezana za emocije ... zamišljen izraz lica, tjelesni simptomi ... niske doze anksiolitika
- Depresija - **maskirana demencijom**, pogoršava kognitivno funkcioniranje, nemogućnost izražavanja osjećaja tuge, opterećenosti depresivnim sadržajima, beznađem koje je povezano gubitkom samopoštovanja, osjećajem beskorisnosti ... anhedonija, somatizacije, tjeskoba, strah, panika, vegetativni simptomi AŽS ... antidepresivi

Psihički simptomi

- Apatija - ravnodušnost, bezvoljnost, praznina, bez želja i potreba, gubitak motivacije za aktivnosti bez disforije, nedostaje tužno raspoloženje
- Psihoza – sumanute ideje **63%**, halucinacije **41%** ... uznapedovali i teški stadij ... Deluzije – kognitivni deficit – krive identifikacije osoba, potkradanja, bračne ljubomore, sumnjičavosti, proganjanja ... ako su vezane povezane sa depresijom: krivnja, bezvrijednost ... psihomotorni nemir, agresija ... antipsihotici ... “simptomi dovode do patnje, stresa i/ili predstavljaju opasnost za oboljelog ili druge osobe”, limitirano propisivanje preporuča se obzirom na upozorenja o povećanom riziku CV događaja i smrtnosti

Prediktori distresa NJEGOVATELJA

KARAKTERISTIKE BOLESNIKA

- Prisutnost BPSD-a:
 - deluzije, halucinacije, depresija
 - fizička agresija, lutanje, nepredvidivo reagiranje
- Muški spol (češći BPSD)
- Mlađa životna dob

Archer et al., 2007.

KARAKTERISTIKE NJEGOVATELJA

- Supružnici jače izloženi od ostalih članova obitelji
- Žene teže podnose teret bolesti
- Stariji negovatelji
- Negovatelji u zajedničkom domaćinstvu
- Nedostatak podrške obitelji i prijatelja
- Nemogućnost suočavanja sa životnim poteškoćama
- Nedostatak znanja
- Loši odnosi sa oboljelom osobom prije bolesti
- Negativne emocije, iritabilnost, kritičnost, loša komunikacija

Meins, 2000.

Terapijske mogućnosti

Psihosocijalne intervencije

- Edukacija – usvajanje znanja i vještina
- Podrška i pomoć - razumjevanje emocija, unutarnjih konflikta i problema, oporavak i osnaživanje
- Savjetovanje - zdravstvene i socijalne potrebe bolesnika i obitelji

Liječenje

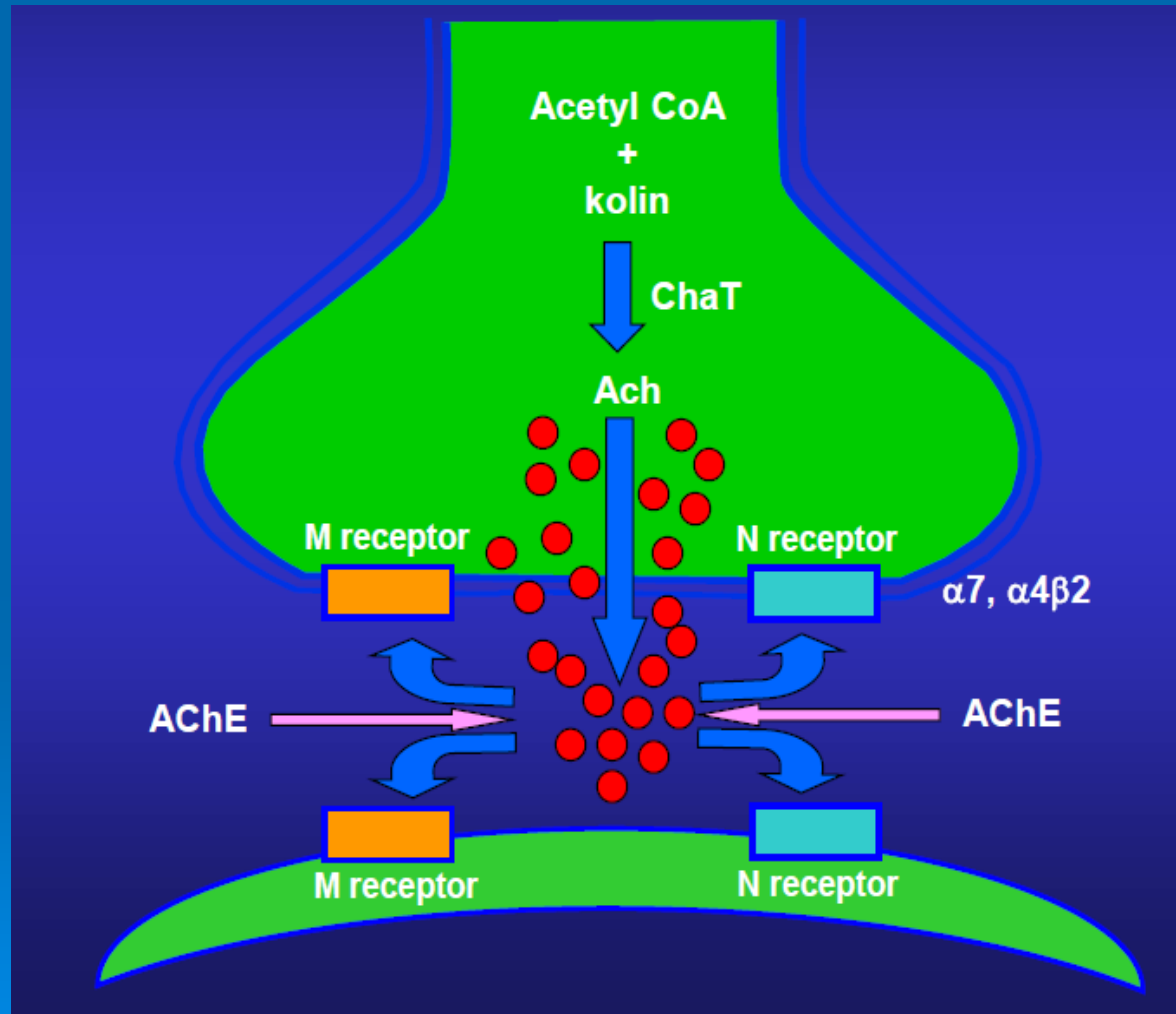
- Farmakološke i nefarmakološke metode liječenja
- Kontrola čimbenika rizika:
hipertenzija, debljina, dijabetes, pušenje, alkohol, hiperlipidemija
- Usporavanje tijeka bolesti, pravodobna intervencija u kriznim stanjima

Farmakološke metode liječenja

- **Simptomatsko liječenje kognitivnih oštećenja**
- Inhibitori AChE: donepezil, rivastigmin, galantamin
- Blokator NMDA receptora - memantin
- **Liječenje poremećaja u ponašanju i psihičkih simptoma (BPSD)**
- Anksiolitici
- Antidepresivi
- Antipsihotici
- Hipnotici

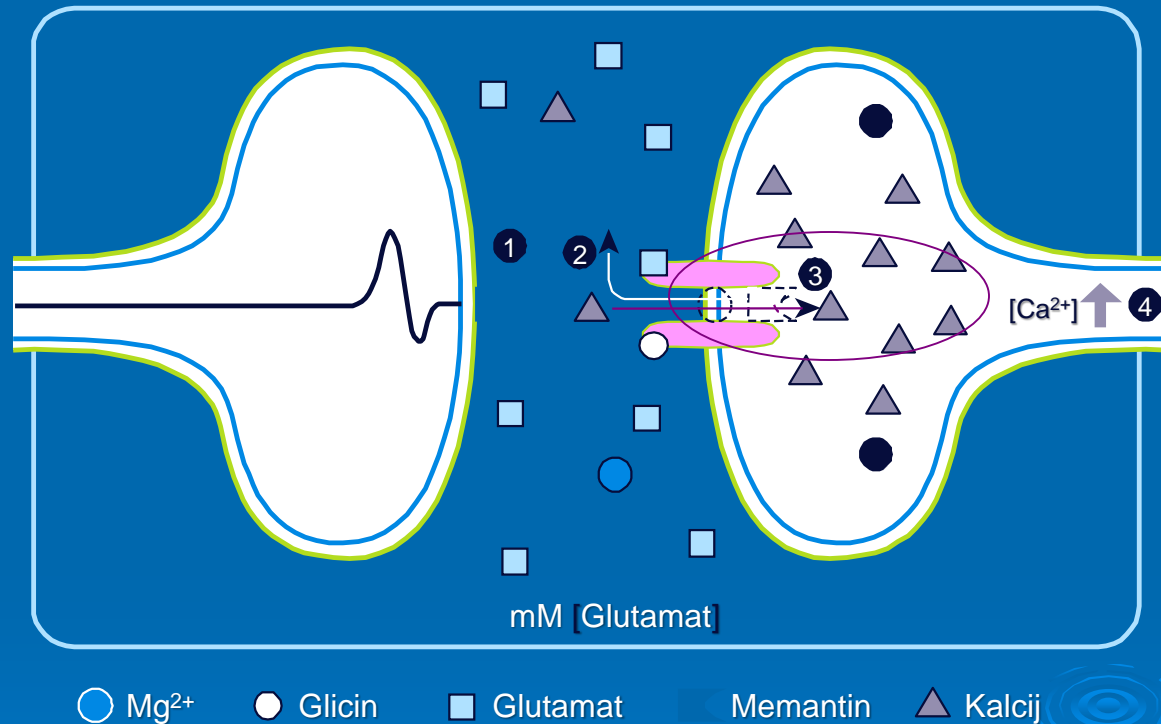
Hersch and Falzgraf, 2007.
Roberson and Mucke, 2006.

Djelovanje IAChE

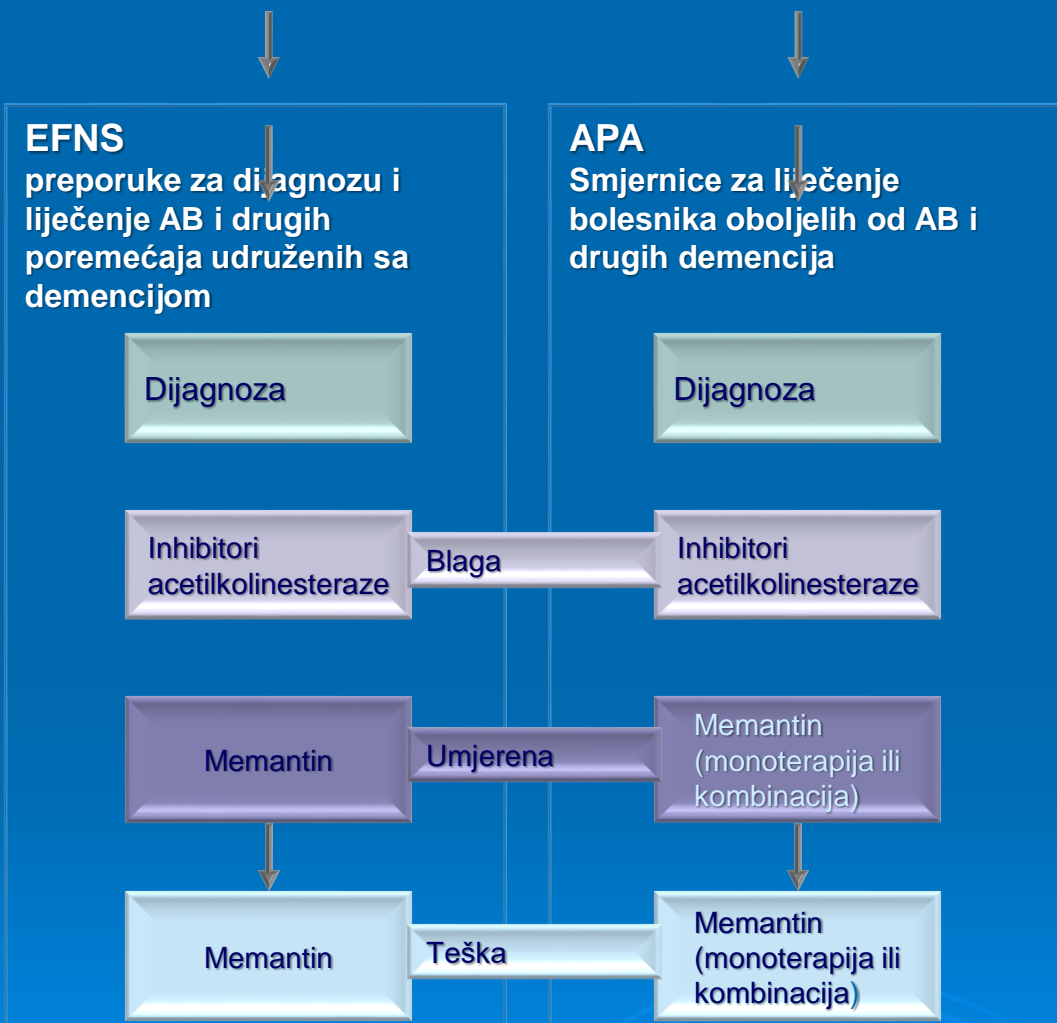


Memantin – mehanizam djelovanja

Memantin uklanja patološku aktivaciju NMDA receptora uzrokovanu viškom glutamata – fenomen ekscitotoksičnosti



Smjernice farmakoterapije u AB



- Ostale smjernice također preporučuju korištenje memantina, samog ili u kombinaciji s AChEIs u umjerenj fazi AB
- Smjernice za liječenje teške AB preporučuju memantin

Nuspojave antidementiva – usporedba

Mimica N, Presecki P. Side effects of approved antidementives. Psychiatr Danub 2009;21:108-113.

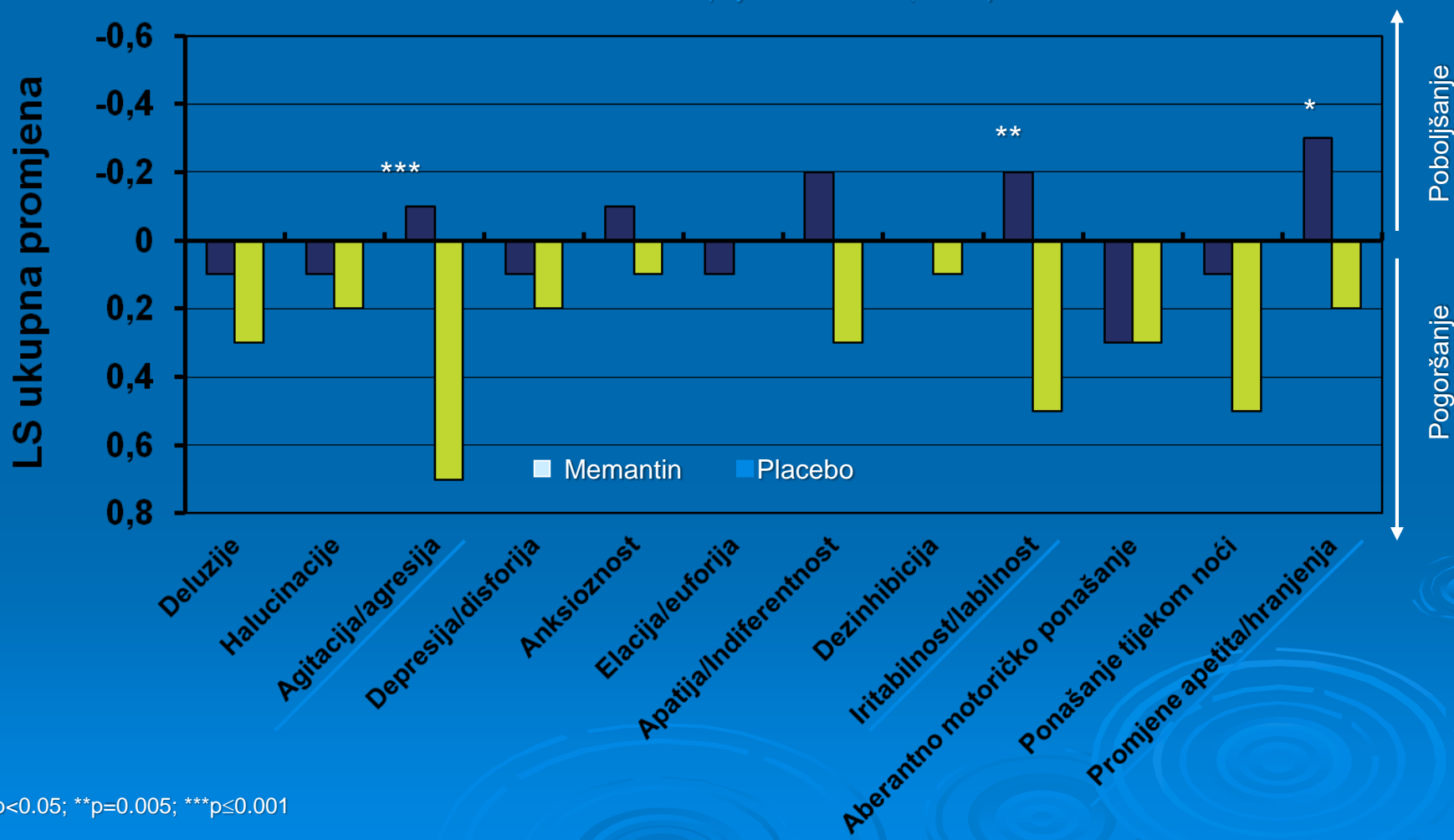
Simptom	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin	Memantin
Mučnina	11%	47%	24%	/
Povraćanje	5%	31%	13%	3%
Nesanica	9%	9%	5%	/
Umor	5%	9%	5%	2%
Proljev	10%	19%	5%	/
Anoreksija	4%	17%	9%	/
Mišićni krampi	6%	NA	/	/
Vrtoglavica	8%	21%	9%	7%

Nuspojave memantina

- Ima manje nuspojava od IAChE i općenito se dobro podnosi
- Značajne
 - mučnina, glavobolja, konstipacija
- Opasne (rijetke)
 - napadaji gubitka svijesti
- Ponekad - porast TT i sedacija
- Početna sedacija i/ili konfuzija - blaga i prolazna
- Može se sigurno kombinirati s AChEI
 - Bolesnici na th memantin+donepezil imaju manje gastrointestinalnih nuspojava nego oni na monoterapiji donepezilom
- Izlučuje se uglavnom preko bubrega pa nije indiciran u teških bubrežnih bolesnika

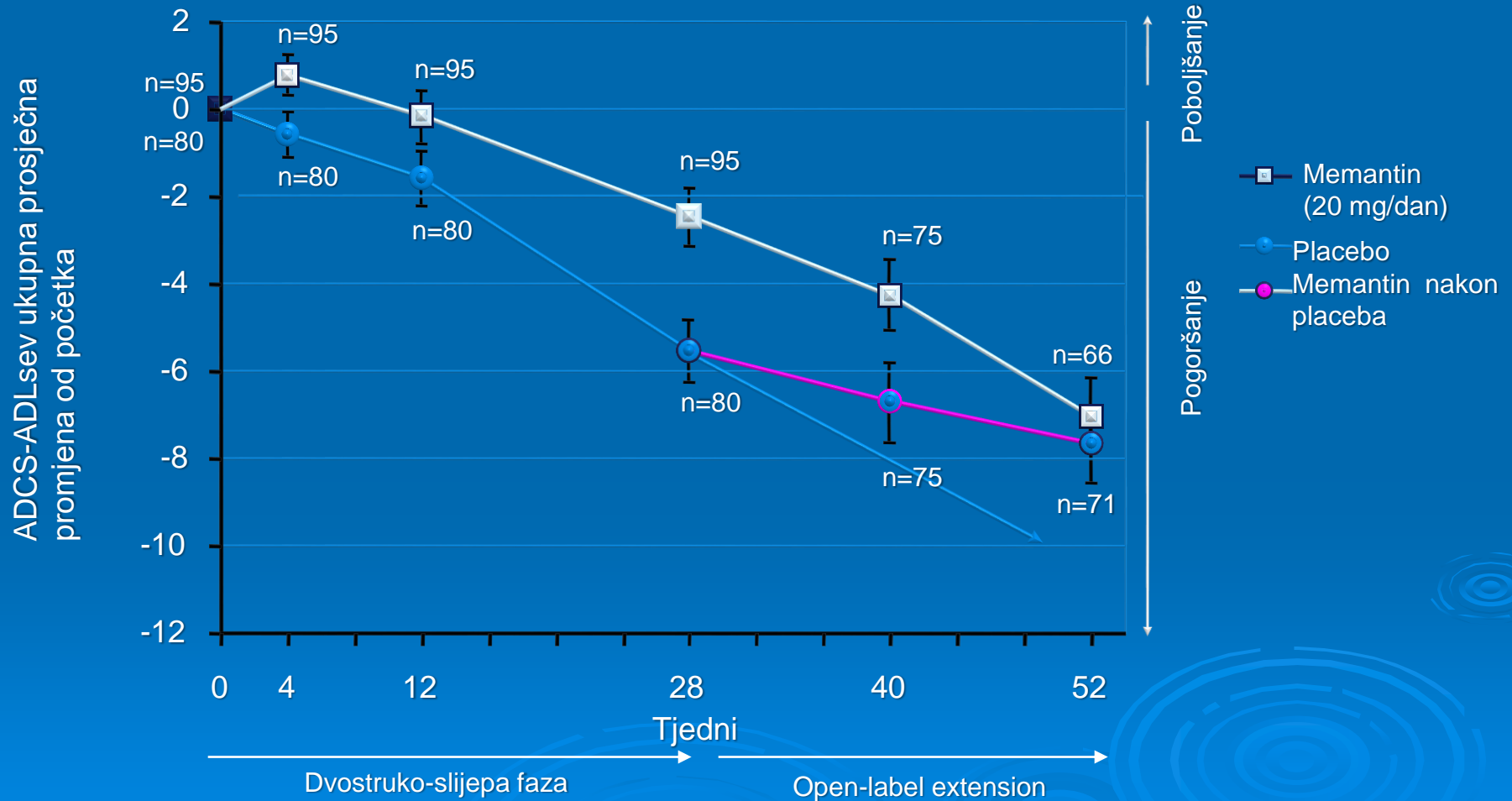
Memantin smanjuje psihijatrijske simptome u AB

NPI analiza pojedine čestice (LOCF)



*p<0.05; **p=0.005; ***p<0.001

Dugoročno liječenje memantinom



UČINKOVITOST ANTIDEMENTIVA

Kao monoterapija ili kombinirana terapija:

- poboljšava kogniciju – bolja komunikacija
- olakšava funkcioniranje bolesnika – veća i dulja samostalnost bolesnika, usporava progresiju bolesti
- smanjuje pojavnost BPSD – a – olakšana skrb njegovateljima
- produljuju vrijeme do institucionalizacije

Geldmacher et al. Realistic expectations for treatment success in Alzheimer's disease. J Nutr Health Aging 2006; 10: 417–429.

- Uspješno liječenje je usmjereno na zaustavljanje ili usporavanje prirodnog tijeka bolesti
- Rezultat terapije ne može se mjeriti u prvih par mjeseci primjene
- Da bi liječenje bilo što uspješnije treba ga započeti što ranije i provoditi kontinuirano, dugoročno
- Obzirom da AB osim kognitivnog prati i funkcionalno propadanje te BPSD očekivanja od terapije su da doprinosi poboljšanju **u sva tri segmenta bolesti**

Zaključak

- Bihevioralni i psihički simptomi demencije su najveći uzrok distresa njegovatelja i smještaja bolesnika u instituciju
- Dijagnosticirati Alzheimerovu bolest i bihevioralne i psihičke simptome demencije
- Planirati načine liječenja (farmakološko, nefarmakološko, promjena okoline ili pristupa)
- **Istaknuti djelotvornost antidementiva i u prevenciji i liječenju BPSD-a**
- Osigurati društvenu pomoć osiguravanjem kvalitetnih zdravstvenih i socijalnih usluga



Psihijatrijska
bolnica
"Sveti Ivan"
Zagreb