

VICEVERZA

49



LJUBLJANA

MAJ 2006

SLOVENSKE PSIHIATRIČNE PUBLIKACIJE

VICEVERSA

Slovenske psihiatrične publikacije

ISSN 1318 – 5764

Izdaja:

Razširjeni strokovni kolegij za psihiatrijo Ljubljana
(predsednik doc.dr.Slavko Zihlerl, dr. med.)

Glavni urednik:

Prim. Jože Felc, dr. med.

Odgovorni urednik:

Prof.dr. Miloš F. Kobal, dr. med.

Uredniki:

As.mag. Urban Groleger, dr. med., mag. Brigita Novak, dr. med.,
as. dr. Maja Rus-Makovec, dr. med.

Uredniški odbor:

Prim. Jože Darovec, dr. med., doc.dr. Andrej Marušič, dr. med. in univ. dipl. psih.,
mag. Marko Pišljari, dr. med., prof.dr. Martina Tomori, dr. med., prim. Andrej Žmitek,
dr. med., doc.dr. Slavko Zihlerl, dr.med.

Sponzor:

Janssen Cilag
Šmartinska 140
1000 Ljubljana

Tisk: Littera picta d.o.o., Ljubljana

VSEBINA

<i>Marko Živin, Peter Pregelj</i> Neurobiološke osnove spomina	3
<i>Mojca Muršec</i> Demenca	9
<i>Zvezdan Pirtošek</i> Demence kot spekter od Alzheimerjeve, preko mešane do vaskularne demence....	20
<i>Miro Denislič</i> Prepoznavanje demence	25
<i>Peter Pregelj</i> Mehanizem delovanja GALANTAMIN (REMINYL®) – mehanizem delovanja	31
<i>Aleš Kogoj</i> Ustrezno odmerjanje inhibitorjev acetilholinesteraze pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni.....	39
<u><i>Izkušnje z galantaminom (REMINYL®) v redni klinični praksi</i></u>	
<i>Patricija Logar</i> <i>Prvi bolnik</i>	43
<i>Dragan Terzić</i> <i>Drugi bolnik</i>	45
<i>Peter Pregelj</i> <i>Demenca s prisotnimi dejavniki tveganja za razvoj možgansko – žilne bolezni</i>	47

NEVROBIOLOŠKE OSNOVE SPOMINA

Marko Živin in Peter Pregelj***

POVZETEK

Spomin je intimno povezan z učenjem. Učenje je pridobivanje znanja o svetu, ki nas obdaja. Spomin pa nam omogoča priklic in izražanje naučenega znanja, veščin in podoživljanje osebnih izkušenj. Učenje in spomin nenehno spreminjata naše vedenje, prek vedenja pa okolje, v katerem delujemo. Učenje in spomin določata našo osebnost, saj smo v glavnem to, kar znamo in česar se spomnimo. Preučevanje spomina je področje na stičišču kognitivnih znanosti, nevrofiziologije in molekularne biologije. Danes že poznamo nekatere molekularne mehanizme, ki bi lahko bili podlaga za kratkotrajni in dolgotrajni spomin na celični in na sistemski ravni. Vse večje poznavanje mehanizmov delovanja spomina nam daje upanje, da bomo lahko v prihodnosti bolj učinkovito zdravili motnje spomina pri različnih vrstah demence.

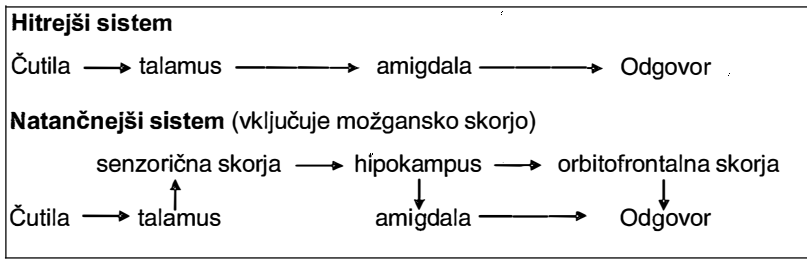
UVOD

Pogledi na spomin in spominske procese so različni. V prispevku bomo z nevrobiološkega vidika poskušali osvetliti nekaj molekularnih, celičnih in sistemskih mehanizmov, ki so udeleženi pri teh procesih. Spomin nam omogoča ohranjati z učenjem pridobljeno znanje o svetu, ki nas obdaja. Spomin so procesi, ki to znanje zakodirajo, utrdijo, shranijo in prikličejo. Seveda pa je spomin pomemben tudi pri odgovoru posameznika na dražljaje iz okolja. Zaželeno je, da posameznik na dražljaje iz okolja odgovori hitro in natančno.

Izgleda, da hiter odgovor omogočajo posamezna področja v osrednjem živčnem sistemu, v primeru potrebe po natančnem odgovoru pa se aktivirajo dodatna področja, ki vključujejo tudi možgansko skorjo. Oba sistema odgovorov na dražljaje iz okolja vključujeta področja, ki jih povežemo z različnimi vrstami spomina (Slika 1).

* Doc. Dr. Marko Živin, dr.med., Inštitut za patološko fiziologijo, Zaloška 4, 1000 Ljubljana. E-naslov: zivin@mf.uni-lj.si

** Asist. dr. Peter Pregelj, dr.med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje. E-naslov: pregelj5r@yahoo.com



Slika 1. Odgovor organizma na dražljaje iz okolja in področja, ki jih povezujemo z različnimi vrstami spomina.

Učenje in spomin sta podlaga za posameznikovo individualnost, saj je interakcija med geni, ki posameznika določajo ter okoljem v katerem se le – ta nahaja, neponovljiva.

PREUČEVANJE UČENJA IN SPOMINA NA ŽIVALSKIH MODELIH

Genetski, nevrofiziološki in nevrokemični mehanizmi, ki so podlaga za učenje in spomin, so pri teh dveh mentalnih dejavnostih bolj raziskani kot mehanizmi, ki so podlaga za mišljenje, jezik ali zavest. To je v veliki meri posledica raziskav na relativno preprostih živalskih modelih. Tako danes za nekatere zamisli o delovanju spomina, ki sicer izhajajo iz kognitivne psihologije, najdemo vzporednice na celični in molekularni ravni. Že na tej ravni se na primer ločijo mehanizmi, ki omogočajo kratkotrajni oziroma dolgotrajni spomin. Ker so z uporabo inhibitorjev sinteze proteinov preprečili nastanek dolgotrajnega, ne pa tudi kratkotrajnega spomina, so sklepali, da je za nastanek dolgotrajnega spomina (konsolidacija spomina) potrebna sinteza novih proteinov, pri nastanku kratkotrajnega spomina pa je potrebna sprememba delovanja proteinov, ki so med učenjem že prisotni.

Na molekularni ravni znamo razložiti tudi zmanjšano odzivanje na neškodljive dražljaje (habitucijo) oz. povečano odzivanje na škodljive dražljaje (senzitizacijo) ter učenje s pogojevanjem. Učenje s pogojevanjem je nazorno opisal fiziolog Ivan Pavlov. Če nevtralnemu dražljaju (pogojni dražljaj – zvonjenje zvonca), neposredno sledi naravni dražljaj, ki izzove fiziološki odgovor (brezpogojni dražljaj – hrana, ki pri lačnem psu sproži slinjenje), bo po večkratni ponovitvi sosledja pogojni dražljaj-brezpogojni dražljaj, pogojni dražljaj sam sprožil fiziološki odgovor (zvonjenju sledi slinjenje, čeprav psu ne damo hrane). Teoretske osnove pri iskanju nevrobioloških vzporednic za omenjene pojave je podal psiholog Donald Hebb. Ena od njegovih hipotez je bila, da se sinaptični prenos med presinaptičnim in postsinaptičnim nevronom okrepi, kadar sta oba vzdražena hkrati. Kadar akson nevrona A večkratno draži neuron B, to privede do takšnih sprememb v enem ali v obeh nevronih, da postane draženje prek nevrona A bolj učinkovito od draženja prek drugih nevronov, ki sestavljajo sinapse z nevronom B.

VRSTE SPOMINA

Delitev spomina na posamezne vrste je nekoliko umetna, saj se različne oblike lahko prepletajo ali med seboj pretvarjajo. Vseeno pa taka delitev omogoča razumevanje vloge posameznih predelov osrednjega živčnega sistema pri tvorbi spomina kot tudi razumevanje motenj, ki ta področja prizadenejo. Po trajanju ločimo kratkotrajni in dolgotrajni spomin. Eksplicitni (deklarativni) spomin je tisti, ki se ga zavedamo in ga lahko izrazimo z besedami. Človek se lahko spomni dejstev naučenih iz knjig (semantični spomin), ali opiše dogodke iz svojega življenja (epizodični spomin). Deklarativni spomin je fleksibilen, saj omogoča povezovanje posameznih dejstev in/ali dogodkov. Kadar pa se spomin izrazi nezavedno, pravimo, da je impliciten (nedeklarativen). Je tog in bolj neposredno vezan na dražljaje, ki ga izzovejo. Obstoj implicitnega spomina nam kaže olajšano odzivanje ob ponovnem stiku z dražljajem (facilitacija, angl. priming). Lahko se na primer spomnimo besede le, če nam kdo pomaga z začetnimi črkami. Prav tako je zavestni napor odsoten pri veččinah in navadah (motorični spomin, proceduralni spomin). Pri klasičnem in operantnem učenju s pogojevanjem nastanejo preproste oblike asociativnega spomina. Še bolj preproste so neasociativne oblike spomina, kot sta habituacija ali senzitivacija. Zavesten napor pri priklicu spomina je pogosto prisoten na začetku učenja, kasneje pa izgine. Po drugi strani pa lahko nezavedne oblike spomina uporabljamo povsem zavestno.

PODROČJA V OSREDNJEM ŽIVČNEM SISTEMU IN SPOMIN

Možganski predeli, ki sodelujejo pri nastanku, shranitvi in priklicu različnih vrst spomina, so pri človeku le deloma poznani. Oprelitev vrst spomina in vloge posameznih možganskih predelov so sprva omogočile raziskave pri bolnikih z možganskimi poškodbami. V učbenikih pogosto naletimo na ilustrativen primer bolnika H.M., ki so mu pri zdravljenju epilepsije na obeh straneh možganov operativno odstranili temporalni reženi s hipokampusom vred. Bolnik je imel hude spominske motnje (amnezija), pri čemer je imel prizadet predvsem deklarativni spomin, ohranjen pa je imel spomin za neposredno dogajanje (delovni spomin), vendar le do preusmeritve pozornosti. Po drugi strani pa je imel dobro ohranjen spomin za dogodke, ki so se zgodili davno pred operacijo.

Lokalizacijo posameznih spominskih funkcij so kasneje raziskovali tudi na poskusnih živalih; npr. z eksperimentalnimi možganskimi okvarami ali prek lokalizacije izražanja genov, ki so se med učenjem aktivirali. Nekatere tehnike, ki omogočajo raziskave lokalizacije spomina, je mogoče uporabiti tudi pri ljudeh, ki so pri polni zavesti, kot je to pri električni stimulaciji možganskih predelov med operativnim zdravljenjem epilepsije ali pri uporabi neinvazivnih tehnik, kot sta funkcijsko slikanje možganov z magnetno resonanco oz. s pozitronsko emisijsko tomografijo.

Na podlagi zgoraj opisanih metod so posamezne vrste spomina povezali s posameznimi področji v osrednjem živčnem sistemu (Tabela 1).

Tabela 1. Vrste spomina in odgovarjajoče področje osrednjega živčnega sistema.

Vrsta spomina	Področje osrednjega živčnega sistema
Deklarativni spomin	Medialni temporalni reženj
Facilitacija (priming)	Neokorteks
Klasično in operantno pogojevanje ter proceduralni spomin	Bazalni gangliji
Emocionalni spomin	Amigdala
Motorični spomin	Mali možgani
Senzitizacija in habituacija	Primarne senzorične poti
Refleksni odgovori skeletne miškulature	Mali možgani in hrbtenjača

Kot že omenjeno, se posamezne vrste spomina med sabo prepletajo, kar je verjetno posledica funkcionalnih povezav med omenjenimi področji v osrednjem živčnem sistemu. Nekateri zato menijo, da so posamezne vrste spomina izraz delovanja celotnega osrednjega živčnega sistema in ne le posameznih delov.

HIPOKAMPUS V PROCESU UČENJA IN SPOMINA

Največ raziskav učenja in spomina pri sesalcih je bilo narejenih na modelih, pri katerih so preučevali vlogo hipokampusa. Zato sta anatomska in nevrokemična sestava hipokampusa že dobro raziskani. Tok živčnih dražljajev skozi hipokampus poteka kot enosmerna zanka: iz asociacijskih področij možganske skorje vzporedno prek parahipokampalne in peririnalne skorje v entorinalno skorjo, od tu pa po perforantni poti v dentatni girus hipokampusa. Zrnasti nevroni dentatnega girusa so z mahastimi vlakni povezani s piramidnimi nevroni v področju CA3, ti pa so s Schaffer-jevimi kolateralami povezani s piramidnimi nevroni v področju CA1. Eferentne povezave iz hipokampusa potekajo prek subikuluma v entorinalno skorjo, od tu pa vzporedno prek parahipokampalne in peririnalne skorje nazaj v asociacijska področja možganske skorje.

Nekateri molekularni mehanizmi, ki imajo za posledico spremembe učinkovitosti sinaptičnega prevajanja dražljajev v hipokampusu med učenjem, so na celični ravni zelo podobni mehanizmom facilitacije sinaptičnega prenosa, ki so jih opisali pri drugih živalskih vrstah. Neaktivnost sinaps ima za posledico habituacijo sinaptičnega prenosa (ang. long term depression, LTD), aktivnost pa senzitizacijo sinaptičnega prenosa (ang. long term potentiation, LTP). Opisali so tako neasociacijske oblike LTP sinaps med mahastimi vlakni zrnastih celic in piramidnimi nevroni v CA3, kot asociacijske oblike LTP, pri katerih so udeleženi receptorji NMDA LTP sinaps med Schaffer-jevimi kolateralami piramidnih nevronov CA3 in dendriti piramidnih nevronov v CA1. Analogije so še

posebno očitne pri mehanizmih, ki omogočajo nastanek in konsolidacijo LTP, saj tudi v tem primeru nastopata signalna pot, katere sekundarni prenašalec je cAMP, ki prek fosforilacije sinaptičnih proteinov omogoča kratkotrajno ojačitev sinaptične prevodnosti (ang. early LTP) in molekularno stikalo CREB (ang. cAMP regulatory element binding protein), ki prek indukcije prepisovanja genov omogoča dalj časa trajajočo (24 ur) ojačitev sinaptične prevodnosti (ang. late LTP). V zadnjem času omenjajo tudi pomen lokalnega, od nevronske aktivnosti odvisnega prevajanja mRNK v presinaptičnih nevrnih in postsinaptičnih dendritih. Lokalna indukcija sinteze proteinov bi lahko bila pomembna tako pri retrogradni signalizaciji v jedro, kot pri lokalnem ojačevanju sproščanja živčnih prenašalcev.

Vlogo receptorjev NMDA za nastanek asociacijskega LTP so na primer preučevali pri odraslih transgenih miškah, kjer so z dodajanjem doksiciklina v hrano akutno preprečili izražanje receptorjev NMDA v področju CA1 hipokampusa. Po selektivni preprečitvi izražanja receptorjev NMDA v področju CA1 hipokampusa so transgene živali imele težave pri prostorskem spominu.

Hipokampus oživčujejo holinergični septohipokampalni nevroni, ki v njem vzdržujejo holinergični tonus. Degenerativna okvara teh nevronov, značilna tudi za Alzheimerjevo bolezen (AB), zniža holinergični tonus v hipokampusu, kar privede do motnje prostorskega spomina pri živalih. Tako so živali, ki smo jim z injiciranjem zaviralca muskarinskih acetilholinskih receptorjev skopolamina znižali holinergični tonus, imele okvarjen prostorski spomin. Spomin se je popravil, če smo poleg skopolamina injicirali še reverzibilne zaviralce encima acetilholinesteraze (AChE). Zaviralci AChE s preprečevanjem razgradnje acetilholina dvigujejo holinergični tonus, zato se zaviralci AChE uporabljajo za zdravljenje spominskih motenj pri AB.

Eno od hipotez o vlogi hipokampusa pri konsolidaciji spomina so razvili na podlagi simulacij z nevronskimi mrežami. Znano je, da na celični ravni konsolidacija LTP poteče že v 24 urah, okvara hipokampusa pa lahko onemogoči nastanek dolgotrajnega spomina še nekaj tednov po učenju. Zato so sklepali, da je vloga hipokampusa v tem, da posamezne spominske zapise najprej zakodira. Menijo, da hipokampus spominski zapis najprej utrdi, nato pa ga posreduje možganski skorji. Utrjevanje spominskih zapisov morda poteka med spanjem, ko naključni dražljaji, ki jih spontano ustvari možganska skorja, obudijo posamezne spominske zapise v hipokampusu in jih s tem okrepijo. Ko se spominski zapis trajno zakodira v možganski skorji, je naloga hipokampusa opravljena.

Ker ima hipokampus le prehodno vlogo pri utrjevanju spominskih zapisov, je umestno vprašanje, kaj se z zapisi dogaja v hipokampusu potem, ko se zakodirajo v možganski skorji. Nekateri raziskovalci usodo spominskih zapisov v hipokampusu razlagajo s fenomenom obnavljanja zrnastih nevronov v dentatnem girusu. Ti nevroni so vstopni nevroni v hipokampus, zato bi njihovo obnavljanje lahko povzročilo razgradnjo starih spominskih zapisov ter napravilo prostor za nove.

ZAKLJUČEK

Hitri napredek nevrobioloških raziskav na področju spomina nam daje upanje, da bomo lahko v prihodnosti bolj učinkovito zdravili motnje spomina pri različnih vrstah demence in preprečevali nekatere motnje, ki so morda posledica učenja neprilagojenih vedenjskih vzorcev.

LITERATURA

1. Beggs JM, Brown TH, Byrne JH, Crow T, LeDoux JE, LeBar K, Thompson RF. Learning and memory: Basic mechanisms. In: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, editors. *Fundamental neuroscience*. San Diego: Academic press; 1999. p. 1411-1454.
2. Eichenbaum HB, Cahill LF, Gluck MA, Hasselmo ME, Keil FC, Martin AJ, McGaugh JL, Murre J, Myers C, Petrides M, Roozendaal B, Schacter DL, Simons DJ, Smith WC, Williams CL. Learning and memory: System analysis. In: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, editors. *Fundamental neuroscience*. San Diego: Academic press; 1999. p. 1411-1454.
3. Kandel ER, Kupfermann I, Iversen S: Learning and memory. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Health professions division; 2000. p. 1227-1246.
4. Kandel ER: Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Health professions division; 2000. p. 1227-1246.

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 nevrofibrilne 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 β -amiloidni protein, nevrofibrilne 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 ϵ 2, ApoE ϵ 3 in ApoE ϵ 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 ϵ 4. Dva alela ApoE ϵ 4 predstavljata visoko rizičnost, dva alela ApoE ϵ 3 srednjo in dva alela ApoE ϵ 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 prepoznavajo, 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 inzulтов 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 inzultom. Nekoliko lažje je postaviti diagnozo pri uniinfarktnej 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 izpoljenih 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 α -sinukleina. Do prekomernega kopičenja proteina α -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 ϵ 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 sovpada 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, progre-

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, nevrološko 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 nevrološki 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 neurotransmiterjev GABA in acetilholina, ki sta odgovorna za nevrološko 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 zgiebkov 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 nevrološko 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-

načrta 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), holinergični 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[®]), Yasnal[®]), rivastigmin (Exelon[®]) in galantamin

(Reminyl[®]), ki je hkrati tudi alosterični modulator nikotinskih receptorjev. Registrirani so za zdravljenje blažjih do zmerno hudih oblik AB. Memantin (Ebixa[®]), 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 _{max}) (ura)	Vpliv hrane na absorpcijo	T _{1/2} (ura)	Vezava na proteine (%)	Metabolizem	Terapevtski odmerek (/dan)
Donepezil (Aricept [®] , Yasnal [®])	AChE	3-5	NE	70–80	96	CYP2D6, CYP3A4	5–10 mg
Rivastigmin (Exelon [®])	AChE, BChE	½ – 2	DA	2	40	nehapatični	6 – 12 mg
Galantamin (Reminyl [®])	AChE, Alosterični modulator nikotinskih receptorjev	½ – 1	DA*	7–8	10–20	CYP2D6, CYP3A4	16–24 mg

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

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

Zdravilo	Selektivnost	C _{max} (ura)	Vpliv hrane na absorpcijo	T _{1/2} (ura)	Vezava na proteine (%)	Metabolizem	Terapevtski odmerek (/dan)
Memantin (Ebixa [®])	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 poboljšniščne 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.
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
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.

DEMENCE KOT SPEKTER: OD ALZHEIMERJEVE, PREKO MEŠANE DO VASKULARNE DEMENCE

Zvezdan Pirtošek*

UVOD

S tem prispevkom bi želel spremeniti paradigmo obravnave vaskularnih demenc (VaD). S patomorfološkimi raziskavami in kliničnimi izkušnjami so pokazali, da prehod med posameznimi vrstami demenc ni oster. Govorimo lahko o spektru demenc: od čiste Alzheimerjeve preko mešane do relativno redke čiste VaD. V ambulantni bomo torej videvali predvsem bolnike z Alzheimerjevo in mešano demenco. Za obe demenci je značilna motnja v holinergični transmisiji in propad nikotinskih receptorjev. Gre za dragoceno spoznanje, ki mora oblikovati tudi terapevtski pristop.

DEMENCE – ČISTE VRSTE ALI SPEKTER

Kot ugotavljajo v epidemioloških raziskavah, je Alzheimerjeva bolezen (AB) najpogostejši vzrok demence. Prisotna je pri 50 – 75 % vseh bolnikov z demenco (17). Prevalenca VaD in demence Lewijevih telesc ni natančno ugotovljena, tradicionalno pa velja, da vsaka prizadene 15 – 20 % bolnikov (23, 25).

Večina diagnostičnih kriterijev za demenco, vključno z DSM-IV, skuša ostro ločevati med posameznimi vrstami demenc, npr. med AB in VaD. To dejstvo je do nedavnega močno vplivalo na klinično prakso nevrologov in psihiatrov (19). AB diagnosticiramo na osnovi počasnega, komaj opaznega začetka težav in postopnega napredovanja motenj spoznavnih sposobnosti, pri čemer izključimo vse ostale možne vzroke, predvsem reverzibilne in terapevtsko ugodne demence. Na VaD pomislimo, če je razvoj težav "stopničast" ali nenaden in če so v klinični sliki prisotni možgansko – žilni dogodki, ki jih objektiviziramo s slikanjem možgan (CT, MR) (28). Klinična slika VaD vsebuje tudi možgansko – žilno bolezen (MŽB) oz. vsaj rizične dejavnike zanjo (3, 20, 29). To dejstvo so upoštevali Romàn in sodelavci, ko so pri bolnikih z AB z relevantnimi slikovnimi korelati MŽB uvedli diagnostično kategorijo *mešana demence* (28).

Sodobna klinična praksa še vedno odraža ustaljeno tradicionalno mnenje, da je VaD druga najpogostejša demenca. Ko so 75 nevrologov, specialistov za demence iz držav Evropske unije povprašali, kolikšen odstotek njihovih bolnikov predstavljajo bolniki s posamezno vrsto demence, je AB predstavljala 60 – 70 % vseh demenc, čista VaD 20 – 30 % in mešana demenca (AB z VaD) 10 % (1).

* Doc. Dr. Zvezdan Pirtošek, dr.med., Nevrološka klinika, Klinični Center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

PATOMORFOLOŠKE RAZISKAVE: PODPORA MODELU SPEKTRA DEMENC

Podatki novejših patomorfoloških raziskav kažejo, da je čista VaD dosti redkejša, kot smo si predstavljali še pred nekaj leti (2, 3, 7, 11, 16, 21). Verjetno je prisotna pri manj kot 10 % vseh bolnikov z demenco (3). Zdi se torej, da tako epidemiologi kot kliniki precejenjemo pomen in prepogosto diagnosticiramo VaD. Drugače pa je z mešano demenco tj. kombinacijo AB in VaD. Običajno gre za bolnika z že – ali pa še ne – diagnosticirano AB, ki ima tudi MŽB ož. rizične dejavnike za možgansko kap. Čeprav se podatki o prevalenci mešanih demenc od raziskave do raziskave precej razlikujejo (8 – 60 %) (12, 27, 34), pa se v zadnjih letih uveljavlja prepričanje, da sta AB in mešana demenca najpogostejši vzrok upada spoznavnih sposobnosti.

Raziskave umrlih bolnikov s klinično diagnozo AB potrjujejo prisotnost možgansko – žilnih lezij pri skoraj 50 % bolnikov (13, 31), pri čemer so pri 30 % bolnikov lezije blage ali zmerne, pri 20 % pa zelo izrazite. Možgansko – žilne spremembe pogosto najdemo tudi pri kontrolnih avtopsijah zdravih ljudi, ki so starostno primerljivi bolnikom z AB v raziskavi (13). Po drugi strani pa pri bolnikih, ki so jim v času življenja diagnosticirali VaD, najdemo pri avtopsiji spremembe, ki so tipične za AB: senilne lehe in neurofibrilarnе vozličke pri kar 80 % bolnikov (3).

Patomorfološke raziskave bolnikov z diagnozo AB ali VaD torej kažejo, da ob lezijah, tipičnih za AB, pogosto najdemo tudi vaskularne lezije kot so infarkti, lakune in levkoaraioze (3, 7, 11, 16, 21). Patolog pri dementnih bolnikih le redko najde izključno vaskularne lezije, ki so torej relativno redek vzrok demenc (21).

Znano je, da tako MŽB kot patološke spremembe, ki jih najdemo pri AB, povečujejo možnost razvoja klinične demence. To lepo ilustrira ena od najbolj znanih raziskav (The Nun Study), ki je jasno pokazala, da so vaskularne lezije pri bolnicah, nunah z AB, pomembno povečale možnost razvoja kliničnih simptomov demence (29). To govori v prid hipotezi, da je vaskularna patologija pomembna za klinično manifestacijo demence kot posledice VaD, kot tudi posledice AB. Prevedeno v jezik klinika – na mešano demenco bomo v ambulantah pogosteje naleteli kot pa na čisto VaD (10, 26).

Povzetek

Kombinacija AB in MŽB je torej zelo pogosta (26). Zato se tudi naše razumevanje demenc iz koncepta čistih vrst pomika v koncept spektrov, ko relativno redke čiste demence na eni strani spektra (AB in VaD) prehajajo v mešano demenco, pri kateri patolog najde tako Alzheimerjeve kot vaskularne spremembe. Podobno velja tudi za spekter med AB in demenco Lewijevih teles.

KLINIČNI VIDIKI SPEKTRA ALZHEIMERJEVE, MEŠANE IN VASKULARNE DEMENCE

Razumevanje demenc kot spektra nam lahko pomaga v praksi pri diagnosticiranju demenc kot tudi pri njihovem zdravljenju. Pri bolnikih s sumom na AB, ki poiščejo

pomoč v ambulantni za motnje spoznavnih sposobnosti, bi morali izključiti možgansko – žilne rizične dejavnike (3, 20, 29), saj MŽB poslabša klinično sliko AB in lahko pospeši propad spoznavnih funkcij (29). Klinične značilnosti, simptomi in znaki, pa tudi napredovanje in prognoza bolezni so odvisni od njenega mesta v spektru, ki povezuje AB in VaD.

Z raziskavami, s katerimi so primerjali bolnike s "čisto" AB (24, 32), mešano demenco (6) in "čisto" VaD (2) so pokazali, da so se izbrane skupine bolnikov med seboj razlikovale demografsko glede na spol, rizične dejavnike, uporabo kardiovaskularnih zdravil in glede na pogostost radiološko ugotovljenih patoloških sprememb možganov. Med bolniki z verjetno AB so prevladovali ženske, med bolniki z verjetno VaD pa moški. Prevalenca alelov ApoE4 se je v spektru zniževala od AB proti VaD, povečevalo pa se je število patoloških sprememb možganov ugotovljenih z MRI. Patološki kitni refleksi so bili prisotni le pri 8 % bolnikov z verjetno AB, pri 23 % bolnikov z mešano demenco in pri 63 % bolnikov s klinično čisto VaD. Podoben vzorec velja pri testiranju mišične moči, koordinacije, piramidnih znakov in abnormnosti v področju možganskih živcev. Spektralni model demenc lahko ugotavljamo tudi iz razvoja oz. napredovanja motenj spoznavnih sposobnosti. Nezdravljeni bolniki z AB imajo v prvih šestih mesecih razvoja bolezni linearen, progresiven upad spoznavnih funkcij. Nezdravljeni bolniki z mešano demenco kažejo v prvih mesecih bolezni počasen upad, kasneje pa hitro poslabšanje spoznavnih funkcij. Nezdravljeni bolniki s klinično čisto vaskularno demenco pa se v prvih šestih mesecih bolezni malenkostno izboljšajo oz. bolezen pri njih ne napreduje.

HOLINERGIČNI SISTEM V SPEKTRO ALZHEIMERJEVE, MEŠANE IN VASKULARNE DEMENCE

Za AB in VaD so značilni mnogi skupni rizični dejavniki in patološke spremembe (14). Prvotno sta za obe vrsti demenc ob upadu spoznavnih sposobnosti značilne tudi progresivne motnje holinergične transmisije. Pri AB so posebej okvarjeni nikotinski receptorji. Zelo izrazito je propadanje nikotinskih receptorjev v hipokampusu in neokorteksu. Izguba nikotinskih receptorjev v navedenih predelih sovpada z izraženostjo kliničnih simptomov in znakov (9). Patmorfološke raziskave na ljudeh (30) in na živalskih modelih (18) dokazujejo, da je pri VaD prvotno moten holinergični neurotransmiterski sistem. Gre za podobno motnjo holinergične transmisije oz. podoben propad nikotinskih receptorjev kot pri AB (8). Ena od raziskav na podganah, ki so bile nagnjene k spontanim intracerebralnim krvavitvam, je pokazala, da imajo te podgane znižane koncentracije holina in acetilholina v hipokampusu in v možganski skorji (15). Nedavno objavljena študija Perryja in sodelavcev (22) pa je pokazala izgubo aktivnosti acetilholinesteraze (AChE) pri vseh treh vrstah demenc, Alzheimerjevi, mešani in vaskularni. Izguba aktivnosti AChE je bila največja pri bolnikih z AB v primerjavi z bolniki z mešano demenco oz. čisto VaD.

SPEKTER ALZMEIMERJEVE, MEŠANE IN VASKULARNE DEMENCE: MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

Vse več dokazov za motnjo holinergične transmisije tako pri AB kot pri VaD narekuje tudi nove pristope k zdravljenju, predvsem možno uporabo inhibitorjev AChE pri mešanih in čistih VaD. Randomizirane raziskave pri bolnikih z mešano in čisto VaD so bile doslej opravljene z dvema inhibitorjema AChE tj. galantaminom (GAL-INT-6, GAL-INT-26) (2, 6) in donepezilom (307, 308) (4, 33). Raziskave so trajale 6 mesecev, bile so dvojno slepe in kontrolirane s placebom.

GAL-INT-6 je prospektivna randomizirana s placebom kontrolirana študija, v katero so bili vključeni bolniki z diagnozo mešane demence. V študijo GAL-INT-26 so bili vključeni bolniki s čisto VaD. Pri izbiri bolnikov v raziskavi je imel pomembno vlogo ekspertni odčitovalec slik magnetne resonance (MRI).

S študijama Donepezil 307 in Donepezil 308 so preučevali bolnike z možno in verjetno VaD. Učinkovitost rivastigmina pri zdravljenju VaD trenutno še ne moremo ugotavljati, ker nimamo na voljo s placebom kontroliranih randomiziranih raziskav.

POVZETEK: KAKO V PRAKSI?

Večina starejših bolnikov z motnjami spoznavnih sposobnosti, ki bodo poiskali pomoč v nevrološki ali psihiatrični ambulanti, bo torej imela AB ali mešano demenco. Čista VaD je redka. MŽB ali akutni dogodki, kot je kap, napovedujejo hiter propad višjih duševnih funkcij, zlasti pri bolniku z že – ali pa še ne – diagnosticirano AB. Zato je potrebna hitra diagnostika in čim prejšnje zdravljenje. Cilji zdravljenja so preprečitev prihodnjih srčno – žilnih ali možgansko – žilnih dogodkov in zaustavitev slabšanja spoznavnih funkcij. Potrebno je opredeliti in zdraviti tiste rizične dejavnike, na katere lahko vplivamo kot so kajenje, hipertenzija, diabetes, dislipidemija. Uvesti moramo zdravila za sekundarno preventivo MŽB (npr. Aspirin) in izboljšati spoznavne, funkcionalne in vedenjske simptome, ki odražajo holinergično pomanjkanje. Te lahko dosežemo z inhibitorji AChE kot so galantamin, donepezil ali rivastigmin. Galantamin deluje tudi na nikotinske receptorje, je alosterični modulator. V dvojno slepih randomiziranih raziskavah je bil galantamin, poleg učinkovitosti pri blagi do zmerno hudi AB, učinkovit tudi pri bolnikih z mešano (6, 5) in čisto VaD (2).

LITERATURA

1. Adelphi International Exploratory Research on Subcategories of Dementia, June 2004. Johnson & Johnson, data on file.
2. Auchus AP et al. Poster presented at the 56th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), 24 April - 1 May, 2004, San Francisco, California, USA.

3. Barker WW et al. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 203-12.
4. Black S et al. *Stroke* 2003; 34: 2323-30.
5. Bullock R et al. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 29-34.
6. Erkinjuntti T et al. *Lancet* 2002; 359: 1283-90.
7. Fu C et al. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 32-8.
8. Gottfries CG et al. *Dementia* 1994; 5: 163-7.
9. Grantham C, Geerts H. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 131-6.
10. Holmes C et al. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 45-50.
11. Hulette C et al. *Neurology* 1997; 48: 668-72.
12. Jellinger KA. *J Neural Transm* 2002; 109: 813-36.
13. Jellinger KA, Mitter-Ferstl E. *J Neurol* 2003; 250: 1050-5.
14. Kalaria R, Ballard C. *Alz Dis Assoc Disord* 1999; 13 Suppl 3: S115-23.
15. Kimura S et al. *Toxicology* 2000; 153: 167-78.
16. Knopman DS et al. *Arch Neurol* 2003; 60: 569-75.
17. Lobo A et al. *Neurology* 2000; 54 (11 Suppl 5): S4-9.
18. Maelicke A, Albuquerque EX. *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 165-70.
19. Mattson Jack Group *Epidemiology Data* 2005. PGSM Asset Valuation and Forecast; Johnson & Johnson, data on file.
20. Nagga K et al. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 59-66.
21. Nolan KA et al. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 597-604.
22. Perry E et al. *Neurology* 2005; 64: 132-3.
23. Rahkonen T et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 720-4.
24. Raskind MA et al. *Neurology* 2000; 54: 2261-8.
25. Rocca WA et al. *Ann Neurol* 1991; 30: 871-24.
26. Rockwood K et al. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13 Suppl 3: S59-65.
27. Rockwood K et al. *Neurology* 2000; 54: 447-51.
28. Romàn GC et al. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
29. Snowdon DA et al. *JAMA* 1997; 277: 813-7.
30. Wallin A et al. *Acta Neurol Scand* 1989; 79: 397-406.
31. White L et al. *Ann NY Acad Sci* 2002; 977: 9-23.
32. Wilcock GK et al. *BMJ* 2000; 321: 1445-9.
33. Wilkinson D et al. *Neurology* 2003; 61: 479-86.
34. Yamada T et al. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 71-5.

PREPOZNAVANJE DEMENCE

*Miro Denišlić**

UVOD

Za demenco zbolijo 3 – 11 % oseb starejših od 65 let. Število obolelih oseb se nato vsakih pet let podvoji, tako da ima v starosti nad 85 let demenco 20 – 50 % oseb. V deželah Evropske skupnosti živi 8 – 10 milijonov oseb z demenco. S pomočjo demografskih raziskav pričakujemo, da bo leta 2025 v Evropi živel 50 % več oseb starih, 60 do 80 let, število oseb nad 80 let starosti pa se bo povečalo za 100 %. Tako predvidevajo, da se bo leta 2025 število oseb z demenco v sosednji Avstriji povečalo od sedanjih 90.000 na 200.000 (1).

Pri osebah starejših od 50 let je sposobnost učenja in zapomljivosti novih spoznanj spremenjena. V primerjavi z mlajšimi potrebujejo več časa za shranjevanje novih podatkov (2). Spremembe, povezane s starostjo, so našli predvsem v prefrontalni skorji in medialnem delu senčnega režnja (3). Motnje spomina tako ugotovimo pri več kot 40 % oseb, starejših od 60 let. Čeprav med motnjami prevladujejo predvsem subjektivne motnje spomina, je ogroženost teh oseb, da bodo zbolele za demenco, 4 x večja v primerjavi z osebami brez motenj spomina. Pri osebah, ki so jih napotili na kliniko za obravnavo motenj spomina, so kar v 43 % ugotovili znake demence (4).

OBRAVNAVA BOLNIKA Z MOTNJAMI SPOMINA

Pri obravnavi bolnika z motnjami spomina ne podcenjujmo blagih motenj spomina oz. jih ne pripisujemo izključno starosti bolnika. Pri osebah z blagimi motnjami spomina je tako kot pri osebah z že spremljajočimi motnjami vedenja oz. spremenjenimi dnevnimi aktivnostmi, treba opraviti ustrezne preiskave. Zgodnja prepoznavna motenj spomina je zlasti pomembna zaradi možnih popravljivih vzrokov kot tudi novih možnosti zdravljenja.

Zdravniku so pri obravnavi oseb s spominskimi motnjami v pomoč izdelane smernice, ki olajšajo prepoznavanje motenj višjih živčnih dejavnosti (5,6).

Merila Ameriškega psihiatričnega združenja za prepoznavanje demence (DSM IV)(5):

I. Spoznavne motnje:

- Motnje spomina,
- vsaj ena od naslednjih motenj:

* Prof. Dr. Miro Denišlić, dr.med., Zasebna nevrološka ambulanta, Peričeva 7, 1000 Ljubljana.

- afazija,
- apraksija,
- agnozija,
- motnje izvršilnih dejavnosti.

II. Pomemben upad socialne ali delovne uspešnosti.

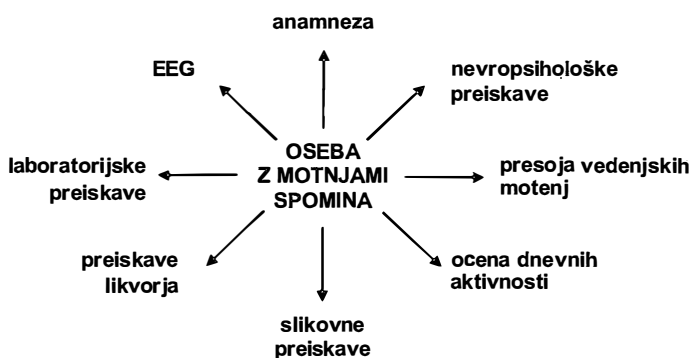
III. Postopen začetek in postopno napredovanje.

IV. Motnje niso posledica delirija, znanih bolezni osrednjega živčevja, zastrupitve, drugih duševnih in sistemskih bolezni.

Obravnavanje bolnika z motnjami spomina je kompleksna (Slika 1). Kajti za simptomi se lahko skrivajo različne bolezni (Tabela 1). Zlasti pozorni moramo biti pri mlajših osebah in osebah s hitro nastalimi motnjami spomina.

Tabela 1. Razvrstitev demenc

Vrsta demence	Vzrok
Demenca kot poglavitni simptom bolezni	Degenerativne, žilno pogojene, prionske in infekcijske bolezni
Demenca kot pomemben simptom bolezni	Huntingtonova bolezen, hidrocefalus, Parkinsonova bolezen
Demenca kot redek simptom pogostih bolezni	Multipla skleroza, poškodbe glave, subduralni hematomi, možganski tumor, zasevki CŽS
Demenca kot simptom redkih bolezni	Različne presnovne bolezni



Slika 1. Obravnavanje bolnika s spominskimi motnjami.

Anamneza

Osnovni pristop k obravnavi osebe z motnjami spomina je skrben pogovor z njim in njegovimi svojci oziroma bližnjimi. Že sam pogovor nas bo pogosto usmeril v nadaljnje ustrezne preiskave.

Naslednji korak k prepoznavanju vzroka motenj spomina je splošni pregled bolnika.

Nevropsihološka preiskava

Nevropsihološka preiskava je izredno pomembna, ker nam omogoča zanesljivejšo opredelitev motenj spomina. Pomembno je, da zdravnik obvlada določene psihološke metode, s katerimi lahko že pred izvidom razširjene nevropsihološke preiskave v določeni stopnji opredeli motnje (6,7). To je zlasti pomembno pri prvem srečanju z osebami z napredovalimi motnjami, ko zdravnik nima na voljo razširjene psihološke obdelave.

Ocena spoznavnih sposobnosti

Za oceno motenj spoznavnih sposobnosti je zdravniku v pomoč pomemben presejalni test tj. **Kratek preiskus spoznavnih sposobnosti (KPSS)** (8). S pomočjo KPSS ocenimo stopnjo demence: **blaga (26-20 točk), zmerno huda (19 – 10 točk) in huda (< 10 točk)**. Pri oceni je pomembno upoštevati spol, starost in stopnjo izobrazbe preiskovanca. Pri upoštevanju predvsem starosti in stopnje izobrazbe je občutljivost KPSS 82 %, specifičnost pa 57 – 90 % (9). Na osnovi ocenjene stopnje demence se odločamo za zdravljenje z antidementivi. Za izboljšanje spoznavnih sposobnosti pri bolnikih z **blago in zmerno hudo stopnjo demence**, torej pri bolnikih, ki pri KPSS dosežejo **10 – 26 točk**, priporočamo zdravljenje z inhibitorji acetilholinesteraze (7). Natančnejšo oceno spoznavnih sposobnosti omogoča lestvica ADAS-kog, ki smo jo v prirejeni obliki izdali tudi pri nas (10).

Ocena dnevnih aktivnosti

Pomembno je oceniti dnevne aktivnosti osebe in njeno samostojnost pri različnih opravilih. Za hitro oceno nam bo v pomoč prirejena **Lestvica štirih dnevnih aktivnosti (11)**.

Laboratorijske preiskave

Laboratorijske preiskave so nujne zaradi izključitve drugih, primarno nedegenerativnih vzrokov demence.

Priporočljive laboratorijske preiskave pri osebah z motnjami spomina:

- sedimentacija in hemogram,
- elektroliti,
- krvni sladkor,
- TSH,

- jetrni in ledvični parametri in
 - določitev vitamina B12.
- preiskave na borelijo,
 - določitev lipidov,
 - lues.

Smiselnost preiskav za izključitev borelioze in sifilisa določa okolje, v katerem živi oseba z motnjami spomina.

Slikovne preiskave

Pri vsaki osebi z znaki demence je treba opraviti eno od slikovnih preiskav. Te preiskave nam omogočajo izključitev tumorske rašče, žariščnih nevroloških bolezni oz. odkritje vzrokov, ki so lahko popravljivi (12).

Priporočljivi slikovni preiskavi:

- računalniška tomografija (CT) brez dodatka kontrastnega sredstva,
- preiskava z magnetno resonanco (MRI).

V določenih ustanovah opravijo tudi SPECT, PET in volumetrično oceno medialnega senčnega režnja.

Preiskave možgansko-hrbtenjačne tekočine-likvorja

Pomembne podatke o stopnji aktivnosti bolezni nam omogoča preiskava likvorja. Zaradi neprijetnosti in strahu pred glavobolom se ledveni (lumbalni) punkciji pri bolnikih z demenco pogosto izogibamo, čeprav je bilo dokazano, da je glavobol pri ledveni punkciji pri bolnikih z demenco redkejši kot pri mladih osebah (13).

Pomembni označevalci v likvorju bolnikov z motnjami spomina so (14):

- celokupna koncentracija beljakovine tau,
- amiloid beta ($A\beta_{1-42}$) in
- fosforilirana beljakovina tau.

Beljakovina tau je povezana z degenerativnim dogajanjem v živčevju.

Amiloid beta ($A\beta_{1-42}$) nastane s cepljenjem amiloidne prekursorske beljakovine. Zmanjšanje količine $A\beta_{1-42}$ v likvorju je verjetno posledica kopičenja amiloida v senilnih lezah živčevja.

Fosforilirana beljakovina tau je pomemben označevalec degenerativnega procesa v živčevju. V nasprotju s celokupno beljakovino je tau specifičen označevalec nastanka pentelj pri Alzheimerjevi bolezni.

Vrednost določanja označevalcev v likvorju je večja ob istočasnem določanju vseh treh navedenih kazalcev (15).

Pri sumu na Creutzfeldt-Jakobovo bolezen je pomembna določitev **beljakovine 14 – 3 – 3** v likvorju, ki pa jo lahko ugotovimo tudi pri nekaterih drugih nenadnih boleznih živčevja – inzultu, virusnem encefalitisu in paraneoplastičnih sindromih (16).

Elektroencefalografska preiskava (EEG)

EEG preiskava je neobvezna. Napravimo je predvsem pri sumu na spongiformno encefalopatijo.

Možgansko biopsijo napravimo le izjemoma.

Genetske preiskave nudijo nove možnosti predvsem zaradi svetovanja bolnikom, toda trenutno niso vključene v sprejetih smernicah (12).

ZAKLJUČEK

Zgodnje prepoznavanje vzrokov motenj spomina je pomembno zaradi novih možnosti zdravljenja in pravočasnega svetovanja bolnikom kot tudi njihovim svojcem.

LITERATURA

1. Jellinger K.: What is new in degenerative dementia disorders. Wien Klin Wochenschr 1999; 111:682-04.
2. Ritchie K, Touchon J.: Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. Lancet 2000; 355:225-8.
3. Small SA, Perera GM, DeLaPaz R et al.: Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. Ann Neurol 1999; 45:466-72.
4. Heil A, Hogg P, Waldemar G.: Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73:390-4.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM IV. Washington: American Psychiatric Association 1994; 133-55.
6. Waldemar G, Dubois B, Emre M et al. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and related disorders. European Journal of Neurology 2000; 7:133-44.
7. Denišlić M.: Zdravljenje Alzheimerjeve bolezni. Zdrav Vestn 2000; 69:107-8.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state for the clinicians. J Psychiatr Res 1975; 12:189-198.
9. Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ et al. The Mini-Mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. Mayo Clin Proc 1996; 71:829-837.

10. Denišlič M, Zalar B, Meh D. Lestvica za očno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo (ADAS-kog). *Med Razgl* 1999; 38:395-422.
11. Denišlič M.: Demenca - vzroki, klinična slika. *Psihogeriatrija. Zbornik prispevkov* 2002; 9-18.
12. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1143-53.
13. Blennov K, Wallin A, Hager O. Low frequency of post-lumbar puncture headache in demented patients. *Acta Neurol Scand* 1993; 88:545-46.
14. Blennov K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2:605-13.
15. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, et al.: Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999; 1555-62.
16. Saiz A, Graus F, Dalmau J et al.: Detection of 14-3-3 brain protein in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Ann Neurol* 1999; 46:774-7.

GALANTAMIN (REMINYL[®])-MEHANIZEM DELOVANJA

*Peter Pregelj**

POVZETEK

Galantamin ima dvojni mehanizem delovanja: zavira katalitično aktivnost encima acetilholinesteraze (AChE) in alosterično modulira nikotinske receptorje za acetilholin (nAChR). Galantamin se veže na AChE reverzibilno in kompetitivno, torej trajno ne inhibira katalitične funkcije AChE kot nekateri organofosfati, ampak tekmuje z drugimi ligandi za vezavno mesto. Dodatno galantamin z alosterično modulacijo nAChR poveča njihovo občutljivost za acetilholin. Ugotovili so, da galantamin zaščiti celice v celični kulturi pred različnimi dejavniki, ki so udeleženi pri propadnju živčnih celic pri poteku Alzheimerjeve bolezni (AB). Galantamin s povečanjem števila določenega podtipa nAChR morda poveča sproščanje živčnih prenašalcev, kot je bilo dokazano za glutamat in gama amino masleno kislino (GABA) v hipokampusu in dopamin v striatumu. Apoptoza je najverjetneje glavni mehanizem propadanja nevronov pri bolnikih z AB. Poleg delovanja na spoznavne sposobnosti z ojačanjem holinergičnega živčnega prenosa, galantamin morda deluje tudi nevroprotektivno med napredovanjem AB.

UVOD

AB je nevrodegenerativna bolezen, ki se kaže s klinično sliko demence. Svetovna populacija, zlasti pa populacija razvitih držav, se hitro stara. Prav starost posameznika je glavni dejavnik tveganja za razvoj AB. Za osebe med 65. in 85. letom starosti se stopnja tveganja za pojavljanje AB podvoji vsakih 5 let. Iz tega sledi, da bi bilo število bolnikov za polovico manjše, če bi pojavljanje bolezni odložili za 5 let. Inhibitorji AChE so registrirani za simptomatsko zdravljenje AB.

Ta zdravila dosežejo določeno izboljšanje klinične slike pri 30 do 40 % bolnikov z blago do zmerno hudo obliko AB. Učinek inhibitorjev AChE je povezan s povečanjem ravni acetilholina v živčnih stikih (9).

HOLINESTERAZE IN NJIHOVI INHIBITORJI

Dale je že na začetku prejšnjega stoletja domneval, da obstaja encim, ki hitro razgrajuje acetilholin (10). Nachmansohn je leta 1939 (24) dokazal, da različna tkiva vretenčarjev, posebno mišice in živci, vsebujejo holinesterazo. Tkiva vretenčarjev vse-

* Asist. dr. Peter Pregelj, dr.med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje. E-naslov: peter.pregelj@psih-klinika.si

bujejo dva tipa holinesteraz, ki se ločita po hitrosti cepitve različnih estrov holina, po kinetiki hidrolize substrata in po občutljivosti za nekatere inhibitorje (7, 35). Med holinesteraze tako sodi butirilholinesteraza (BuChE; E.C. 3.1.1.8), ki hidrolizira butirilholin ali propionilholin hitreje kot acetilholin. Ta encim so poimenovali tudi nespecifična holinesteraza (23). Nahaja se v krvnem serumu kot topen glikoprotein, nastaja pa v jetrih. Njena fiziološka funkcija ni znana.

Druga holinesteraza pa je specifična holinesteraza, ki so jo poimenovali acetilholinesteraza (AChE; E.C. 3.1.1.7), ker hidrolizira acetilholin hitreje kot propionilholin, butirilholin pa zelo počasi. AChE je ena od ključnih funkcionalnih beljakovin v holinergičnih sinapsah, med katerimi so najbolj prečevali motorično ploščico. AChE v perifernih in centralnih holinergičnih sinapsah hidrolizira acetilholin, potem ko se le – ta sprosti iz živčnega končiča. S tem skrajša njegovo delovanje na receptorje, omogoči hitro postsinaptično repolarizacijo in tako prenos impulzov z visoko frekvenco (17). Nadalje je AChE prisotna v nevzdražnih tkivih, kot so eritrociti, ledvica, jetra in placenta (35). Pripisujejo pa ji tudi vrsto neencimskih funkcij (4, 21 za pregled glej v 13), ki so morda pomembne pri patofiziologiji razvoja demence. Acetilholin je morda vpleten tudi v uravnavanje razpoloženja in spanja (16), kar je pomembno tudi pri simptomih, ki so pri bolnikih z AB pridruženi klinični sliki demence.

Različni inhibitorji holinesteraz različno zavrejo delovanje omenjenih encimov. Tako galantamin in donepezil zavirata delovanje AChE, rivastigmin pa dodatno zavre še katalitično aktivnost Bche. Nekateri inhibitorji holinesteraz zavrejo njihovo delovanje ireverzibilno, drugi pa reverzibilno.

HOLINERGIČNI SISTEM IN DEMENCA

V možganih izhajajo holinergični nevroni proti možganski skorji in limbičnemu sistemu iz Meynertovega jedra. Dodatno izhajajo tudi iz retikularne formacije proti možganski skorji, limbičnemu sistemu, hipotalamusu in talamusu. Pri bolnikih z AB so ugotovili specifično degeneracijo holinergičnih nevronov v Meynertovem jedru (16). Prizadetost hipokampusa in holinergične projekcije v hipokampus povezujejo tudi z motnjami spomina pri AB. Pri bolnikih s to boleznijo so ugotovili izgubo holinergičnih nevronov in holinergičnega ožvčenja možganske skorje (27). Znano je, da antiholinergične spojine lahko oslabijo spomin in učenje. Nasprotno pa inhibitorji AChE pri nekaterih bolnikih z AB začasno zavrejo upad spoznavnih sposobnosti, ali te prehodno celo izboljšajo (6). Kljub zaviranju katalitične aktivnosti AChE, pri teh bolnikih vseeno ugotavljajo napredovanje propadanja živčnih celic (2).

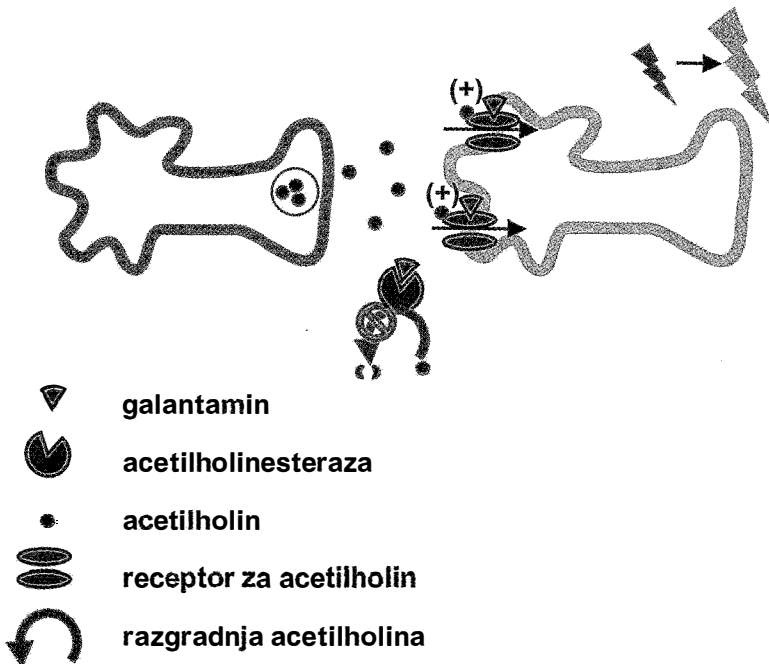
Pomembno vlogo pri zaščiti živčnih celic so pripisali nAChR. Ti receptorji se nahajajo na postsinaptičnih živčnih celicah v holinergičnih sinapsah in so po zgradbi jonski kanalčki sestavljeni iz več podenot. Ena od podenot, imenovana α , nosi vezavno mesto za acetilholin. Glede na to iz katerih podenot so ti receptorji sestavljeni, ločimo več tipov nAChR kot npr. nAChR podtipa $\alpha 7$. Ugotovili so, da agonisti nAChR, kot je

npr. nikotin, delujejo nevroprotektivno (19). Agonisti nAChR povečajo sintezo nevrotrofičnih dejavnikov (3) in zaščitijo živčne celice pred glutamatom (11), pomankanjem trofičnih dejavnikov (44), hipoksijo (34) in strupenimi učinki β -amiloida (42). Agonisti nAChR dodatno izboljšajo spomin in učenje pri poskusnih živalih kot tudi budnost in hitro obdelovanje informacij pri ljudeh (29). V času smrti so pri bolnikih z AB opazili izgubo nAChR, ki korelira z izraženostjo bolezni (43). Nasprotno pa agonisti muskarinskih receptorjev za acetilholin, kot je npr. atropin, nimajo nevroprotektivnih lastnosti (18).

DELOVANJE GALANTAMINA NA ACETILHOLINESTERAZO

Galantamin ima dvojni mehanizem delovanja: zavira katalitično aktivnost encima AChE in alosterično modulira nAChR (30, 22). Galantamin se veže na AChE reverzibilno in kompetitivno, torej ne inhibira trajno katalitične funkcije AChE, kot jo nekateri organofosfati, ampak tekmuje z drugimi ligandi za vezavno mesto. Galantamin z inhibicijo AChE poveča koncentracijo acetilholina v holinergični sinapsi (40), saj zavre razgradnjo acetilholina. Povečanje koncentracije acetilholina v holinergični sinapsi pa poveča aktivacijo postsinaptičnega nevrona (Slika 1).

Slika 1. Mehanizem delovanja galantamina. Galantamin deluje zaviralno na katalitično aktivnost encima acetilholinesteraze, s čimer zavre razgradnjo acetilholina. Alosterično modulira nikotinske receptorje za acetilholin in tako poveča njihovo občutljivost za acetilholin (Poenostavljeno po 30, 22).



DELOVANJE GALANTAMINA NA RECEPTORJE ZA ACETILHOLIN

Galantamin z alosterično modulacijo nAChR poveča njihovo občutljivost za acetilholin (1, 33). Nekompetitivno se veže na vezavno mesto α podenote nAChR, ki se razlikuje od vezavnega mesta za sam acetilholin (33). Tako se na α podenoti nAChR lahko hkrati vežeta acetilholin in galantamin, ki ojača delovanje acetilholina (Slika 1). Ugotovili so, da galantamin povzroči zmerno, a trajno povečanje znotrajcelične koncentracije kalcija (2), ki jo povezujejo z večjim preživetjem celic v kulturi (12). Povečanje znotrajceličnega kalcija z galantaminom je morda povezano z vstopom kalcija skozi nAChR, saj se ob prisotnosti galantamina ti kanalčki odprejo (25).

ZAŠČITA ŽIVČNIH CELIC IN GALANTAMIN

Povečanje števila nAChR podtipa $\alpha 7$ z nikotinom ali drugimi nikotinskimi agonisti povezujejo z nevroprotektivnim delovanjem teh spojin (15). Ugotovili so, da galantamin zaščiti celice v celični kulturi pred različnimi dejavniki, ki so udeleženi pri propadnju živčnih celic pri AB. Galantamin zaščiti celice pred toksičnim delovanjem β -amiloida in tapsigargina, ki povzroča sproščanje kalcija iz endoplazmatskega retikuluma in povzroča programirano celično smrt – apoptozo (2). Izgleda, da je nevroprotektivno delovanje galantamina nepovezano z inhibicijo AChE, saj so ugotovili zaščitno delovanje galantamina v koncentracijah, ki so nižje od tistih, ki povzročajo inhibicijo katalitične aktivnosti AChE (40). Koncentracije galantamina, ki so delovale zaščitno, so bile podobne tistim, ki so bile potrebne za doseganje alosterične modulacije nAChR (30, 2). Nevroprotektivne lastnosti galantamina so dokazali tudi na transgenih živalih. Pri transgenih miših, s pomanjkanjem živčnega rastnega dejavnika in posledično zmanjšano holinergično aktivnostjo, je galantamin povrnil število holinergičnih nevronov v Meynertovem jedru na skoraj normalno vrednost. Na istem modelu so ugotovili, da galantamin prepreči nalaganje apolipoproteina (8). Čeprav je takrin precej močnejši inhibitor AChE, nima nevroprotektivnega delovanja, niti pri celičnih kulturah (2), niti pri transgenih živalih (8). Ti podatki podpirajo hipotezo, da galantamin zaščiti živčne celice z modulacijo nAChR in ne z zmerno inhibicijo AChE (2). Spet z drugimi raziskavami nakazujejo zaščitno delovanje galantamina v razmerah hipoksije preko delovanja na specifične kalcijeve kanalčke in postavljajo v ozadje delovanje na nAChR in AChE (37).

POMEN DVOJNEGA DELOVANJA GALANTAMINA

Večje število nAChR podtipa $\alpha 7$ v hipokampusu, neokorteksu in bazalnih ganglijih (28) in ojačanje spomina s selektivnimi $\alpha 7$ nikotinskimi agonisti (npr. BMXB) (41) nakazuje morebitno vlogo nAChR podtipa $\alpha 7$ pri procesih učenja in pomnjenja. Ugotovili so tudi, da je izguba nAChR povezana s tvorbo senilnih leh in pentelj pri bolnikih z AB v hipokampusu in področjih ob njem (27). Domnevajo tudi, da je pri teh bolnikih

zmanjšanje za kalcij prepustnih nAChR podtipa $\alpha 7$ v entorinalni skorji povezano z motnjami spomina (27). Galantamin s povečanjem števila za kalcij prepustnih nAChR podtipa $\alpha 7$ (2) morda poveča sproščanje živčnih prenašalcev, kot je bilo pokazano za glutamat in GABA-o v hipokampusu (32) in dopamin v striatumu (20). To povečanje sproščanja živčnih prenašalcev lahko razloži ugoden učinek galantamina na pozornost, mišljenje in vedenje bolnikov z AB (39).

Apoptoza je najverjetneje glavni mehanizem propadanja nevronov pri bolnikih z AB (14). Dolgotrajni ugoden učinek galantamina na ohranjanje dnevnih aktivnosti in spoznavnih sposobnosti bolnikov z AB za dobo enega (28, 5), treh ali celo štirih let (36), bi morda lahko nakazoval nevroprotektivni učinek galantamina (2).

ZAKLJUČEK

Izgleda, da galantamin s svojim dvojnimi mehanizmom delovanja na AChE in nAChR ne vpliva le na holinergični živčni sistem ampak, posredno tudi na živčne sisteme z drugimi prenašalci (32, 20). Zanimivi so tudi podatki, ki nakazujejo vlogo galantamina v zaščiti živčnih celic pred različnimi škodljivimi dejavniki, ki sodelujejo v razvoju AB (8, 2). Morebitna zaščita živčnih celic je smiselna le ob zgodnjem odkrivanju in pravočasnem zdravljenju bolnikov z AB. Predklinične raziskave nakazujejo različno stopnjo zaščite živčnih celic z različnimi zdravili za zdravljenje AB (37), vendar pa bodo potrebne dodatne klinične raziskave, ki bodo pojasnile morebiten klinični pomen razlik v stopnji zaščite živčnih celic med posameznimi zdravili.

LITERATURA

1. Albuquerque EX, Pereira EF, Alkondon M, Schrattenholz A, Maelicke A. Nicotinic acetylcholine receptors on hippocampal neurons: distribution on the neuronal surface and modulation of receptor activity. *J Receptor Signal Transduc Res.* 1997;17:243-66.
2. Arias E, Ales E, Gabilan NH, Cano-Abad MF, Villarroya M, Garcia AG, Lopez MG. Galantamine prevents apoptosis induced by b-amiloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacol.* 2003;46:103-14.
3. Bellurado N, Mudo G, Blum M, Fuxe K, Central nicotinic receptors, neurotrophic factor and neuroprotection. *Behavior Brain Res* 2000;113:21-34.
4. Ben Aziz-Aloya, R, Seidman S, Timberg R, Sternfeld M, Zakut H, Soreq H. Expression of a human acetylcholinesterase promoter-reporter construct in developing neuromuscular junctions of *Xenopus* embryos. *Proceedings National Academy Sciences USA.* 1993;90:2471-5.
5. Blesa R, Davidson M, Kurz A, Reichman W, Van Baelen B, Schwalen S. Galantamine provides sustained benefits in patients with "advanced moderate" Alzheimer's disease for at least 12 months. *Demential Geriatric Cognition Disorders* 2003;15:79-87.

6. Bonner LT, Peskind ER. Pharmacologic treatment of dementia. *Medical Clinics of North America*. 2002; 86:657-74.
7. Brzin M, Sketelj J, Klinar B. Cholinesterases. In: Lajtha A, ed. *Handbook of neurochemistry*. 4th ed. New York: Plenum Press; 1983. p. 251-92.
8. Capsoni S, Giannotta S, Cattaneo A. Nerve growth factor and galantamine ameliorate early signs of neurodegeneration in anti-nerve growth factor mice. *Proc National Academy Science USA*. 2002;99:12432-7.
9. Clark CM, Karlawish JH. Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann Intern Med*. 2003;138:400-10.
10. Dale HH. The action of certain esters of choline and their relation to muscarine. *J Pharmacol Exp Therap* 1914;6:247-90.
11. Donnelly-Roberts DL, Xue IC, Arneric SP, Sullivan JP. In vitro neuroprotective properties of the novel cholinergic channels activator (ChCA), ABT-418. *Brain Res* 1996;719:36-44.
12. Franklin JL, Johnson EM jr. Suppression of programmed neuronal death by sustained elevation of cytoplasmic calcium. *Trends Neurosci*. 1992;15:501-8.
13. Grisaru, D, Sternfeld M, Eldor A, Glick D, Soreq H. 1999. Structural roles of acetylcholinesterase variants in biology and pathology. *European J Biochem* 264: 672-86.
14. Jellinger KA, Stadelmann C. Problems of cell death in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Disease*. 2001;3:31-40.
15. Jonnala RR, Buccafusco JJ. Relationship between the increased cell surface alpha/ nicotinic receptor expression and neuroprotection induced by several nicotinic receptor agonists. *J Neurosci Res*. 2001;66:565-72.
16. Kaplan. HI, Sadock BJ. Dementia. In: Kaplan. HI and Sadock BJ, eds. *Synopsis of psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. p. 328-45.
17. Katz, B, Miledi R. The binding of acetylcholine to receptors and its removal from the synaptic cleft. *J of Physiology* 1973;231:549-74.
18. Kihara T, Sawada H, Nakamizo T, Kanki R, Yamashita H, Maelicke A, Shimohama S. Galantamine modulates nicotinic receptor and blocks A α -enhanced glutamate toxicity. *Biochem Biophysical Res Communications* 2004;325:976-82.
19. Kihara T, Shimohama S, Sawada H, Kimura J, Kume T, Kochiyama H, Maeda T, Akaike A. Nicotinic receptor stimulation protects neurons against beta-amyloid toxicity. *Ann Neurol* 1997;42:159-63.
20. Lazarewicz M, Spiros A, Finkel L, Carr R, Geerts H. Understanding the dual mode of action of galantamine using a virtual synaptic cleft. *Eighth International Conference of Alzheimer's Disease and Related Disorders*; 2002, Stockholm, Abst.447.
21. Massoulie, J, Pezzementi L, Bon S, Krejci E, Vallette FM. 1993. Molecular and cellular biology of cholinesterases. *Progress Neurobiol* 41: 31-91.
22. Melicki M, Samochocki M, Jostock R et al. Allosteric sensitization of nicotinic

- receptors by galantamine, a new treatment strategy for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2001;49:279-88.
23. Mendel B, Rudney H. Studies on cholinesterase. Cholinesterase and pseudo-cholinesterase. *Biochem J* 1943;37:59-63.
 24. Nachmansohn D. Cholinesterase dans le systeme neureux central. *Bull Soc Chem Biol* 1939;21:761-96.
 25. Pereira EF, Reinhardt-Maelicke S, Schratzenholz A, Maelicke A, Albuquerque EX. Identification and functional characterization of a new agonist site on nicotinic acetylcholine receptors of cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Therap* 1994;265:1474-91.
 26. Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, Levy R, Latos P, Egger S, Honaver M, Dean A, Griffiths M, McKeith IG. Nucleocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1994;5:747-9.
 27. Perry EK, Morris CM, Court JA, Chenga A, Fairbairn AF, McKeith IG et al. Alterations in nicotine binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neurosci* 1995;64:385-95.
 28. Raskind M, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: a 6-month randomized placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group *Neurology* 2000;54:2261-8
 29. Rusted JM, Newhouse PA, Levin ED. Nicotinic treatment for degenerative and neuropsychiatric disorders such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2000;113:121-9.
 30. Samochocki M, Zerlin M, Jostock R, et al. Galantamine is an allosterically potentiating ligand of the human alpha4/beta2 nAChR. *Acta Neurol Scand Suppl* 2000;176:68-73.
 31. Samochocki M, Zerlin M, Jostock R, Groot-Komelink PJ, Luyten WH, Albuquerque EX, Maelicke A. Galantamine is an allosterically potentiating ligand of the human alpha4/beta2 nAChR. *Acta Neurol Scand* 2000;176(Suppl.):68-73.
 32. Santos MD, Alkondon M, Pereira EF, Aracava Y, Eisenberg HM, Maelicke A et al. The nicotinic allosteric potentiating ligand galantamine facilitates synaptic transmission in the mammalian central nervous system. *Mol Pharmacol* 2002;61:1222-34.
 33. Schratzenholz A, Pereira EF, Roth U, Weber KH, Albuquerque EX, Maelicke A. Agonist response of neuronal nicotinic acetylcholine receptors are potentiated by novel class of allosterically acting ligands. *Mol Pharmacol* 1996;49:1-6.
 34. Shimohama S, Greenwald DL, Shafron DH, Akaika A, Meada T, Kanaeko S, et al. Nicotinic alpha 7 receptors protect against glutamate neurotoxicity and neuronal ischemic damage. *Brain Res*. 1998;779:359-63.
 35. Silver A. The biology of cholinesterase. North-Holland Publishing Corp. Amsterdam 1974.
 36. Sjödin C, Jedenius E, Andreasen N. Four year treatment with galantamine in

- Swedish patients with Alzheimer's disease. Eighth International Conference of Alzheimer's Disease and Related Disorders; 2002, Stockholm, Abst.348.
37. Sobrado M, Roda JM, Lopez MG, Egea J, Garcia AG. Galantamine and memantine produce different degrees of neuroprotection in rat hippocampal slices subjected to oxygen-glucose deprivation. *Neurosci Lett* 2004;365:132-6.
 38. Soto C, Castano E, Frangione B, Inestrosa N. The alpha-helical to beta-strand transition in the amino-terminal fragment of the amyloid beta-peptide modulates amyloid formation. *J Biol Chem* 1995;270:3063-7.
 39. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. The Galantamine USA-10 Study Group. A month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurol* 2000;54:2269-76.
 40. Thomsen T, Kaden B, Fischer JPB, Bickel U, Barz H, Cervos-Navarro J et al. Inhibition of acetylcholinesterase activity in human brain tissue and erythrocytes by galantamine, physostigmine and tacrine. *Europ J Chem Clin Biochem* 1991;29:487-92.
 41. Tomski S, Murphy R. Kinetics of aggregation of synthetic beta-amyloid peptide. *Arch in Biochem and Biophysics*. 1992;294:630-8.
 42. Wang HY, Lee DH, Davis CB, Shank RP. Amyloid peptide Aβ(1-42) binds selectively and with picomolar affinity to alpha-7 nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurochem* 2000;75:1155-61.
 43. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicenter randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ*. 2000;321:1445-9.
 44. Yamashita H, Nakamura S. Nicotine rescues PC12 cells from death induced by nerve growth factor deprivation. *Neurosci Lett* 1996;213:145-7.

USTREZNO ODMERJANJE INHIBITORJEV ACETILHOLINESTERAZE PRI ZDRAVLJENJU ALZHEIMERJEVE BOLEZNI

*Aleš Kogoj**

UVOD

Prvi inhibitor acetilholinesteraze (I-AChE), ki je že več desetletij v klinični uporabi, je galantamin. Sprva je bil registriran le za zdravljenje miastenije gravis, nato pa za zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve bolezni (AB). Prvi I-AChE registriran za zdravljenje AB v 90. letih prejšnjega stoletja, je bil takrin (tetra-hidro-akridin). Že pri takrinu je bilo opazno, da je njegov klinični učinek odvisen od uporabljenega odmerka. Žal so se z večanjem odmerka takrina pogosteje izrazili tudi neželeni učinki. Zlasti hepatotoksičnost (1) je pomembno omejevala uporabo takrina v klinični praksi.

ODVISNOST TERAPEVTSKEGA ODZIVA OD ODMERKA I-ACHE

Za vse I-AChE velja, da je terapevtski odziv odvisen od odmerka in je zato treba težiti k največjim priporočenim odmerkom. Na to kažejo tudi zaključki 12 tedenske raziskave, v katero je bilo vključenih 222 slovenskih bolnikov z blago do zmerno hudo AB, ki so prejeli galantamin. Po pričakovanjih je bilo v skupini, ki je dnevno prejela odmerek 16 mg ali več, opazno večje izboljšanje vrednosti Kratklega preizkusa spoznavnih sposobnosti (KPSS) v primerjavi s skupino, ki je prejela manj kot 16 mg galantamina dnevno. Ocenjeni terapevtski učinek narašča do približno 70 % inhibicije AChE, nato pa se ustali, oziroma pričinja upadati. Tako imenovani obrnjeni U-profil so dokazali v predkliničnih študijah. Klinične študije z visokimi odmerki I-AChE niso izvedljive zaradi pogostih neželenih učinkov. Obrnjeni U-profil terapevtskega učinka je posledica dejstva, da nizke koncentracije acetilholina v možganih selektivno stimulirajo samo postsinaptične M_1 receptorje, medtem ko visoke koncentracije acetilholina lahko aktivirajo tudi presinaptične M_2 receptorje, kar posledično zmanjša sproščanja acetilholina (2). Verjetnost za neželene učinke narašča eksponentialno z naraščanjem deleža inhibicije AChE. Najboljše klinične učinke tako dosežemo pri 40 -70 % inhibiciji Ache (3).

Učinkovit terapevtski odmerek I-Ache

Odmerka donepezila, ki sta se izkazala za učinkovita v kliničnih študijah, sta 5 mg in 10 mg dnevno. V kliničnih študijah so pokazali, da maksimalno klinično učinkovitost galantamina dosežemo pri odmerkih od 16 do 24 mg dnevno, rivastigmina pa pri dnevnem odmerku od 6 do 12 mg.

* Mag. Aleš Kogoj, dr.med., Enota za gerontopsihiatrijo, Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana – Polje.

Individualno prilagajanje terapevtskega odmerka I-AChE

V praksi velik del bolnikov ni deležen priporočenega odmerka I-AChE. Podatki omenjene slovenske raziskave tudi kažejo, da je po 12 tednih zdravljenja, ki že zadoščajo za uvedbo največjega možnega odmerka, prejelo 13 % ($n = 29$) bolnikov subterapevtski odmerek galantamina tj. manjši od 16 mg dnevno (4). Razlogov za manjši odmerek, kot je terapevtski, je veliko. Med njimi so neželeni učinki, nesodelovanje bolnikov oziroma njihovih svojcev pri zdravljenju, omejene možnosti kontrolnih pregledov in drugi. V omenjeni raziskavi pa se je kot pomembno pokazalo tudi dejstvo, da je imela skupina, ki je prejela manjše odmerke galantamina, višje začetne vrednosti KPSS od skupine bolnikov, ki je prejela večje odmerke galantamina. To kaže na izrazito subjektivno predpisovanje galantamina, kar ni v skladu s priporočili. Čeprav nimamo podobnih podatkov za ostale I-AChE pa lahko s precejšnjo mero gotovosti trdimo, da klinična praksa ni bistveno drugačna.

V praksi je večkrat treba prilagajati odmerek I-AChE. Najpogostejšo omejitev največjim odmerkom I-AChE predstavljajo neželeni učinki. Pričakovani neželeni učinki so pri vseh I-AChE zelo podobni. Običajno so prehodni in zato večinoma ne zahtevajo prekinitve zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki so: slabost, bruhanje, diareja, vrtoglavica, astenija, utrujenost, vznemirjenost in mišični krči (5).

Previdnost pri predpisovanju I-AChE je potrebna pri aktivnih gastrointestinalnih boleznih, pri peptičnem ulkusu ali pri bolnikih, ki prejema nesteroidne antirevmatike, pri astmi in obstruktivni pljučni bolezni, pri sindromu bolnega sinusa oz. supraventrikularnega bloka, pri konvulzijah ter pri uporabi sukcinilholina. Kadar zaradi neželenih učinkov ne dosežemo priporočljivega terapevtskega odmerka, tudi ni možnosti zadovoljivega učinka. Zato je vredno poskusiti z nekoliko počasnejšim in stopenjskim dvigom odmerka (npr. nekaj dni z večjim večernim odmerkom). V kolikor tudi to ne zadošča, da se izognemo neželenim učinkom, pa je potrebno razmisliti o zamenjavi I-AChE. Ne glede na to, da imajo vsi I-AChE podobne neželene učinke, pa je v njihovem delovanju vendarle toliko razlik, da se takšni ne ponovijo nujno po zamenjavi I-AChE. Zamenjava I-AChE je smiselna, tudi kadar ni zadostnega učinka.

Povečanje odmerka I-AChE preko priporočene vrednosti zaradi obrnjenega U-profila terapevtskega učinka praviloma ni smiselno. Zaradi pogostih neželenih učinkov pa pogosto to niti ni mogoče. Izjemoma bi lahko nekoliko povečali odmerek I-AChE pri bolnikih z zelo veliko telesno težo. Tudi sicer je prilagajanje odmerka potrebno glede na telesno težo. Odmerek za 45 kilogramsko bolnico je vsekakor manjši kot za 70 kilogramskega bolnika. Nasprotno pa odmerek ni odvisen od stadija bolezni, zato težimo k največjim priporočenim odmerkom.

Na končni odmerek I-AChE lahko vpliva tudi presnovna pot. Donepezil se metabolizira preko encimskih sistemov CYP3A4 in CYP2D6. Pri kompenzirani jetrni cirozi je opazen 38 % porast največje koncentracije (C_{max}) in 25 % porast razpolovnega časa ($t_{1/2}$) donepezila. Pri bolnikih z ledvično odpovedjo ni bilo pomembnih sprememb metabolizma (6). Pri bolnikih z ledvično ali blago do zmerno jetrno okvaro lahko sledimo običajni shemi odmerjanja (7).

Tudi galantamin se metabolizira preko encimskih sistemov CYP3A4 in CYP2D6. Podobno kot pri donepezilu se pri bolnikih z zmerno jetmo odpovedjo povečata za 30 % C_{max} in $t_{1/2}$. Pri bolnikih s klirensom kreatinina > 9 ml/min ni bilo pomembnih sprememb metabolizma (8). Pri blagi jetrni okvari ni potrebno prilagajati odmerkov. Pri zmerni okvari jeter so lahko plazemske koncentracije galantamina višje, zato odmerjanje začnemo s 4 mg enkrat dnevno, vsaj en teden ter nadaljujemo kot običajno s 2 x 4 mg dnevno en mesec do največ 2 x 8 mg dnevno. Pri hudi jetmi okvari je uporaba kontraindicirana. Pri bolnikih z očistkom kreatinina več kot 0,15 ml/s odmerkov ni treba prilagati, pri hujši okvari ledvic pa je uporaba kontraindicirana (7).

Močni zaviralci CYP2D6 (paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin, kinidin) ali CYP3A4 (ketokonazol, itrokonazol, eritromicin) lahko povečajo biološko uporabnost galantamina ali donepezila do 40 %. Zato se pri bolnikih, ki istočasno jemljejo močne zaviralce lahko pokaže več neželenih učinkov, zlasti slabost in bruhanje.

Rivastigmin metabolizira holinesterazi (acetil- in butiril-holinesterazo). Ob hrani se zmanjša C_{max} za 30 %, prav toliko pa poraste površina pod krivuljo koncentracije (AUC) (9), zato je priporočljivo jemanje zdravila s hranjo. Pri bolnikih z ledvično ali blago do zmerno jetmo okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri povečevanju odmerka moramo spremljati individualno prenosljivost rivastigmina (7).

ZAKLJUČEK

Za optimalno izboljšanje spoznavnih sposobnosti pri bolnikih z demenco je nujna optimalno urejena terapija, kar vključuje tako zdravila za telesne bolezni, kot antidementive in zdravila za lajšanje vedenjskih in psihičnih sprememb. Izogibati se moramo kombinacijam z zdravili, ki delujejo antiholinergično (antiholinergiki, nekateri antipsihotiki in nekateri antidepresivi). Individualni režim odmerjanja I-AChE zagotavlja optimalni učinek z največjo verjetnostjo za izboljšanje spoznavnih sposobnosti in minimalno verjetnostjo za pojavnost neželenih učinkov.

LITERATURA

1. Jones RW. Drug treatment in dementia. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000: 37-116.
2. Imbimbo BP. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, CNS Drugs 2001; 15(5): 375-390.
3. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. Clin Pharmacokinet 2002; 41(10): 719-39.
4. Kogoj A, Denisliè MS, Ambrožič D, Hren R. The final dose of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease is in a naturalistic environment influenced by physicians' subjective evaluation of patients' status. Eur J Neurol 2005; 12(Suppl 2): 190-1.

5. Weinstock M. Selectivity of cholinesterase inhibition. Clinical implications for the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1999; 12(4): 307-323.
6. Bryson HM, Benfield P. Donepezil. *Drugs & Aging* 1997; 10(3): 234-9.
7. Rebolj K. Psihiatrični vademekum. Begunje: Psihiatrična bolnišnica; 2002.
8. Scott LJ, Goa KL. Galantamine. *Drugs* 2000; 60(5): 1095-122.
9. Spencer CM, Noble S. Rivastigmine. *Drugs & Aging* 1998; 13(5): 391-411.

IZKUŠNJE Z GALANTAMINOM (REMINYL®) V REDNI KLINIČNI PRAKSI

PRVI BOLNIK

ANAMNEZA

Sedemdesetletna upokojena profesorica glasbe se je leta 1993 prvič oglasila v psihiatričnem dispanzerju. Tožila je zaradi »tresenja desnice«, nemira, občasnih napadov tesnobe in epizod »spremenljivega« razpoloženja. Družinski prijatelj, zdravnik ortoped, ji je zaradi suma na Parkinsonovo bolezen predpisal biperiden, ki ga kljub priporočilu ambulantne psihiatrinje ni želela opustiti. Iz ambulantnega kartona povzemam takratno terapijo: biperiden 2 mg zjutraj, ergoloidijev mesilat 2 x 1,5 mg/dan, nicergolin 2 x 10 mg/dan. Po smrti sestre 1994, s katero je po smrti moža vrsto let živela v skupnem gospodinjstvu, je postala vse bolj pozabljiva, zmedena, z vse pogostejšimi napadi tesnobe, ki se je obdobjo stopnjevala do panike, češ da ji primanjkuje »sape«, da jo bo enostavno zadušilo. Lečeča psihiatrinja ji je uvedla bromazepam 2 – 3 x 1,5 mg/dan. Zdravilo je začela uživati nekontrolirano, mimo dogovora. Pol leta po smrti sestre je bila zaradi akutno nastale zmedenosti sprejeta v Psihiatrično bolnišnico, kjer so ji ukinili zdravljenje z biperidonom in bromazepamom. Med zdravljenjem je v klinični sliki izstopala miselna upočasnjenost s formalnimi motnjami mišljenja in močno izraženimi spominskimi motnjami. Pri podajanju anamnestičnih podatkov se je močno zapletala, miselne vrzeli je zapolnjevala z miselnimi mašili, skratka, posluževala se je konfabulacij. Izrazito je imela prizadet spomin za novejše dogodke.

Po enomesečni hospitalizaciji, se je gospa presenetljivo miselno uredila in se vrnila v domače okolje, z odpustno diagnozo: *Akutno nastala zmedenost v sklopu demence in terapijo*: nicergolin 2 x 10 mg/dan in ergoloidijev mesilat 2 x 1,5 mg/dan. Skrb zanjo je prevzel sin. Gospa je vsakršno nastanitev v socialno ustanovo kategorično odklonila in ob zunanjih pritiskih ureditve njenega socialnega položaja postala nanašalna, sumničava, s disforičnim razpoloženjem. Sin jo je dnevno obiskoval, diskretno nadzoroval jemanje zdravil ter ji uredil oskrbo s hrano iz Centra za socialno delo.

Pozimi leta 1996 si je zlomila roko in ponovno postala nebogljen, pasivna, nezainteresirana in je pričakovala pomoč zgolj s strani okolice. Šele rojstvo vnuka jo je ponovno postavilo na »lastne noge«. Sledila so obdobja (od 1997 do 2003) disforičnega razpoloženja s paranoidnimi, nanašalnimi idejami. Gospa je postala konfliktna in obtoževalna predvsem do sina.

Julija 2003 je bila zaradi napada vrtoglavice z ataktično hojo pregledana na nevrološki kliniki. Dežurna nevrologinja je ugotavljala vestibularni sindrom in cerebelarni tremor. Svetovala je CT glave. Na slikah so bili razširjeni ventrikli, ki so bili simetrični, obenem z razširjenimi subarahnoidalnimi prostori in z razširjeno cisterno na bazi možganov. Znakov ekspanzivne lezije niso ugotovili. V zadnji možganski kotanji je bila vidna atrofi-

ja malih možganov. Pontocerebelarna koda sta bila primerna. (Dg: *Atrofija velikih in malih možganov*). Nevrologinja ji je uvedla betahistin 3 x 8 mg/dan.

Kmalu po pregledu na nevrološki kliniki je gospa padla in si zlomila kolk. Bila je hospitalizirana v Kliničnem centru, kjer so frakturo sanirali z osteosintetičnim materialom. Nadaljnja rehabilitacija je potekala v Dolenjskih Toplicah in mesec dni v Domu starejših občanov, kjer je pričela s hojo s pomočjo bergel.

Po vrnitvi v domače okolje je postala vse bolj »zgubljena«. Prve dni se je le s težavo znašla v njej prej znanem domačem okolju. Postajala je vse bolj pozabljiva. Za sicer formalno urejeno verbalno komunikacijo, so se pojavljali vse večji spominski deficiti, predvsem kratko-ročnega spomina, ki jih je mašila s konfabulacijami. Bila je disforičnega razpoloženja.

DIAGNOSTIKA

Opravljeni osnovni laboratorijski izvidi: hemogram, TSH, folna kislina, B12, so bili v mejah normale. V somatskem statusu ni bilo odstopanja od normale. CT glave je pokazal razširjene ventrikle, ki so bili simetrični, razširjene subarahnoidalne prostore z razširjeno cisterno na bazi možganov.

Na kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti (KPSS) je bila časovno dezorientirana (datum, mesec), imela je težave pri pozornosti in računanju, preklicu odloženega spomina ter pri prerisovanju. Dosegla je 25/30 točk.

ZDRAVLJENJE

V mesecu oktobru 2003 smo gospe uvedli Reminyl 2 x 4 mg dnevno. Kontrolo jemanja zdravil je prevzel sin. V mesecu novembru smo odmerek Reminyla dvignili na 2 x 8 mg dnevno.

OCENA ZDRAVLJENJA

Po treh mesecih zdravljenja z Reminylom je gospa dosegla na KPSS 26/30 točk. Težave pri reševanju testa so ostale na področju priklica odloženega spomina in računanju. Obdobno je tožila za nespečnostjo. Disforično razpoloženje oz. paranoidne sumničave ideje so se stišale. Ponovno je prevzela skrb za gospodinjstvo in si sama pripravljala dnevne obroke hrane. Pričela je z branjem najrazličnejših revij in knjig. Odmerek Reminyla smo dvignili na 2 x 12 mg dnevno.

Po šestih mesecih zdravljenja z Reminylom gospa ni imela večjih težav. Obdobno je navajala napade vrtoglavice, ki so trajali po nekaj ur. Na KPSS je dosegla 26/30. Težave je imela še vedno pri priklicu odloženega spomina in računanju. Gospa poleg Reminyla 2 x 12 mg/dan jemlje še betahistin 3 x 8 mg/dan, nicergolin 2 x 10 mg/dan ter zolpidem 5 mg v primeru nespečnosti.

Po dveh letih jemanja Reminyla, sedaj 84 letna gospa še vedno prebiva v lastnem stanovanju. Zanj skrbi sin in njegova družina. Sodeluje pri pospravljanju stanovanja, dnevne obroke hrane si pripravlja sama. Žunanje dogodke spremlja preko časopisa in televizije. Zaradi obdobjih napadov vrtoglavice se večino zadržuje doma, ob spremstvu pa se odpravi na krajše sprehode in izlete.

Patricija Logar, dr. med.,
Psihtrična bolnišnica Idrija,
Pot Sv. Antona 49, 5280 Idrija.

DRUGI BOLNIK

ANAMNEZA

Enainosemdesetletni gospod, po poklicu inženir, intelektualec, poročen, ima enega otroka, je v preteklosti prebolel več različnih bolezni. Od 1998 leta ima težave s povečano prostato, zato jemlje finasterid in redno hodi na kontrole k urologu. Pred približno petimi leti so pri gospodu ugotovili hipofunkcijo ščitnice. Tireolog mu je predpisal ustrezna zdravila (levotiroksinat), ki jih redno jemlje. Pred petimi leti je bil tudi operiran zaradi meningeoma malih možganov. Pred dvema letoma je prebolel meningitis. Gospodu dvakrat letno naredijo EEG, ki je vedno v mejah normale.

Približno dvajset let se zdravi zaradi ponavljajoče se depresivne motnje. Depresivna motnja se je pojavljala enkrat letno, zadnja leta pa se pojavlja vsaj dvakrat na leto. Zdravil se je s številnimi antidepresivi, med drugim iz skupin SSRI, TCA in RIMA. Zadnje leto se zdravi z antidepresivi iz skupin NASSA in SNRI.

V obdobjih, ko je bil izraziteje depresiven je imel težave s povišanim krvnim pritiskom. Krvni pritisk je pri gospodu nihal od povišanega 160-170/110-120 mm Hg do normalnega 110-130/ 70-85 mm Hg. V obdobjih eutimije je imel krvni pritisk večinoma v mejah normale. Takrat je pogosto prekinil zdravljenje z antihipertenzivi (enalapril). V zadnjih letih so gospodu velikokrat posneli EKG, ki je pred tremi leti pokazal lateralno ishemijsko. Marca lani pa so na podlagi posnetka EKG ugotavljali možno anteroseptalno brazgotino. Oktoberski posnetek istega leta pa je bil ponovno v mejah normale.

V obdobjih depresivnih motenj je gospod opazal, da ima tudi spominske motnje (miselna upočasnjenost), ki so v obdobjih eutimije izginile. Od leta 2000 dalje pa ima gospod ves čas težave s spominom. Psihiater mu je predpisal zdravljenje z donepezilom, najprej s 5 mg dnevno, kasneje mu je zvišal odmerek na 10 mg dnevno. Kljub zdravljenju je gospod leta 2004 postajal vse bolj pozabljiv. Navajal je predvsem težave s kratkoročnim spominom. Gospod ni bil več zmožen reševati kompleksnejših proble-

mov. Imel je težave pri računanju. V neznanih situacijah se je pogosto zmedel. Lečega psihiatra je pogosto spraševal, če postaja dementen.

DIAGNOSTIKA

Laboratorijski izvidi krvi so bili v mejah normale, vključno s ščitničnimi hormoni.

Na kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti (KPSS) je bil časovno dezorientiran (datum, mesec), imel je težave pri priklicu večkrat ponovljenih besed. Precejšnje težave mu je povzročalo računanje, pravtako ni bil sposoben prerisati lika oz. kasneje ugotoviti, kje je naredil napako. Dosegel je 25/30 točk.

Na testu ure je imel izazite težave pri določitvi časa z urnima kazalcema.

ZDRAVLJENJE

Terapijo z donepezilom 10 mg dnevno smo ukinili in uvedli zdravljenje z Reminylom 2 x 4 mg dnevno. Po mesecu zdravljenja smo zvišali odmerek Reminyla na 2 x 8 mg dnevno. Gospod še vedno jemlje nevedeni terapevtski odmerek.

OCENA ZDRAVLJENJA

Po treh mesecih zdravljenja z Reminylom je gospod na KPSS dosegel 26/30 točk. Težave pri reševanju testa so ostale predvsem na področju prerisovanja lika. Pri testu ure ima še vedno težave pri določitvi časa z urnimi kazalci. Gospod je bil mnenja, da sedaj lahko razmišlja in rešuje probleme. Potoži, da ima težke noge, kar pa težko opredelimo kot neželeni učinek zdravljenja z Reminylom.

Po šestih mesecih zdravljenja z Reminylom gospod še izboljša rezultat testa KPSS. Doseže 27/30 točk in je mnenja, da je spominsko popolnoma ohranjen. Težave ostajajo pri prerisovanju lika in testu ure.

Po skoraj dveh letih zdravljenja z Reminylom je gospod z zdravilom precej zadovoljen. Zaveda se težav s spominom in nas pogosto sprašuje, kako je z »njegovim Alzheimerjem«.

Pri 81 letnem bolniku intelektualcu, ki kaže 2 leti simptome začetne demence, smo z zamenjavo donepezila z Reminylom dosegli opazno izboljšanje. Po dveh letih zdravljenja ugotavljamo, da ni prišlo do poslabšanja bolezni. Spominske motnje se ne slabšajo, tako da gospod lahko funkcionira na zadovoljivi ravni. Zato zdravljenje z Reminylom lahko ocenimo kot precej uspešno.

Prim. Dragan Terzič, dr. med.,
Psihiatrična klinika,
Studenec 48, 1260 Ljubljana – Polje.

Demenca s prisotnimi dejavniki tveganja za razvoj možgansko-žilne bolezni

UVOD

Alzheimerjeva bolezen (AB) in vaskularna demenca (VaD) si delita številne dejavnike tveganja kot sta npr. arterijska hipertenzija in starost. Diagnostika je zlasti otežena, ko pri bolniku ugotavljamo demenco ob prisotnih dejavnikih tveganja za razvoj možgansko-žilne bolezni (MŽB).

ANAMNEZA

Devedesetletna tekstilna delavka v otroštvu in mladosti ni imela resnejših zdravstvenih težav. Pred 10 leti so pri pacientki ugotovili kombinirano hiperlipoproteinemijo in priporočali dieto. Ugotavljali so tudi povišane vrednosti krvnega pritiska in ji uvedli antihipertenziv. Kljub predpisani dieti se vrednosti v lipidogramu niso povrnile proti normalnim vrednostim. Pred štirimi leti so tako ugotavljali povišane vrednosti holesterola v serumu (7,87 mmol/l; orientacijske vrednosti 4 – 5,7 mmol/l) ter povišane vrednosti lipoproteinov nizke gostote (LDL) v serumu (5,84 mmol/l; orientacijske vrednosti 2,0 – 3,9 mmol/l). Uvedli so ji statin (simvastatin). Zaradi nihanja krvnega pritiska (od 120/70 do 180/90 mmHg) so ji večkrat zamenjali antihipertenzive. Pred dvema letoma jo je pregledal angiolog zaradi razjede na goleni. Pri pregledu ni opazal pomembnejših motenj arterijske prekrvavitve spodnjih okončin in ugotovil, da ne gre za ishemično razjedo. Ugotovil je prisotne dejavnike tveganja za razvoj žilne bolezni (hipertenzija, hiperlipidemija). Pred enim letom so pri gospe ugotovili skvamozni karcinom *in situ* na čelu. Pred dvema letoma pa se je gospa zdravila pri okulistu zaradi težav z glaukomom. Kontrolne vrednosti serumskega holesterola so bile v mejah normalnih vrednosti (4,09 mmol/l).

Gospa je prvič poiskala pomoč zaradi psihičnih težav pred 16 leti. Ugotovili so »depresivno reakcijo« in ji predpisali trazodon 3 x 50 mg/dan. Pred dvema letoma se je gospa prvič oglasila pri psihiatru zaradi težav s spominom in težav s spanjem. Sama je povedala, da vse pozabi. Za nazaj je sicer potrdila samomorilne misli, ob pregledu pa jih ni navajala. Čustveno je bila razgibana in v pogovoru ni bilo ugotoviti produktivne psihopatološke simptomatike. V anamnezi ni imela možganske kapi. Ker gospa ni mogla več skrbeti sama zase, smo jo namestili v Dom starejših občanov.

DIAGNOSTIKA

TSH je bil v mejah normalnih vrednosti (1,686 mIE/l; referenčna vrednost 0,32 – 3,73 mIE/l). V okvirnem nevrološkem in internističnem statusu ni bilo posebnosti. Na kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti (KPSS) je zbrala 22/30 točk.

ZDRAVLJENJE

Gospe smo uvedli Reminyl 2 x 4 mg/dan, nato pa smo ji v dveh mesecih zvišali odmerke do 2 x 12 mg/dan. Slednji odmerek gospa še prejema. Zaradi nespečnosti je

gospa prejemale različna zdravila (heminevrin, lorazepam, zolpidem, risperidon in maprotilin). Nespečnost se ji je delno zmanjšala po uvedbi mianserina 30 mg zvečer. Prejema tudi inhibitor encima angiotenzin konvertaze. Vrednosti krvnega pritiska se ji gibljejo okrog 140/70 mmHg.

OCENA ZDRAVLJENJA

Po dveh letih zdravljenja z Reminylom se kognitivne funkcije niso bistveno spreminjale. Ostale so ves čas zdravljenja stabilne (KPSS 21/30 točk). Gospa je brez pomembnih neželenih učinkov.

RAZPRAVA

Eden glavnih simptomov demence je upad spoznavnih sposobnosti, ki ga ne glede na vzrok posamezne vrste demence povzročijo motnje v prenosu dražljajev med živčnimi celicami oz. propadanje povezav med celicami v možganih. Pri različnih vrstah demence so ugotovili upad spoznavnih sposobnosti v povezavi z zmanjšanjem prenosa dražljajev preko nikotinskih holinergičnih sinaps v možganih in v povezavi z zmanjšanjem števila nikotinskih receptorjev (1). V različnih raziskavah poročajo o ugodnem učinku inhibitorjev acetilholinesteraze na spoznavne sposobnosti pri bolnikih z AB ob dejavnih tveganja za razvoj MŽB (1, 2, 3). Pri opisani bolnici se spoznavne sposobnosti, glede na začetno stanje, po uvedbi galantamina niso bistveno izboljšale. Ostale pa so stabilne v obdobju dveh let brez pomembnih stranskih učinkov. Slikovne diagnostične metode, ki pri bolnici niso bile opravljene, so sicer potrebne za opredelitev vrste demence, so pa zaradi svoje dostopnosti omejene.

Asist. dr. Peter pregelj, dr. med.,
Psihiatrična klinika,
Studenc 48, 1260 Ljubljana-Polje,
E-naslov: peter.pregelj@psih-klinika.si.

LITERATURA

1. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S et. al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-90.
2. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000; 7:159-69.
3. Mendez MF, Younesi FL, Perryman KM, Use of donepezil for vascular dementia preliminary clinical experience. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 268-70.

Iz Creda Johnson & Johnson, 1943:

“Menimo, da smo najprej odgovorni zdravnikom, sestram in bolnikom, materam in očetom ter vsem drugim, ki uporabljajo naše izdelke in storitve.

Ko poskušamo zadostiti njihovim potrebam, mora biti zelo kakovostno vse, kar naredimo ...”

odgovorni ljudem

*Sledimo poslanstvu Creda
in z inovativnimi zdravili
ustvarjamo boljšo prihodnost.*



JANSSEN-CILAG
farmaceutski del *Johnson & Johnson* d.o.o.