

# DEMENCA

*Mojca Muršec\**

## UVOD

Delež starejših ljudi povsod po svetu nezadržno narašča. V Sloveniji je bil delež starejših pred desetimi leti približno 14 %, danes je že preko 15 %, čez dvajset let pa naj bi bila že skoraj petina Slovencev starejših od 65 let (1). Z naraščanjem deleža starejših v splošni populaciji se viša tudi delež starejših, ki trpijo za duševnimi motnjami, kot najpogostejša med njimi, demenca. Žal še vedno ugotavljamo, da bolniki oz. njihovi bližnji demence v zgodnjih oblikah ne prepoznavajo ali pa težave na področju spomina spoznavajo kot sicer motečega, a običajnega spremljevalca staranja. Prav zaradi tega bolniki, ki bi potrebovali pomoč, do zdravnika ne pridejo ali pa pridejo po pomoč, takrat ko so možnosti ustreznega zdravljenja že omejene. K temu, da demence ne zdravimo pravočasno, pogosto prispeva tudi nekakšen terapevtski nihilizem, češ, da se ničesar več ne da storiti, ker je bolezen neozdravljiva. Če je v Sloveniji to zares veljalo do začetka devetdesetih let prejšnjega stoletja, pa danes to v celoti ne velja več. Čeprav bolezen tudi danes z obstoječimi zdravili še ne moremo odpraviti, pa jo je v začetnih obdobjih mogoče relativno dobro zdraviti, upočasniti sam potek bolezni in tako omogočiti kvalitetnejše življenje bolnikov in njihovih bližnjih.

## KAJ JE DEMENCA?

Demenca ni enovita bolezen. Je skupek najrazličnejših simptomov, ki posameznika pomembno prizadenejo na vseh področjih njegovega bivanja. Zakaj natančno pride do demence, še vedno ni povsem pojasnjeno, vemo pa, da je sindrom demence, kot ga pogosto imenujemo, posledica propadanja živčnih celic v različnih predelih možganov. Ker lahko do odmiranja možganskih celic pride iz najrazličnejših razlogov in v različnih predelih možganov, je klinično pojavnih oblik zelo veliko. Znaki različnih oblik demence so si podobni. Razlikujejo se po zaporedju pojavljanja simptomov, pridruženi nevrološki simptomatiki in časovnem poteku.

Najrazličnejša stanja in bolezni lahko primarno (~90 %) ali sekundarno (~ 10 %) končno privedejo do demence. Najpogostejša počasi napredujoča degenerativna bolezen možganov je Alzheimerjeva bolezen (AB) in je nekako primer za klinično sliko vseh demenc. Ostale demence se pojavljajo sicer redkeje, a še vedno v klinično pomembnem deležu. Klinično pomembne so vse oblike vaskularnih demenc (VaD), demenca pri Parkinsonovi bolezni (PB), demenca z Lewyjevim telesci (DLT), frontotemporalna demenca (FTD), Huntingtonova bolezen in vse demence, ki se pojavljajo kot zaplet telesnih obolenj (2).

---

\* Mojca Muršec, dr.med. Oddelek za psihiatrijo SBM, Ob železnici 33, 2000 Maribor

# VRSTE NAJPOGOSTEJŠIH DEMENC

## 1. Alzheimerjeva bolezen (AB)

AB je najpogostejša oblika degenerativne demence. Primarno so prizadeti možganski predeli, ki so odgovorni za spomin, razmišljanje in govor (hipokampus, amigdala s pripadajočimi predeli možganske skorje). Za to obliko demence zbolijo preko 5 % starejših od 65 let in preko 50 % starejših od 85 let. Izjemoma lahko zbolijo tudi mlajši. Nikoli ni del običajnega staranja. Že Alois Alzheimer, po katerem se bolezen imenuje, je 1906. leta opisal in objavil spremembe v možganih, ki jih je našel pri bolni, ki jo je kasneje Kraepelin poimenoval po njem. Opisal je nevrofibrilarne pentlje in senilne lehe, ki so še danes tisti elementi, ki potrjujejo dokončno diagnozo. Največ senilnih leh leži v hipokampusu, amigdali in neokorteksu. Danes vemo, da je sprememb še več, znana pa je tudi sestava vključkov. Senilne lehe, ki ležijo zunajcelično, vsebujejo  $\beta$ -amiloidni protein, nevrofibrilarne pentlje v distrofičnih nevronih pa vsebujejo filamente beljakovine tau. Vse spremembe postopoma vodijo v odmrtnost nevronov in s tem do motenega neurotransmitskega prenosa v možganih.

### ■ Vzroki

Še ne vemo, kateri dejavniki neposredno povzročajo AB. Najverjetneje gre za medsebojno učinkovanje številnih dejavnikov, med katerimi je staranje gotovo eden izmed najpomembnejših. Ostali rizični dejavniki, ki so povezani z AB, so hkrati povezani z rizičnimi dejavniki za razvoj možgansko – žilnih bolezni (MŽB), kot so visok krvni pritisk, hiperholesterolemija, metabolne bolezni, kot so npr. sladkorna bolezen, različna vnetja, porušeno hormonsko ravnovesje, delovanje prostih radikalov ali nizke vrednosti folatov. Visoko rizična dejavnika sta tudi duševna in telesna neaktivnost.

Zelo pomemben dejavnik za razvoj AB, je tudi genetski, predvsem pri redki zgodnji familiarni obliki AB, ki se začne med 30. in 60. leti. Gre za genske mutacije na kromosomih 1, 14 in 21. Za zgodnje familiarne oblike AB (FAB) je dedovanje avtosomno dominantno, kar pomeni, da imajo potomci bolnikov FAB 50 % verjetnost, da tudi sami zbolijo. Pozne oblike AB niso tako tesno povezane z dedovanjem. Doslej so pri poznih oblikah AB identificirali le gen za apoprotein E (ApoE) oziroma alele ApoE $\epsilon$ 2, ApoE $\epsilon$ 3 in ApoE $\epsilon$ 4 na kromosomu 19, ki naj bi bil odgovoren za pozne oblike AB. ApoE je med drugim odgovoren za prenos holesterola in bi lahko dejansko imel pomembnejšo vlogo pri razvoju pozne oblike AB. Potomci lahko dedujejo alel od staršev, kar lahko poveča verjetnost, da tudi sami zbolijo. Pri tem igra pomembnejšo vlogo ApoE $\epsilon$ 4. Dva alela ApoE $\epsilon$ 4 predstavljata visoko rizičnost, dva alela ApoE $\epsilon$ 3 srednjo in dva alela ApoE $\epsilon$ 2 nizko rizičnost za razvoj pozne oblike AB. Po nekaterih študijah naj bi visoko rizični geni za pozno obliko AB obstajali še na kromosomu 9, 10 in 12 (3,4,5).

## ■ Klinična slika

Bolezen se začne običajno blago z motnjami pozornosti kot najzgodnejšim znakom (6). Na začetku bolezni so v ospredju pozabljivost in čustveni umik, pogosto tudi depresivnost. Bolniki postopoma izgubijo voljo do dela, so žalostni, otopeli, apatični in izgubijo zanimanje za stvari, ki so jih do nedavnega še veselile. Ker bolniki pozabijo, da pozabljajo, se velikokrat ponavljajo in večkrat pripovedujejo že povedano. Če jih na to opozorimo, lahko postanejo jezni, odklonilni, prepirljivi in nezaupljivi. Stara znanstva opuščajo in vse bolj težijo v osamo. V tem obdobju se tako bolniki kot njihovi bližnji zavedajo, da se nekaj neobičajnega dogaja z njimi oz. z njihovim svojcem, vendar pogosto ne vedo, kaj naj bi to bilo. Pogosto težave minimalizirajo in jih pripisujejo starostnim spremembam, zato se težje odločijo, da bi poiskali ustrezno pomoč. Z napredovanjem bolezni se pojavlja vse več težav. V zmerno hudem obdobju bolezni so težave s spominom, presojo, razmišljanjem, računanjem in govornim izražanjem vse izrazitejše. Ob vse večji pozabljivosti postanejo tudi čustvene spremembe in nihanja v razpoloženju vse intenzivnejša. Bolniki vse težje opravljajo dnevne dejavnosti. Časovno razvrščanje dogodkov postane praktično nemogoče, zato bolniki pogosto zamenjujejo sedanje dogodke s preteklimi. Ob tem so motene še pozornost, koncentracija in orientacija. Motnje se stopnjujejo do te mere, da se bolniki izgubljajo v domačem okolju, odtavajo in ne najdejo poti nazaj domov. Ker se bolniki v domačem okolju pogosto ne znajdejo, postanejo jezavi, nasilni, odklonilni, depresivni oz. povsem razvrti v dejanjih in razpoloženju. Spremenijo se osebnostno, prevzamejo nove navade ali pa potencirajo stare. Lahko postanejo pretirano zaupljivi ali pa nezaupljivi, sumničavi ali celo blodnjavi. V tem obdobju bolezni postaja svojcem bolnikov z AB življenje z njimi vse težje. Čeprav bolezen že prepoznava, pa se zaradi sumničenj, obtožb in zahtev bolnika pogosto znajdejo v hudi stiski, ker se čutijo povsem nemočne. Izpostavljeni so novim življenjskim okoliščinam, na katere niso bili pripravljene, zato so pogosto v dvomih, prežeti z lastnimi strahovi in občutji krivde. V napredovali fazi bolezni bolniki pozabijo pravzaprav vse. Ne vedo več koliko so stari, kje živijo, kdo so njihovi bližnji, kje imajo svoje stvari in kam so namenjeni. Ne znajo več presojati. Težko govorijo. Niso več sposobni samostojno opravljati vsakodnevnih aktivnosti, ki so nujna za preživetje. Postanejo inkontinentni, povsem se jim poruši ritem spanja. Blodnje in halucinacije so zlasti pogoste v nočnem času. Bolniki vse težje hodijo. So prestrašeni, nemirni, občasno pa tudi povsem neodzivni. Vse bolj se umikajo vase, v svoj svet in postanejo povsem odvisni od drugih.

## ■ Diagnostika

Kljub temu, da je postavitve diagnoze v zgodnjih oblikah bolezni težavna, moramo težiti k temu, da bolezen odkrijemo čimprej, saj je od tega odvisna uspešnost zdravljenja in prognoza bolezni. Ob natančni anamnezi in heteroanamnezi s poudarkom na bolnikovih spoznavnih sposobnostih in vsesplošnem funkcioniranju so nam v pomoč diferencialno diagnostične laboratorijske preiskave krvi, vključno s preiskavo TSH, B12 in

folno kislino ter slikovne metode, predvsem magnetna resonanca (MRI) v koronarnem ali sagitalnem rezu, SPECT ali PET, ki pokažejo strukturne spremembe oz. spremembe v metabolizmu glukoze bolnikov z AB. Izjemoma je potrebno opraviti genetske preiskave oz. identificirati prisotnost amiloida b1-42, beljakovine tau ali beljakovino 14 – 3 – 3 v likvorju. Za natančnejšo postavitev diagnoze so potrebne tudi klinično psihološke diagnostične metode ter skrbno opazovanje bolnika. Dokončna potrditev diagnoze je žal mogoča šele po avtopsiji možgan.

## **2. Vaskularna demenca (VaD)**

VaD je druga najpogostejša demenca. Ocenjujejo, da je delež VaD med demencami nekje med 10 – 15 %. VaD je lahko posledica organske okvare možganov zaradi MŽB oz. je posledica možganskih krvavitev. Glede na prizadetost možganov VaD razvrščamo v kortikalne, subkortikalne, fokalne ali multifokalne infarkte.

Ni še povsem pojasnjeno, zakaj nekdo zboli za VaD. Najverjetneje gre za osebno ranljivost, ki skupaj z dejavniki tveganja za razvoj MŽB prispeva k razvoju demence. Klinična slika VaD je odvisna od mesta poškodbe možganov in od samega tipa vaskularne motnje. Običajno je sam potek stopničast. Bolniki so lahko nekaj tednov ali mesecev povsem stabilni, nakar pride do ponovnega upada spoznavnih sposobnosti, brez nekega jasnega razloga. Tovrstne epizode se lahko nekajkrat ponovijo, vse do globoke demence, ko postanejo bolniki povsem odvisni od drugih. Ločimo več oblik VaD. Ena najpogostejših je multiinfarktna demenca, ki je posledica pogostih manjših inzulotov in se klinično odraža ne le z upadom spoznavnih sposobnosti, ampak tudi praviloma z motnjami višjih živčnih dejavnosti, kot so afazija, apraksija ali agnozija. Postavitev diagnoze je težavna, ker pogosto ni mogoče najti neposredne vzročne povezanosti med demenco in možgansko-žilnim inzulotom. Nekoliko lažje je postaviti diagnozo pri uniinfarktni demenci, ki je posledica lezij v področju limbičnega predela in asociacijskih povezav s pripadajočimi deli možganske skorje. Ostale oblike VaD, kot so vaskularna levkopatija z demenco, lakunarna demenca, cerebralna angiopatija z demenco in druge se redkeje pojavljajo, vendar pa je njihova diagnostika zaradi ustreznega zdravljenja prav tako pomembna (7).

Za postavitev diagnoze VaD mora biti izpolnjenih več kriterijev. Sama anamneza, ki govori za možgansko-žilno obolenje, ni dovolj, najti moramo še časovno vzročno povezavo z demenco ter ugotoviti upad na vsaj dveh področjih spoznavnih sposobnosti.

## **3. Demenca pri Parkinsonovi bolezni (PB)**

Pri polovici bolnikov s PB se pojavlja blagi upad spoznavnih sposobnosti, pri 20 – 30 % bolnikov pa se kot zaplet bolezni razvije tudi demenca.

Pomembna rizična dejavnika za razvoj PB sta starost in z boleznijo povezana nevrodegeneracija, zlasti v predelu bazalnih ganglijev, prefrontalne skorje in asociativnih

povezav. Sama demenca je neposredno povezana s prisotnostjo tako Lewyjevih telesc kortikalno in subkortikalno, kakor tudi s patološkimi spremembami, ki so značilne za AB. V začetnih obdobjih bolezni je PB težje prepoznavna, ker se na kognitivnem področju pojavljajo težave predvsem pri izvrševanju nalog. Sami spominski procesi so upočasnjeni, zmanjša se verbalna fluentnost in miselna okretnost. Kasneje, ko bolezen napreduje, pa postaja klinična slika PB vse bolj podobna klinični sliki AB. Ne le da bolnikom vse bolj peša spomin, bolezen lahko zapletajo podobno kot pri AB še številni vedenjski simptomi, predvsem psihotična simptomatika, depresivnost oz. motnje spanja (8).

#### **4. Demenca z Lewyjevim telesci (DLT)**

Čeprav so do sredine prejšnjega stoletja domnevali, da je DLT redko obolenje, danes vemo, da je relativno pogosta oblika progresivne degenerativne demence. Pri večjem deležu bolnikov je mogoče najti v možganih spremembe značilne tako za DLT, kakor tudi za AB (različica AB z Lewyjevim telesci – ABLT), tako da je do natančnega števila bolnikov klinično pravzaprav nemogoče priti. Bolnikov z DLT je domnevno od 10 – 20 %. Tvorba Lewyjevih telesc je posledica povečane tvorbe in patološkega kopičenja proteina  $\alpha$ -sinukleina. Do prekomernega kopičenja proteina  $\alpha$ -sinukleina prihaja predvsem v asociativnih povezavah med striatumom in neokorteksom, zlasti v frontalnem režnju možganov. Zaenkrat še ni znano, zakaj pri nekaterih bolnikih prihaja do kopičenja tega sicer fiziološkega proteina. Opisani so posamezni klinični primeri družinske pojavnosti, kar bi lahko govorilo tudi o patološkem genu, ki je odgovoren za sintezo sinukleina. Tega doslej niso mogli potrditi, so pa potrdili mutiran alel ApoE $\epsilon$ 4 pri bolnikih z ABLT. Specifični rizični dejavniki za razvoj DLT tudi niso znani, verjetno pa so pri razvoju udeleženi vsi rizični dejavniki, ki so tudi sicer udeleženi pri razvoju ostalih vrst demenc. Klinična slika DLT je zelo pestra. Simptomi vključujejo upad spoznavnih sposobnosti, nevrolško simptomatiko (blagi tremor, mioklonizme, ekstrapiramidno simptomatiko, ...) s hudimi motnjami spanja in avtonomno simptomatiko. Spoznavne spremembe nihajo iz ure v uro in so pogosto tesno povezane z slabšo koncentracijo in pozornostjo. Na začetku bolezni spominske motnje niso v ospredju. DLT se pogosteje začne z ekstrapiramidno simptomatiko, ki pogosto sovпада s psihotičnimi znaki. Značilna so predvsem vidna halucinatorna doživetja. Diagnostično je pomembna preobčutljivost na antipsihotično terapijo. Včasih se pojavljajo nepričakovane sinkope (9).

#### **5. Frontotemporalna demenca (FTD)**

FTD je ena izmed redkejših oblik počasi napredujoče demence, ki v deležu vseh demenc predstavlja manj kot 10 %. Oba spola, v starosti med 40 in 60 let, obolevata za FTD v enakem deležu.

FTD označuje večjo skupino demenc. Mednjo prištevamo več kliničnih oblik ali podtipov demenc: Pikovo demenco, frontotemporalno lobarno degeneracijo, progresivno

sivno afazijo in semantično demenco. Klinično je pomembno razlikovanje med FDT in AB.

Neposredni razlog za nastanek FTD je zaenkrat neznan, tako kot za druge progresivne demence. V več kot 50 % se bolezen pojavlja znotraj družine, v 10 % pa gre najverjetneje za avtosomno dominantno dedovanje z mutacijo v MAPT (microtubule-associated protein TAU, gen tau) genu na 17. kromosomu. Čeprav za večino družinskih ali sporadičnih FTD neposredne povezave z genetskimi markerji še niso našli, so verjetno mutacije prisotne še na drugih genih ali kromosomih (npr. 3 ali 9). Patohistološko vemo, da se v možganskih celicah kopičijo t.i. Pickova telesca (nenormalni protein tau), ki postopoma uničujejo nevrone. Do neurodegeneracije prihaja predvsem v čelnem in senčnem režnju.

Klinična slika FTD demence vključuje osebnostne spremembe, nevrolško simptomatiko (afazija), spremembe v navadah in motnje pozornosti. Pred nastopom upada spoznavnih sposobnosti se običajno pojavijo moteče osebnostne spremembe. Bolniki lahko postanejo čustveno zbledeli ali pa maniformni ter razvijejo nove talente. Pogosto izgubijo moralne zavore. Neprimerno se vedejo. V družbi lahko postanejo agresivni in impulzivni. Spremenijo običajne prehrabene navade, se preobjedajo, pogoste so zlorabe alkohola, pojavi pa se lahko celo pikofagija. Postopoma opustijo higienske navade in siceršnje skrb zase. Pri bolnikih s FTD se lahko pojavi sindrom Klüver – Busy z značilno odkrenljivo pozornostjo, hiperoralnostjo, vizualno in auditorno agnoziijo, čustveno zbledelostjo in nemoralnostjo. Pri nevrolški simptomatiki izstopajo težave pri govoru, zlasti pri njegovem razumevanju. Govor postane stereotipen in osiromašen. Pogoste so težave s pisanjem. Redko se pojavlja ekstrapiramidna simptomatika (10).

## **6. Huntingtonova demenca**

Huntingtonova demenca je degenerativna oblika demence, ki se deduje avtosomno dominantno. Za bolezen naj bi bil odgovoren mutiran gen (IT – 15) na četrtem kromosomu (11). Najbolj sta prizadeta nukleus kaudatus in putamen s posledičnim znižanjem nevrottransmitterjev GABA in acetilholina, ki sta odgovorna za nevrolško in psihiatrično simptomatiko. Huntingtonova demenca se pojavi relativno zgodaj v življenju, med 25. in 50. letom.

Za bolezen so najbolj značilni nehoteni zgibki, osebnostne spremembe in upad spoznavnih sposobnosti, ki postopoma vodijo v demenco. Na začetku bolezni so bolniki nespretni pri hoji. Zaradi izgube ravnotežja in zgibkov pogosto padajo, zato so poškodbe pogoste. Kasneje se motoričnim težavam pridružijo še težave z govorom. Bolniki postanejo dizartrični. Govor je včasih v napredovalih oblikah bolezni povsem nerazumljiv. Težave imajo tudi pri požiranju, zato so aspiracije relativno pogost zaplet. Pri večini bolnikov se hkrati z nevrolško simptomatiko pojavljajo spremembe v osebnosti in vedenju, v smislu razdražljivosti, sovražnosti, čustvene labilnosti ali apatije. Včasih se lahko prehodno pojavljajo blodnje, predvsem paranoidne blodnje in haluci-

natorna doživetja. Upad spoznavnih sposobnosti se pogosto pojavlja že na samem začetku bolezni. Izraziteje so izražene težave pri presoji, odločanju, koncentraciji in pozornosti. Le te se postopoma stopnjujejo v vse večji spominski upad in vodijo v demenco (12).

## ZDRAVLJENJE DEMENC

Ocenjujemo, da je v Sloveniji okoli 20.000 bolnikov z AB. Žal je še vedno ustrezno zdravljenih le 10 %. Na prve preglede prihajajo večinoma bolniki, ki imajo zmerno hudo ali hudo obliko bolezni, ko imajo poleg težav s spominom še vedenjski spremembe kot so nemir, jeza, tesnoba, otopelost, depresija, blodnjavost, halucinacije, tavanje, nespečnost, nasilniško in sploh neprimerno vedenje itd.

Ker gre pri demenci za počasi napredujočo bolezen s številnimi simptomi, je sam začetek bolezni pogosto težje prepoznaven. Bolniki čutijo, da se z njimi nekaj dogaja, ne znajo pa opredeliti, kaj naj bi to bilo. Svoji prve težave s spominom svojega bližnjega pogosto pripisujejo normalnemu procesu staranja, zato je pri zgodnjem prepoznavanju bolezni pomembna poučenost o bolezni tako svojcev kot bolnika samega. Prav bi bilo, da bi se bolniki odločili za pregled takoj, ko zaznajo prve težave s spominom oz. ko začutijo spremembe v razpoloženju. Pomembno je, da se ob tovrstnih znakih najprej posvetujejo s svojim osebnim zdravnikom, ki jih bo ob sumu, da gre za psihično motnjo napotil k specialistu, bodisi k nevrologu ali k psihiatru. Na prvi pregled k psihiatru se je sicer mogoče naročiti tudi brez napotitve osebnega zdravnika, a je vendarle pomembno, da to odločitev sprejmeta skupaj bolnik in osebni zdravnik, predvsem zaradi nadaljnjega spremljanja, svetovanja in vodenja. Pogosto je prav osebni zdravnik tisti, ki najbolje pozna bolnika, njegove družinske člane, okolje in okoliščine, v katerih bolnik živi. Zato mu lahko pri pojavu prvih simptomov bolezni najbolje svetuje. Ob zgodnjem prepoznavanju bolezni je mogoče nuditi tudi pravočasno pomoč svojcem. Dejstvo je namreč, da so svojci bolnikov z demenco ob negi svojih bližnjih pogosto v stresu, so žalostni in celo depresivni, kar povečuje možnost, da tudi sami zbolijo. Za maksimalno učinkovitost zdravljenja (upočasnitev napredovanja bolezni, lahko tudi za nekaj let) je potrebno začeti zdravljenje takoj, ko se pojavijo prvi znaki bolezni. Ob farmakološkem zdravljenju bolezni so potrebni tudi nefarmakološki ukrepi, ki upoštevajo bolnikovo osebnost, potrebe in želje. Bolnikom je potrebno prisluhniti in jim dati dovolj časa, da se pozabljeno poskušajo spomniti. Narobe in nepotrebno je, da poskušamo namesto njih nadomeščati ustrezne besede oz. zaključevati stavke. Ne smemo jim postavljati zapletenih vprašanj, na katera ne bodo mogli odgovoriti. Zagotoviti jim moramo varno, strpno in zaupanja vredno okolje, v katerem se ne bodo počutili kot nemočna žrtev svoje bolezni, ampak kot enakovredeni člani družine in družbe. Pri zdravljenju demence je pomembno tudi preventivno delovanje z izključitvijo rizičnih dejavnikov, kot so preobredanje, kajenje, pitje alkohola v čezmernih količinah. Za bolnika je izjemno pomembno gibanje in izvajanje vaj za krepitev spoz-

navnih sposobnosti (branje, reševanje križank, ipd.). Hkrati z nefarmakološkimi ukrepi preventivno delujemo še z zdravili, s katerimi zdravimo boleznin stanja, ki lahko privedejo do razvoja demence (hipolipemiki, hipoglikemiki, antikoagulanti, antiagregacijska zdravila, ...). Le s kombiniranim zdravljenjem (farmakološkim in nefarmakološkim) demenc je mogoče doseči počasnejše napredovanje bolezni. Bolniki na ta način lahko ostajajo dlje časa v domačem okolju, zmanjša se obolenost negovalcev. Vse to pa je za družino nedvomno sprejemljivejše, za družbo pa cenejše.

## **Farmakološko zdravljenje**

Do zadnjega desetletja prejšnjega stoletja je veljalo, da je demenca počasi napredujoča bolezen, ki je ni mogoče zdraviti. Prav zaradi tega bolniki, ki so imeli težave s spominom, niso iskali pomoči. Če pa so jo, so velikokrat dobili odgovor, da se ne da nič storiti. Z razvojem znanosti se je tudi na področju zdravljenja demenc veliko spremenilo. Čeprav je zdravljenje danes še vedno zgolj simptomatsko, je z zdravili mogoče upočasniti upad spoznavnih sposobnosti, vedenjske simptome pa dobro obvladovati. Upad spoznavnih sposobnosti je možno zmanjšati z reverzibilnimi inhibitorji acetilholinesteraze (AChE) in inhibitorjem glutamatnih receptorjev NMDA. Vedenjsko simptomatiko je mogoče zdraviti z antipsihotiki (novejši atipični antipsihotiki), antidepresivi (SSRI, SNRI, RIMA, ...), kratkodelujočimi anksiolitiki ali izjemoma s stabilizatorji razpoloženja.

### **■ Antidementivi**

Z vse boljšim poznavanjem razvoja demenc, predvsem AB, so začela farmacevtska podjetja, v zadnjih dveh desetletjih prejšnjega stoletja, vlagati velika sredstva za razvoj zdravil, ki bi bolezen zdravila ali vsaj omilila njen razvoj. Sinteza novih zdravil – vzpodbujevalcev spominskih funkcij, je temeljila na dejstvu, da je vsebnost centralnega acetilholina v možganih bolnikov z AB zaradi degeneracije nevronov v hipokampusu in v možganski skorji bistveno zmanjšana. Prekurzorji sinteze acetilholina (acetil, holin), holinerški agonisti (xanomelin, milamelin, sabkomein) oz. vzpodbujevalci sproščanja acetilholina (fosfatidilserin) se v klinični praksi niso izkazali za učinkovite. Šele s sintezo inhibitorjev AChE so v klinični praksi dosegli rezultate, ki so upravičili njihovo registracijo za zdravljenje AB v večini držav po svetu (13). Inhibitorji AChE imajo sicer različne farmakološke značilnosti, vsem pa je skupno to, da preko različnih mehanizmov preprečujejo razgradnjo možganskega živčnega prenašalca acetilholina, ki je odgovoren za spomin in spominske dejavnosti in na ta način povečajo njegovo izločanje.

V začetku osemdesetih let prejšnjega stoletja je zvezni urad za zdravila (FDA) v ZDA odobril prvo zdravilo za zdravljenje spominskih motenj, ireverzibilni inhibitor AChE takrin, ki pa so ga kasneje zaradi hepatotoksičnosti kmalu umaknili iz klinične uporabe. Pri nas takrin ni bil registriran. V Sloveniji imamo na voljo tri zdravila iz skupine inhibitorjev AChE: donepezil (Aricept<sup>®</sup>), Yasnal<sup>®</sup>), rivastigmin (Exelon<sup>®</sup>) in galantamin



(Reminyl<sup>®</sup>), ki je hkrati tudi alosterični modulator nikotinskih receptorjev. Registrirani so za zdravljenje blažjih do zmerno hudih oblik AB. Memantin (Ebixa<sup>®</sup>), zaviralec glutamatnih receptorjev NMDA, pa je registriran za zdravljenje zmerno hudih do hudih oblik AB. Čeprav so našeta zdravila trenutno registrirana le za zdravljenje AB, ki je najpogostejša oblika demence (50 – 60 %), pa vse več raziskav ugotavlja ugoden učinek zdravljenja tudi pri ostalih oblikah demenc kot so VaD, DLT, demenca pri PB in drugih.

Tabela 1. Klinične farmakološke značilnosti inhibitorjev AChE (14,15):

Zdravilo	Selektivnost	Max. serumska konc. (C <sub>max</sub> ) (ura)	Vpliv hrane na absorbcijo	T <sub>1/2</sub> (ura)	Vezava na proteine (%)	Metabolizem	Terapevtski odmerek (/dan)
<b>Donepezil</b> (Aricept <sup>®</sup> , Yasnal <sup>®</sup> )	AChE	3-5	NE	70–80	96	CYP2D6, CYP3A4	5–10 mg
<b>Rivastigmin</b> (Exelon <sup>®</sup> )	AChE, BChE	½ – 2	DA	2	40	nehapatični	6 – 12 mg
<b>Galantamin</b> (Reminyl <sup>®</sup> )	AChE, Alosterični modulator nikotinskih receptorjev	½ – 1	DA*	7–8	10–20	CYP2D6, CYP3A4	16–24 mg

\* sočasno jemanje s hrano upočasni hitrost absorbcije, ne vpliva pa na njen potek (15).

Tabela 2. Klinične farmakološke značilnosti inhibitorja glutamatnih receptorjev NMDA (16):

Zdravilo	Selektivnost	C <sub>max</sub> (ura)	Vpliv hrane na absorbcijo	T <sub>1/2</sub> (ura)	Vezava na proteine (%)	Metabolizem	Terapevtski odmerek (/dan)
<b>Memantin</b> (Ebixa <sup>®</sup> )	Inhibitor glutamatnih receptorjev NMDA	3-8	ne	60–100	45	Se ne metabolizira preko CYP450	20 mg

## **DO KDAJ ZDRAVITI?**

Slovenske smernice, ki bi opredeljevale izbor in dolžino zdravljenja AB z antidementivi, še niso izdelane, obstajajo pa priporočila, po katerih se inhibitorji AChE uvajajo pri vrednostih KPSS med 26 in 10. Ne glede na priporočila je potrebno zdraviti bolnike individualno glede na njihovo klinično sliko, ki upošteva tudi bolnikovo izobraženost in okolje, iz katerega bolnik izhaja. Bolnike zdravimo z antidementivi dokler imajo od tega kakršnokoli korist, pa četudi je to le omilitev vedenjske simptomatike. Tako je potreba po dodatnih zdravilih za umiritev vedenjskih simptomov demence, kot so antipsihotiki, anksiolitiki ali antidepresivi, pogosto zmanjšana, izognemo pa se lahko tudi možnim neželenim učinkom med posameznimi zdravili.

## **KAKO V PRIHODNJE?**

Glede na to, da je v Sloveniji zdravljena le desetina bolnikov z demenco, bo v prihodnje treba pripraviti programe, ki bodo temeljili na dispanzerskem načinu vodenja starejših z aktivnim pristopom pri iskanju bolnikov z demenco. Za to bomo potrebovali razvejano mrežo psihogeriatričnih ambulant, ki bodo delovale v okvirih celostne psihogeriatricne oskrbe. Le tako se bomo uspeli približati povprečju ostalih razvitih držav, v katerih se zdravi približno četrtnina bolnikov z AB. Ob farmakološkem zdravljenju s prihajajočimi novimi zdravili bo treba posvetiti tudi večjo skrb nefarmakološkim ukrepom, ki se bodo prilagajali bolnikovim potrebam. Več časa bo treba posvetiti razbremenitvi družinskih članov, skrbnikov oz. negovalcev, preko individualnih razgovorov, učnih delavnic, skupin za samopomoč in preko organizirane poboljšnišnične nege bolnika na domu.

## **ZAKLJUČEK**

Ob vse večjem deležu starejših v splošni populaciji se je treba vse bolj zavedati dejstva, da s starostjo naraščajo tudi bolezni, značilne za to obdobje. Tako kot mnoge bolezni v starosti, je mogoče tudi demenco uspešno obvladovati z zdravili. Z ustreznim zdravljenjem spoznavnih in vedenjskih sposobnosti z inhibitorji AChE in glutamatnim zaviralcem receptorjev NMDA je mogoče bolezen omiliti oz. upočasniti njen razvoj. Prav zaradi tega bo teba v prihodnosti s celostno nacionalno psihogeriatricno oskrbo zagotoviti zdravljenje vsem bolnikom z demenco.

## **LITERATURA**

1. Statistični urad RS - 1. september mednarodni dan starejših. Najdi si sept. 2005. Dosegljivo na: [http://www.stat.si/novice\\_poglej.asp?ID=741](http://www.stat.si/novice_poglej.asp?ID=741).
2. Denišlič M. Demenca - vzroki, klinična slika. In: Marjanko P.: Psihogeriatricja - zdravljenje duševnih motenj v starosti. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmaci-

je, Ljubljana: Zavod za preizkušanje zdravil, 2002.

3. Swartz RH, Black SE, St George-Hyslop P. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: a genetic, molecular and neuroimaging review. *Can J Neurol Sci* 1999 ; 26(2): 77 - 88.
4. Helisalmi S. Molecular genetics of alzheimer's disease. With special emphasis on presenilin, amyloid beta precursor protein and apolipoprotein E genes. Google 1998. Dosegljivo na: <http://www.uku.fi/neuro/44the.htm>
5. Fact Sheet. Alzheimer's Disease Education &. Referral (ADEAR) Center. A Service of the. National Institute on Aging. 2004. Dosegljivo na: [http://www.alzheimers.org/pubs/Alzheimer%27s\\_Disease\\_Genetic\\_Fact\\_Sheet.pdf](http://www.alzheimers.org/pubs/Alzheimer%27s_Disease_Genetic_Fact_Sheet.pdf)
6. Rapp MA, Reichies FM. Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13:134-141.
7. Grad A. Vaskularna demeca. In: Kogoj Aleš. 1. Psihogeriatrično srečanje.Zbornik prispevkov. Spominčica - Združenje za pomoč pri demenci, Psihiatrična klinika Ljubljana. Kranjska Gora, 1998.
8. Merino JG, Luchsinger J. Parkinson Disease Dementia. e - Medicine oktober 2004. Dosegljivo na : <http://www.emedicine.com/med/topic3110.htm>
9. Crystal HA.Dementia With Lewy Bodies. eMedicine julij 2005. Dosegljivo na: <http://www.emedicine.com/neuro/topic91.htm>.
10. Kirshner H. Frontal and temporal dementia. eMedicine marec 2005. Dosegljivo na: <http://www.emedicine.com/neuro/topic91.htm>.
11. Naarding P, Kremer HPH, Zitman FG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 439-45.
12. Sharon I, Ersan T. Huntington Disease Dementia. eMedicine marec 2005. Dosegljivo na: <http://www.emedicine.com/med/topic3111.htm>.
13. Holden M, Kelly C. Use of cholinesterase inhibitors in dementia. *Advances in Psychiatry Treatment* 2002; 8: 89 - 96.
14. Cummings JL. Use of Cholinesterase inhibitors in clinical practice. Evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11(2): 131-145.
15. Reminyl. Povzetek temeljnih značilnosti. Zadnja verzija oktober 2001. Johnson & Johnson d.o.o, Šmartinska 140, 1000 Ljubljana.
16. Memantine. Clinical pharmacology. Mechanism of action and pharmacodynamic. Oktober 2005. Dosegljivo na: [http://www.rxlist.com/cgi/generic3/namenda\\_cp.htm](http://www.rxlist.com/cgi/generic3/namenda_cp.htm).