

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Alzheimer's disease: etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment

Justina Ragauskaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania*

*Kaunas, Lietuva*

### Abstract

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia worldwide, with the prevalence continuing to grow due to the aging of world population. This neurodegenerative disease process is characterized by two distinct pathologies: the deposition of  $\beta$ -amyloid as a neuritic plaque and the accumulation of hyperphosphorylated Tau protein as a neurofibrillary tangle in the cell. Symptoms of AD begin with mild memory disorders that progress to dementia over time. Despite centuries of progress in research and modern methods of brain imaging, it is still difficult to distinguish AD from many other neuropathologies causing dementia. Diagnosis of AD includes clinical examination of the patient, examination of biomarkers in cerebrospinal fluid and imaging. There is currently a lack of effective treatment to prevent and slow down the progression of AD. Many treatments strategies have been introduced in recent decades, while treatment is now focused on symptomatic therapy. Ongoing research to find disease-modifying drugs is being actively pursued. In this article, we will discuss AD risk factors, pathogenesis, clinical symptoms, diagnostic options, and treatment.

**Key words:** Alzheimer's disease, A $\beta$  protein, biomarkers, treatment.

# Alzheimerio liga: etiologija, patogenezė, diagnostika, gydymas

Justina Ragauskaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,

Kaunas, Lietuva

## Santrauka

Alzheimerio liga yra labiausiai paplitusi demencijos priežastis visame pasaulyje, o paplitimas iš dalies auga dėl senėjančios pasaulio populiacijos. Šiam neurodegeneraciniam ligos procesui būdingos dvi skiriamosios patologijos:  $\beta$ -amiloido, kaip neuritinių plokštelių nusėdimas ir hiperfosforilinto Tau baltymo, kaip neurofibrilinių raizginių kaupimasis ląstelėje. AL simptomai prasideda nuo lengvų atminties sutrikimų, kurie laikui bėgant progresuoja iki demencijos. Nepaisant šimtmečio tyrimų pažangos ir šiuolaikinių smegenų vaizdavimo metodų, vis dar sunku atskirti AL nuo daugelio kitų demenciją sukeliančių neuropatologijų. AL diagnostika apima paciento klinikinį ištyrimą, biologinių žymenų tyrimą smegenų skystyje ir vaizdinius tyrimus. Šiuo metu trūksta veiksmingo gydymo, kuris užkirstų kelią AL progresavimui ir jį sulėtintų. Per pastaruosius dešimtmečius buvo pristatyta daug gydymo strategijų, tačiau šiuo metu gydymas nukreiptas į simptominę terapiją. Aktyviai tęsiami vykdomi tyrimai, kuriais siekiama rasti ligą modifikuojančius vaistus. Šiame straipsnyje aptarsime AL rizikos veiksnius, patogenezę, klinikinius simptomus, diagnostikos galimybes ir gydymą.

**Raktiniai žodžiai:** Alzheimerio liga, A $\beta$  blatymas, biologiniai žymenys, gydymas.

## Įvadas

Alzheimerio liga (AL) įvardijama kaip viena dažniausių demencijos priežasčių [1]. Visame pasaulyje serga daugiau nei 10% vyresnių nei 65 metų žmonių [2]. Tai liga, kuri atima žmonių nepriklausomybę ir yra penkta pagrindinė mirties priežastis [3]. Paprastai ligos simptomai prasideda nuo lengvų atminties sutrikimų. Tačiau pacientams gali pasireikšti ir kiti simptomai, kadangi gali būti pažeidžiamos įvairios kognityvinės sritys [4]. Gyventojų tyrimai rodo, kad neuropsichiatrinų simptomų dažnis yra daug didesnis žmonėms, sergantiems AL ir lengvais kognityviniais sutrikimais, nei bendroje populiacijoje [5]. Ligai progresuojant, kliesdėsiai, haliucinacijos ir agresija tampa vis dažnesni, tuo tarpu apatija yra nuolatinis ir dažniausias neuropsichiatrinis simptomas per visus AL ligos etapus [6]. Nepaisant šimtmečio tyrimų pažangos ir šiuolaikinių smegenų vaizdavimo metodų, vis dar sunku atskirti AL nuo daugelio kitų demenciją sukeliančių neuropatologijų [7]. Šiame straipsnyje aptarsime Alzheimerio ligos etiologiją, patogenezę, kliniką, diagnostiką ir gydymą.

## Etiologija

Modifikuojami AL rizikos veiksniai dažniausiai yra susiję su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais (diabetu, hipertenzija ir nutukimu) arba gyvenimo būdo įpročiais (rūkymu, fiziniu aktyvumu, dieta, protine ir socialine veikla). Daroma prielaida, kad diabetas galėtų padidinti riziką, tiesiogiai paveikdamas amiloido-beta (A $\beta$ ) kaupimąsi smegenyse, nes hiperinsulinemija sutrikdo smegenų A $\beta$  klirensą konkuruodama dėl insulino skaidančio fermento [8]. Nors ryšys tarp aukšto kraujospūdžio ir AL rizikos yra sudėtingas ir susijęs su amžiumi, duomenys rodo, kad hipertenzija yra susijusi su 50% padidėjusia AL ir demencijos rizika vėlesniame amžiuje. Padidėjęs kraujospūdis gali padidinti ligos riziką, nes sumažėja kraujo - smegenų barjero kraujagyslių vientisumas, dėl ko baltymai ekstravazuojami į smegenų audinį, o tai gali sukelti ląstelių

pažeidimą, apoptozę ir A $\beta$  kaupimosi padidėjimą [9]. Nagrinėjant su gyvenimo būdu susijusius veiksnius, ryšys tarp rūkymo ir AL rizikos vis dar nėra aiškus. Nors santykinė rizika susirgti yra palyginti maža, manoma, kad beveik 14% AL atvejų gali būti siejami su rūkymu dėl didelio jo paplitimo. Rūkymas gali padidinti AL riziką keliais mechanizmais, dažniausiai susijusiais su oksidaciniu stresu ir uždegiminiu atsaku [10]. Epidemiologiniai tyrimai parodė, kad fizinis aktyvumas turi teigiamą poveikį smegenų veiklai, o tai galima paaiškinti įvairiais mechanizmais, įskaitant smegenų kraujotakos skatinimą, neurogenezės stimuliavimą, uždegiminių procesų slopinimą ar net amiloido sancaupų formavimosi greičio mažinimą [11]. Įrodyta, kad pažintinė, socialinė ir intelektualinė veikla kartu su aukštesniu išsilavinimu ir profesiniu pasiekimu mažina kognityvinio nuosmukio ir demencijos riziką [12].

Kiti svarbūs rizikos veiksniai – nemodifikuojami. Pasak Ballardo ir kitų (2011) [13] apie 70% AL išsivystymo rizikos galima priskirti genetikai. Ankstyvoji AL dažniausiai pasireiškia dėl APP, PSEN1 ir PSEN2 genų (atitinkamai amiloido pirmtako baltymų, presenilino 1 ir presenilino 2 genų) mutacijų, tuo tarpu vėlyvos AL formos daugiausia susiję su APOE geno (apolipoproteino E geno) polimorfizmu [14]. Rasta daugiau nei 30 dominuojančių mutacijų APP gene (esančiame 21q21 chromosomoje), kurios susijusios su maždaug 15% ankstyvos autosominės dominantinės AL atvejų. PSEN1 geno mutacijos (esančios 14q24.3 chromosomoje) yra susijusios su 80% ankstyva AL, tuo tarpu 5% atvejų – PSEN2 geno mutacijos (esančios 1q31-q42 chromosomoje) [15].

## Alzheimerio ligos patogenezė

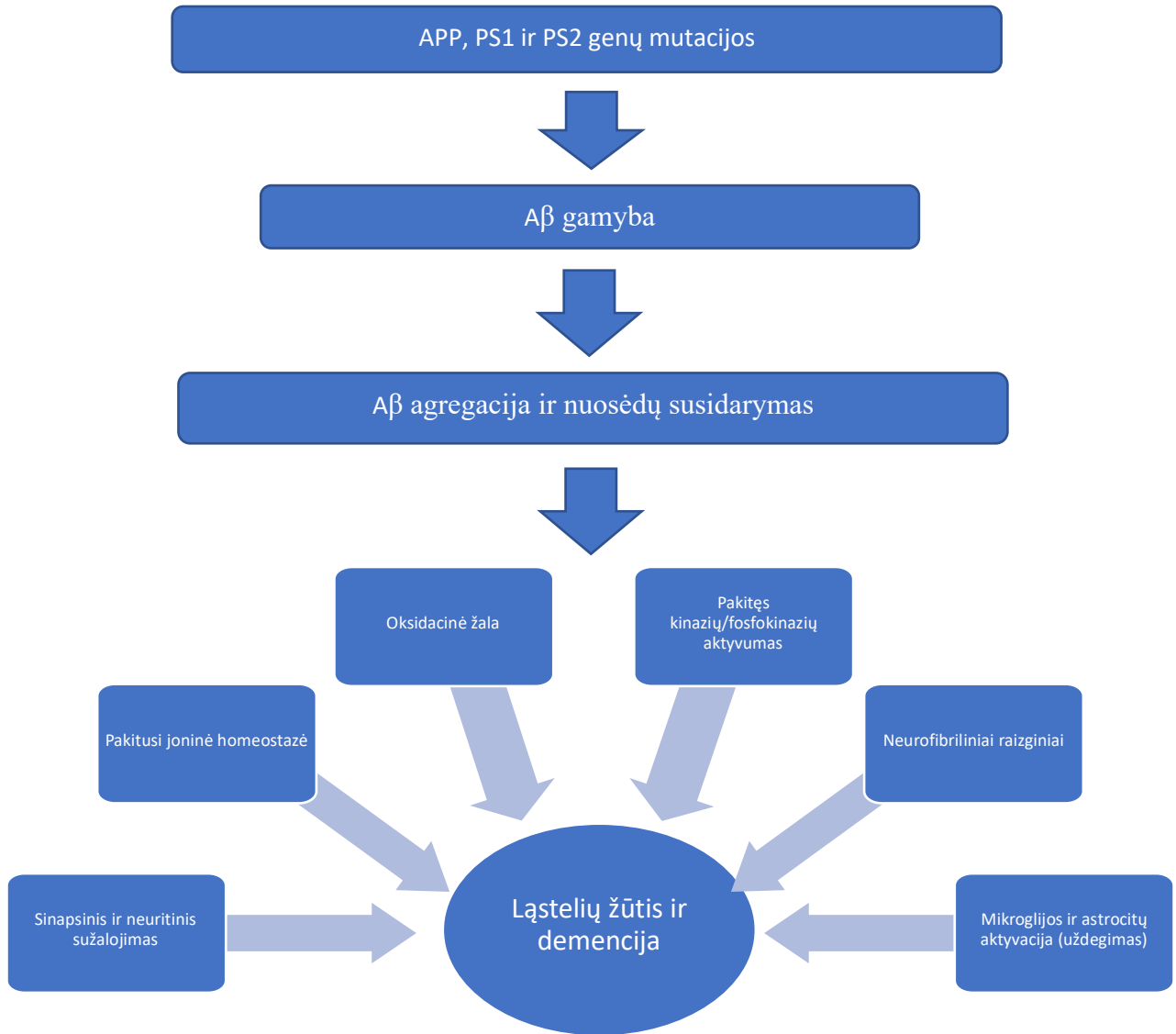
Pagrindiniai Alzheimerio patologijos bruožai yra amiloidinės plokštelės ir neurofibriliniai raizginiai [16]. A $\beta$  peptidai fiziologinėmis sąlygomis gaminami daugiausia monomerų pavidalu su sinapsių apsaugine funkcija. Tačiau kaupiantis šiam baltymui susidaro fibrilės, kurios kaupiasi senatvinėse plokštelėse [17]. Amiloidinė

hipotezė, paplitusi AL patogenezės teorija, rodo, kad patologinių A $\beta$  formų kaupimasis, skaidant APP  $\beta$ - ir  $\gamma$ -sekretazės fermentais smegenyse, yra pagrindinis patologinis procesas, kurį lemia pusiausvyros sutrikimas tarp A $\beta$  gamybos ir A $\beta$  klirensu [18].

Mutacijos APP ir presenilino genuose (PS1 ir PS2) veikia APP apdorojimą, dėl kurio atsiranda per didelė A $\beta$  gamyba ir laikui bėgant susidaro plokštelės AL sergančiųjų smegenyse. Tiek tarpląstelinės, tiek intraląstelinės A $\beta$  sankaupos galiausiai sukelia neurodegeneraciją ir ląstelių mirtį [19]. Remiantis vadinamąja amiloido kaskados hipoteze, A $\beta$  kaupimasis AL sergančiųjų smegenyse yra pagrindinis patologinis ligos bruožas, kuris galiausiai sukelia daugybę antrinių

neuropatologinių pokyčių, tokių kaip hiperfosforilinto Tau baltymo kaupimasis formuojant neurofibrilinius raizginius, sinapsinę degeneraciją [20] (1 lentelė). Tau baltymas yra su mikrovamzdeliais susijęs baltymas. Pagrindinės žinomos šio baltymo fiziologinės funkcijos yra tubulino polimerizacijos stimuliavimas, mikrovamzdelių stabilizavimas ir intraląstelių organelių transportavimas mikrovamzdeliais. Hiperfosforilintas baltymas AL metu praranda savo funkcijas sintezuojant ir stabilizuojant mikrovamzdelius, dėl to pažeidžiami neuronai ir skatinamas citotoksiškumas [21]. Histologinės analizės rodo, kad neurofibrilinių raizginių apkrova ir pasiskirstymas smegenų audinyje labiau koreliuoja su kognityvinio deficito sunkumu nei A $\beta$  peptidų nuosėdos [22].

1 lentelė. AL patogenezė pagal amiloido kaskados hipotezė [23].



## Klinika ir Diagnostika

Dažniausiai AL pasireiškia vyresnio amžiaus žmonėms, turintiems progresuojančių problemų, sutelktų į epizodinę atmintį. Šiame etape pacientas gali atitikti lengvo kognityvinio sutrikimo kriterijus. Vėliau atsiranda sunkumai su daugelio užduočių atlikimu ir pasitikėjimo praradimu. Būklei progresuojant, kognityviniai sunkumai

Taip pat pripažįstama keletas netipinių (ne atminties) klinikinių sindromų, ypač jaunesnio amžiaus pacientams. Tai apima užpakalinę žievės atrofiją, logopeninę afaziją. Užpakalinės žievės atrofijos metu, amiloidas yra plačiai paplitęs, tačiau Tau baltymo patologija dominuoja pakaušio skiltyje, pacientams būdinga dispraksija su santykinai išsaugota atmintim [25]. Logopeninės afazijos pacientams pasireiškia ryškios žodžių paieškos pauzės, anomija ir darbinės atminties sutrikimai [26]. Kai kurios PSEN1 mutacijos yra susijusios su papildomomis klinikinėmis savybėmis, įskaitant ryškų mioklonusą, traukulius ir paraparezę [27].

Nepaisant šimtmečio tyrimų pažangos ir šiuolaikinių smegenų vaizdavimo metodų, vis dar sunku atskirti AL nuo daugelio kitų demenciją sukeliančių neuropatologijų. Be to, sutapus neuropatologinių ligų simptomams ir klasingai prasidėjus AL, tiksli ankstyva diferencinė diagnostika ir klinikinė diagnozė yra beveik neįmanoma [28].

Biologiniai žymenys.

Biologiniai žymenys gali padėti įvertinti AL patologijos procesą. Tyrimai parodė, kad ligos procesas prasideda dešimtmečiais iki klinikinės demencijos pradžios [29], suteikdamas biomarkeriams galimybę anksti diagnozuoti ikiklinikinę AL [30]. Tai rodo, kad biologinius žymenis galima integruoti į diagnostinį procesą, siekiant nustatyti konkrečius ligos progresavimo etapus. AL biologinius žymenis galima suskirstyti į dvi pagrindines klases: tiesioginius ir netiesioginius. Tiesioginiai biomarkeriai yra specifiniai pagrindiniai baltymai, atspindintys AL

tampa vis gilesni ir labiau išplitę, dėl to trinka kasdienė veikla ir apsitarnavimas, šiame etape pacientui gali būti diagnozuota AL demencija. Ligai progresuojant didėja paciento priklausomybė nuo kitų asmenų, gali pasikeisti elgesys, sutrikti judrumas, atsirasti haliucinacijos ir traukuliai. Mirtis vidutiniškai yra 8,5 metai nuo ligos diagnozavimo [24].

patologiją: Aβ baltymo ir Tau nusėdimą. Tuo tarpu netiesioginiai biomarkeriai yra įvairūs neuronų pažeidimo ir regioninių anomalijų modeliai, kurie teikia mažiau tiesioginių ar specifinių AL patologijos įrodymų. Tiesioginiai Tau baltymo kaupimosi biomarkeriai apima bendrą Tau baltymą arba fosforilintą Tau baltymą smegenų skystyje [31]. Padidėjęs Tau baltymo lygis yra susijęs su AL progresavimu, tačiau šis reiškinys gali pasireikšti ir esant kitiems neurodegeneraciniams sutrikimams, tokiems kaip galvos smegenų traumas. Tai galima interpretuoti taip, kad Tau baltymo pokyčiai taip pat gali atspindėti bendrą neuronų pažeidimą, todėl tiesioginis Tau baltymo matavimas smegenų skystyje laikomas stipriu neuronų ir sinapsių pažeidimo žymekliu, kuris taip pat konkrečiai susijęs su AL. Įrodyta, kad reikšmingas monomerinio Tau baltymo sumažėjimas intersticiniame skystyje koreliuoja su Tau baltymo agregacijos pradžia [32].

Pacientams, su lengvu kognityviniu sutrikimu, biomarkerių, rodančių mažą Aβ ir padidėjusį Tau baltymo lygį derinys pateikia informatyvius duomenis, kurie rodo didelę progresavimo į AL tikimybę. Du tyrimai parodė, kad toks derinys gali pasiekti 90-95% jautrumą ir virš 90% AL specifiškumą [33]. AL progresavimas apima ankstyvą Aβ baltymo lygio smegenų skystyje sumažėjimą, o padidėjęs Tau baltymo lygis ir pakoreguotas hipokampo tūris yra patologinių procesų, vykstančių AL atveju, biomarkeriai [34].

Radiologiniai tyrimai.

Naujausi vaizdavimo metodų laimėjimai labai padidino žinias apie AL patogenezę. Didelės

skiriamosios gebos magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) leidžia diferencijuoti nedideles smegenų struktūras. Pagrindiniai vaizdiniai AL tyrimai yra MRT, siekiant iširti bendruosius anatominius pokyčius ir PET (pozitronų emisijos tyrimas), kaip molekulinio vaizdavimo metodas, siekiant stebėti Aβ ir Tau baltymų plitimą. Taikant PET vizualizavimą, Aβ baltymo nusėdimas gali padėti atskirti AL nuo kitų demencijos formų, tačiau PET dar nėra pasiekęs plataus klinikinio pripažinimo diagnostikos tikslais [35].

PET vaizdavimas naudojant 2-deoksi-2 [18F] fluor-D-gliukozės žymeklį (FDG-PET) matuoja gliukozės smegenyse metabolizmą ir yra neuronų bei glijos funkcijos rodiklis. AL metu FDG-PET signalas mažėja ir turi specifinį topografinio pasiskirstymo modelį [36]. AL sergantiems asmenims aprašomas dvišalis FDG pasisavinimo sumažėjimas momeninėje ir smilkininėje skiltyse [37]. FDG pasisavinimas yra atvirkščiai susijęs su kognityviniu deficitu, tai yra, mažesnis pasisavinimas koreliuoja su didesne kognityvine žala per visą ligos klinikinį spektrą. Tyrimo jautrumas ir specifiskumas yra didesnis nei 80% [38].

Ankstyvosios AL genų nešiotųjų tyrimai parodė, kad funkcinės ir struktūrinės smegenų MRT anomalijos įvyko daugiau nei du dešimtmečius iki pažintinio nuosmukio ir gerokai anksčiau nei amiloido nusėdimas, matuojamas PET ir smegenų skysčio biomarkeriais [39]. Ankstyvojoje AL pirmieji aptinkami požymiai, kuriuos galima pastebėti atliekant struktūrinį MRT yra vidurinės smilkininės skilties (ypač veikiančios hipokampą) atrofija ir smegenų žievės suplonėjimas regionuose, kurie pažeidžiami AL metu [40]. Įrodyta, kad smegenų žievės atrofija yra veiksnys, glaudžiai susijęs su kognityviniu nuosmukiu ir gali būti kiekybiškai įvertintas naudojant struktūrinio MRT vaizdą dar prieš atsirandant pirmiesiems klinikiniais simptomams [41].

## Gydymas

Šiuo metu trūksta veiksmingo gydymo, kuris užkirstų kelią AL progresavimui ir jį sulėtintų. Per pastaruosius 30 metų ligos mechanizmą analizuojančių tyrimų metu buvo pristatyta daugybė gydymo strategijų, nukreiptų į pagrindines neurodegeneracijos priežastis, o didžioji šio darbo dalis buvo nukreipta į Aβ kaskadą, kuri apsaugo nuo toksinių amiloido agregatų kaupimosi. Nepaisant daugybės atradimų svarstoma ar atsižvelgiant tik į Aβ patologiją efektyvu modifikuoti ligos progresavimą [42]. Šioje dalyje aptarsime gydymo strategijas, modifikuojančias AL progresavimą.

### Cholinesterazės inhibitoriai

AL patogenezės metu prarandami cholinerginiai neuronai. Manoma, kad cholinerginis deficitas prisideda prie ankstyvo dėmesio ir atminties sutrikimo sergant AL. Cholinesterazės inhibitoriai mažina cholinerginį deficitą padidindami sinapsinį acetilcholino kiekį. Šiuo metu yra patvirtinti trys cholinesterazės inhibitoriai sergant lengva ar vidutinio sunkumo AL: donepezilas, rivastigminas ir galantaminas. Vaistai tarpusavyje skiriasi savo farmokinetine charakteristika (donepezilo pusinės eliminacijos laikas daug ilgesnis nei kitų ir dozuojamas vieną kartą per parą). Šių vaistų simptominei nauda sergant AL buvo patvirtinta atliekant metaanalizes, vertinančias kognityvinę veiklą [43]. Tačiau įrodyta, jog vaistai neturi poveikio stabdant ligos progresavimą [44].

### Anti-NMDA (N-metil-D-aspartatas)

Memantinas yra nekonkurencingas NMDA receptorių modulatorius, slopinantis glutamato sukeltą neurotoksiškumą, kuris išsivysto nekrozuojant neuronams AL progresavimo metu, nors tikslus mechanizmas nėra aiškus [45]. Memantinas yra alternatyvus vaistas skirtas simptominiui vidutinio sunkumo ir sunkiai AL gydyti. Įrodyta, kad šis vaistas turi nedidelę, bet kliniškai pastebimą naudą pažinimo funkcijai pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia AL. Yra įrodymų, kad vaistas sumažina

sujaudinimo tikimybę [46]. Tačiau, kaip ir vartojant cholinesterazės inhibitorius poveikis yra gana mažas, o ilgalaikiam ligos progresavimui vaistas neturi įtakos [23].

#### Sekretazės inhibitoriai

Aβ gamyba gali būti sumažinta moduluojant trijų APP apdorojančių fermentų: β- ir γ-sekretazių, kurios generuoja Aβ iš APP, ir α-sekretazės, aktyvumą. Šios trys proteazės laikomos svarbiausiais terapiniais tikslais kuriant vaistą nuo AL, kurio pagrindinis principas slopinti β- ir γ-sekretazes, aktyvinant α-sekretazę [47].

#### β-sekretazės inhibitoriai

β-sekretazė, paprastai žinoma kaip β-APP yra APP skaidymo fermentas 1 (BACE1) ir gamina toksinį Aβ, kuris vaidina pagrindinį vaidmenį AL patogenezėje. Nors BACE1 inhibitorių sukūrimas buvo sudėtingas, tačiau pastaruoju metu klinikiniuose tyrimuose dalyvavo keli inhibitoriai, kurių veiksmingumas siekiant užkirsti kelią AL buvo patvirtintas [48]. Pelės amiloidozės tyrimo modelyje įrodyta, jog BACE1 slopinimas riboja naujos Aβ plokštelės susidarymą, tačiau nesumažina jau susidariusių plokštelių kiekio [49]. Su BACE1 inhibitoriais atliktuose tyrimuose pacientams išryškėjo kognityvinių funkcijų pablogėjimas ir svorio kritimas. BACE1 turi kitus nei APP substratus, kurie yra svarbūs nervinei veiklai, tai įrodo faktas, kad tyrimuose BACE1 KO pelėms pasireiškė traukuliai, mielinizacijos deficitas, kognityvinis sutrikimas. Remiantis šiais duomenimis, gali būti sunku sukurti BACE1 inhibitorius be tam tikro laukiamo šalutinio poveikio [23].

#### γ-sekretazės inhibitoriai (GSI)

Transmembraninė proteazė, būtent γ-sekretazė, yra atsakinga už galutinį APP skilimą po β-sekretazės skaidymo, dėl kurio susidaro Aβ, tokiu būdu siūlant γ-sekretazę kaip galimą terapinį taikinį AL. Be APP apdoravimo, γ-sekretazė dalyvauja daugelyje fiziologinių žmogaus organizmo procesų, apimančių daugiau nei penkiasdešimt skirtingų substratų, įskaitant

daugybę neuronų substratų [50]. Vienas iš pagrindinių substratų, kuriuos apdoroja γ-sekretazė, yra Notch 1, kuris reguliuoja genus, atsakingus už ląstelių vystymąsi, išgyvenimą. Šiuo atžvilgiu γ-sekretazės inhibitoriai gali sukelti Notch trūkumą ir susijusias anomalijas, tokias kaip hematologinis ir virškinimo trakto toksiškumas, odos reakcijos ir plaukų spalvos pokyčiai. Taigi žmonėms buvo ribotas kelių veiksmingų membranai laidžių γ-sekretazės inhibitorių klinikinis tyrimas, nes dauguma šių junginių suardo Notch signalinius baltymus ir kitus ląstelių paviršiaus receptorius, sukeldami daugybę šalutinių poveikių [23]. Siekiant įveikti šį γ-sekretazės inhibitorių trūkumą, buvo paleista antrosios kartos Notch tausojantys inhibitoriai, vadinami γ-sekretazės modulatoriais (GSM), siekiant selektyvaus specifinių APP vietų slopinimo. Kadangi GSI sukeltas šalutinis poveikis iki šiol liko neišspręstas, todėl GSM, įskaitant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), įvedimas pasirodė saugesnis pakaitalas. NVNU, būtent ibuprofenas, indometacinas ir sulindako sulfidas, toksiško Aβ gamybą sumažino selektyviai, išskirdamas trumpesnį Aβ38 peptidą, nesukeldamas Notch ir kitų substratų slopinimo [51].

#### Išvados

Alzheimerio liga yra progresuojantis ir negrįžtamas neurodegeneracinis sutrikimas, kuriam būdingas amiloido beta (Aβ) nusėdimas smegenyse. Įvairios priežastys, dėl kurių šiuo metu galimas gydymas yra ribotas, buvo ligos patogenezės supratimo, tikslių vaistų sukūrimo ir vėlesnių klinikinių tyrimų planavimo trūkumai. Tokie vaistai kaip cholinesterazės inhibitoriai ir memantinas pagerina atmintį ir budrumą, nekeičiant gyvenimo trukmės ar bendros AL demencijos progresavimo. Atsižvelgiant į didėjančią AL sergančių pacientų skaičių visame pasaulyje ši liga kelia didelį susirūpinimą visuomenei, ypač vyresnio amžiaus žmonėms, todėl medicinos bendruomenė ir toliau jaučia skubumą kurti veiksmingas priemones ankstyvai šios



progresuojančios neurodegeneracinės ligos diagnostikai ir sėkmingam gydymui.

### Literatūros šaltiniai

- Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(11):1149–54.
- Serý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathol.* 2013;51(1):1–9.
- Hodson R. Alzheimer's disease. *Nature.* 2018;559(7715):S1.
- Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry.* 2018;26(4):347–57.
- Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Petersen RC, Christianson TJ, Pankratz VS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:1193–1198.
- Taragano FE, Ilegri RF, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Lon L, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:584–592.
- Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Thies B, Trojanowski JQ, Vinters HV, Montine TJ (2012) National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 8, 1–13.
- Farris W, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(7):4162–7. doi: 10.1073/pnas.0230450100.
- Deane R, Wu Z, Zlokovic BV. RAGE (yin) versus LRP (yang) balance regulates alzheimer amyloid beta-peptide clearance through transport across the blood–brain barrier. *Stroke.* 2004;35(11 Suppl 1):2628–31. doi: 10.1161/01.STR.0000143452.85382.d1.
- Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):819–28. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2.
- Vos SJB, et al. Modifiable risk factors for prevention of dementia in midlife, late life and the oldest-old: validation of the LIBRA Index. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(2):537–47. doi: 10.3233/JAD-161208.
- Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2012;11(11):1006–12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2011;377(9770):1019–1031. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61349-9.
- Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):33.
- Calero M, Gómez-Ramos A, Calero O, Soriano E, Avila J, Medina M. Additional mechanisms conferring genetic susceptibility to Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:138. doi: 10.3389/fncel.2015.00138.
- Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1: a006189.
- Lee SJ, Nam E, Lee HJ, Savelieff MG, Lim MH. Towards an understanding of amyloid-beta oligomers: characterization, toxicity mechanisms, and inhibitors. *Chem Soc Rev.* 2017;46(2):310–323. doi: 10.1039/C6CS00731G.
- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science (80-.)* 2002; 297: 353–356.
- A. Kowalska The beta-amyloid cascade hypothesis: a sequence of events leading to

- neurodegeneration in Alzheimer's disease *Neurol. Neurochir. Pol.*, 38 (2004), pp. 405-411.
20. J. Lewis, D.W. Dickson, W.L. Lin, L. Chisholm, A. Corral, G. Jones, S.H. Yen, N. Sahara, L. Skipper, D. Yager, C. Eckman, J. Hardy, M. Hutton, E. McGowan Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP *Science*, 293 (2001), pp. 1487-1491
  21. Khan SS, Bloom GS. Tau: the Center of a Signaling Nexus in Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2016;10:31.
  22. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71(5):362–381. doi: 10.1097/NEN.0b013e31825018f7.
  23. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: An update on pathobiology and treatment strategies. *Cell.* 2019;179(2):312–39.
  24. Jost BC, Grossberg GT. The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1248– 1255.
  25. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol* 2012; 11: 170– 178.
  26. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006– 1014.
  27. Ryan NS, Rossor MN. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med* 2010; 4: 99– 112.
  28. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Thies B, Trojanowski JQ, Vinters HV, Montine TJ (2012) National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 8, 1–13.
  29. Morris J (2005) Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimers Dis Assoc Disord* 19, 163–165.
  30. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM, Holtzman DM, Santacruz A, Buckles V, Oliver A, Moulder K, Aisen PS, Ghetti B, Klunk WE, McDade E, Martins RN, Masters CL, Mayeux R, Ringman JM, Rossor MN, Schofield PR, Sperling RA, Salloway S, Morris JC (2012) Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 367, 795–804.
  31. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7, 270–279.
  32. Yamada K, Cirrito JR, Stewart FR, Jiang H, Finn MB, Holmes BB, Binder LI, Mandelkow E-M, Diamond MI, Lee VM-Y, Holtzman DM (2011) In vivo microdialysis reveals age-dependent decrease of brain interstitial fluid tau levels in P301S human tau transgenic mice. *J Neurosci* 31, 13110–13117.
  33. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, Dekosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert M, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, Souza LC, De Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL (2014) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 13, 614–629.
  34. Jack CR, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Aisen PS, Trojanowski JQ, Shaw LM, Bernstein MA, Petersen RC, Weiner MW, Knopman DS (2011) Evidence for ordering of Alzheimer disease biomarkers. *Arch Neurol* 68, 1526–1535.

35. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent progress in Alzheimer's disease research, part 3: Diagnosis and treatment. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(3):645–65.
36. Jagust W., Reed B., Mungas D., Ellis W., DeCarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology.* 2007;69:871–877. doi: 10.1212/01.wnl.0000269790.05105.16.
37. Scheltens P., Blennow K., Breteler M.M.B., de Strooper B., Frisoni G.B., Salloway S., Van der Flier W.M. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2016;388:505–517. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
38. Ewers M., Brendel M., Rizk-Jackson A., Rominger A., Bartenstein P., Schuff N., Weiner M.W. Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects. *NeuroImage Clin.* 2013;4:45–52. doi: 10.1016/j.nicl.2013.10.018.
39. Dickerson B.C., Wolk D.A. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology.* 2012;78:84–90. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823efc6c.
40. Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, Chen K, Velez-pardo C, Jimenez-del-rio M, Fagan AM, Shah AR, Alvarez S, Arbelaez A, Giraldo M, Acosta-baena N, Sperling RA, Dickerson B, Stern CE, Tirado V, Munoz C, Reiman RA, Huentelman MJ, Alexander GE, Langbaum JBS, Kosik KS, Tariot PN, Lopera F (2012) Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: A case-control study. *Lancet Neurol* 11, 1048–1056.
41. Dickerson BC, Wolk DA (2012) MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology* 78, 84–90.
42. Selkoe DJ (2011) Resolving controversies on the path to Alzheimer's therapeutics. *Nat Med* 17, 1060–1065.
43. Birks JS (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*
44. Han J-Y, Besser LM, Xiong C, Kukull WA, and Morris JC (2019). Cholinesterase Inhibitors May Not Benefit Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 33, 87–94.
45. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, et al. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.*
46. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003154.
47. Awasthi M, Singh S, Pandey VP, Dwivedi UN. Alzheimer's disease: An overview of amyloid beta dependent pathogenesis and its therapeutic implications along with in silico approaches emphasizing the role of natural products. *J Neurol Sci.* 2016;361:256–71.
48. Kumar D, Ganeshpurkar A, Kumar D, Modi G, Gupta SK, Singh SK. Secretase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: Long road ahead. *Eur J Med Chem.* 2018;148:436–52.
49. Peters F, Salihoglu H, Rodrigues E, Herzog E, Blume T, Filser S, Dorostkar M, Shimshek DR, Brose N, Neumann U, et al. (2018). BACE1 inhibition more effectively suppresses initiation than progression of  $\beta$ -amyloid pathology. *Acta Neuropathol.* 135, 695–710.
50. D.B. Henley, P.C. May, R.A. Dean, E.R. Siemers Development of semagacestat (LY450139), a functional  $\gamma$ -secretase inhibitor, for the treatment of Alzheimer's disease *Expert. Opin. Pharmacother.*, 10 (2009), pp. 1657-1664
51. S. Weggen, J.L. Eriksen, P. Das, S.A. Sagi, R. Wang, C.U. Pietrzik, K.A. Findlay, T.E. Smith, M.P. Murphy, T. Bulter, D.E. Kang, N. Marquez-Sterling, T.E. Golde, E.H. Koo A subset of

NSAIDs lower amyloidogenic  $\beta$ A42 independently of cyclooxygenase activity Nature, 414 (2001), pp. 212-216