


e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Alzheimer's disease: symptoms, risk factors, diagnosis, treatment and future treatment options

Monika Bružaitė¹

¹Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Abstract

Aim: To review the scientific literature on the symptoms, risk factors, diagnosis, treatment, and future treatment options of Alzheimer's disease.

Methodology: Search, review and analysis of scientific sources were performed. Publications were searched in English using „PubMed” database. There were selected publications discussing Alzheimer's disease, its symptoms, diagnostic and treatment options which were published during 2017-2021. The keywords used in the search were: Alzheimer's disease, diagnosis, treatment, dementia, β -amyloid.

Conclusions: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease mainly characterized by 2 things: extracellular amyloid- β accumulation and neurofibrillary tangles in the brain. The disease most often affects the elderly in short-term memory impairment, progressive dementia, and cognitive impairment. Treatment for Alzheimer's disease is currently symptomatic and two classes of medications are available. Many studies are underway to slow or stop neurological degeneration, affect the course of the disease, but there are no validated therapies to modify the disease.

Keywords: Alzheimer's disease, diagnosis, treatment, dementia, β -amyloid.

Alzheimerio liga: klinika, rizikos veiksniai, diagnostika, gydymas ir ateities gydymo perspektyvos

Monika Bružaitė¹

¹Medicinos fakultetas, Vilniaus Universitetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Tikslas: apžvelgti mokslinę literatūrą apie Alzheimerio ligos kliniką, rizikos veiksnius, diagnostiką, gydymą ir ateities gydymo perspektyvas.

Metodologija: Buvo vykdoma mokslinių šaltinių paieška, apžvalga bei analizė. Publikacijų paieška buvo vykdoma anglų kalba „PubMed“ duomenų bazėje. Analizuojamos buvo 2017-2021 m. skelbtos mokslinės publikacijos, susijusios su Alzheimerio liga, jos klinika, diagnostika ir gydymo galimybėmis. Naudoti raktažodžiai: Alzheimer's disease, diagnosis, treatment, dementia, β -amyloid.

Išvados: Alzheimerio liga yra neurodegeneracinė liga, kuriai būdingi 2 pagrindiniai požymiai: ekstraląstelinis amiloido- β kaupimasis ir neurofibriliniai tinkleliai smegenyse. Liga dažniausiai pasireiškia vyresnio amžiaus asmenims trumpalaikės atminties sutrikimu, vis progresuojančia demencija, kognityviniais sutrikimais. Alzheimerio ligos gydymas šiuo metu yra simptominis ir prieinamos dvi medikamentų klasės. Atliekama daug tyrimų, siekiančių sulėtinti ar sustabdyti neurologinę degeneraciją, paveikti ligos eigą, tačiau patvirtintų ligą modifikuojančių gydymo būdų kol kas nėra.

Raktažodžiai: Alzheimerio liga, diagnostika, gydymas, demencija, β -amiloidas.

1. Įvadas

Alzheimerio liga (AL) (pavadinta vokiečių psichiatro Alois Alzheimer vardu) yra lėtai progresuojanti neurodegeneracinė liga, kuriai būdingos neuritinės plokštelės ir neurofibriliniai tinkleliai dėl amiloido-beta peptido (Aβ) kaupimosi labiausiai paveiktoje smegenų srityje, medialinėje smilkininėje skiltyje ir neokortikinėse struktūrose (1). Ši labiausiai paplitusi demencijos rūšis dažniausiai pasireiškia trumpalaikės atminties sutrikimu ir progresuojančiu pažinimo funkcijų sutrikimu, sunkumu ryti ir didėjančia priklausomybe nuo kitų asmenų kasdienėje veikloje (1,2). Šiuo metu pasaulyje yra apie 50 milijonų AL sergančių pacientų ir prognozuojama, kad šis skaičius padvigubės kas 5 metus, o iki 2050 m. padidės iki 150 milijonų. Šiandien Alzheimerio ligos gydymas yra tik lengvinantis simptomus, tačiau vyksta klinikiniai tyrimai, kuriais siekiama sumažinti pataloginių darinių smegenyse kaupimąsi ir to poveikį smegenų veiklai (3). Vidutinis laikas nuo diagnozės iki mirties yra 8-10 metų (2).

2. Tyrimo tikslas: plačiau apžvelgti mokslinę literatūrą apie Alzheimerio ligos diagnostikos, gydymo naujoves.

3. Metodologija

Buvo vykdoma mokslinių šaltinių paieška, apžvalga bei analizė. Publikacijų paieška buvo vykdoma anglų kalba „PubMed“ duomenų bazėje. Analizuojamos buvo 2017-2021 m. skelbtos mokslinės publikacijos, susijusios su Alzheimerio liga, jos klinika, diagnostika ir gydymo galimybėmis. Naudoti raktažodžiai: Alzheimer's disease, diagnosis, treatment, dementia, β-amyloid.

4. Klinika

Alzheimerio ligos tipinis pacientas yra pagyvenęs asmuo, turintis progresuojantį trumpalaikės atminties sutrikimą. Šiame etape pacientas gali atitikti lengvo pažinimo sutrikimo (angl. *mild cognitive impairment, MCI*) kriterijus. Būklei progresuojant pažinimo sunkumai tampa vis stipresni, prarandamas pasitikėjimas savimi, kas trukdo kasdieninei veiklai. Progresuojant ligai, didėja priklausomybė nuo kitų asmenų, gali pakisti asmens elgesys, sutrikti judrumas, atsirasti haliucinacijos ir traukuliai (4).

Taip pat pastebima netipinių (ne atminties) simptomų, ypač jaunesnio amžiaus asmenims. Tai apima užpakalinę smegenų žievės atrofiją (angl. *posterior cortical atrophy, PCA*), logopeninę progresuojančią afaziją (LPA) ir frontalinį Alzheimerio ligos variantą. Sergant LPA, pacientams pastebimos ryškios pauzės ieškant žodžių, anomija ir darbinės atminties sutrikimai. Priekinė AL, kuri yra reta, gali būti labai panaši į frontotemporalinę demenciją. Kai kada Alzheimerio ligą sukeliančios PSEN1 mutacijos pasireiškia ryškiu mioklonusu, traukuliais ir spazmine parapareze (4).

5. Rizikos veiksniai

Alzheimerio ligos pagrindiniai rizikos veiksniai yra amžius, buvę atvejai šeimoje, apolipoproteino E ε4 genotipas, diabetas, hipertenzija, nutukimas, hipercholesterolemija, trauminis smegenų pažeidimas ir žemas išsilavinimo lygis. Genų presenilino 1 (PSEN1), presenilino 2 (PSEN2) ir amiloido pirmtako baltymo (APP) mutacijos yra susijusios su ankstyva autosominiu dominantiniu būdu paveldima AL (5).

6. Diagnostika

Alzheimerio ligos diagnostikos pagrindu išlieka neurologinis ištyrimas, galvos magnetinio rezonanso tyrimas (MRT), pokalbis su pacientu ir jį prižiūrinčiu asmeniu, bei šeiminė anamnezė (1,4).

Kraujo tyrimai atliekami rutiniškai, įtraukiant inkstų ir skydliaukės funkciją atspindinčius rodiklius, vitaminą B12 (trūkumas siejamas su neurologinėmis problemomis ir padidėjusia AL rizika) ir folio rūgštį. Atsižvelgiant į kliniką, gali būti tikslinga išskirti įvairias uždegimines, metaboles ir infekcines priežastis atliekant specifinius serologinius tyrimus (pvz., anti-branduolinius, anti-neuroninius, Lgi1 antikūnus, sifilio ir ŽIV)(1,4).

Visiems pacientams, kuriems įtariamas kognityvinis sutrikimas, rekomenduojama atlikti kompiuterinę tomografiją arba, magnetinio rezonanso tyrimą, siekiant atmesti struktūrines anomalijas ir suteikti daugiau diagnostinės informacijos. Šiuo metu yra prieinamas amiloido pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimas, kuris rutiniškai daugumoje šalių nėra naudojamas. Tau-PET vaizdavimas, naudojant tokias medžiagas kaip AV1451, yra naujausias diagnostikos būdas, kuris šiuo metu naudojamas tik mokslinių tyrimų tikslais (4).

Cerebrospinalinio skysčio ištyrimas gali padėti nustatyti molekulinę AL diagnozę remiantis biomakeriais. Sergant AL yra stebimas cerebrospinaliniame skystyje mažas A β 42 ir padidėjęs tau ir fosfo-tau lygis (4). Nacionalinis senėjimo institutas ir Alzheimerio asociacija (angl. National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA) patvirtino, kad specifiniai

AL biomarkeriai (A β ir patologiniai tau) cerebrospinaliniame skystyje turėtų būti naudojami ligos diagnostikoje. AT(N) biomarkerių klasifikacija padeda atskirti patologinius biomakerius nuo nespecifinių, atsiradusių dėl neurodegeneracijos. (6) NIA-AA patvirtintose gairėse naudojami biomarkeriai (pvz., amiloidinės plokštelės smegenų vaizdiniuose tyrimuose, smegenų tūrio pokyčiai, tau bei A β cerebrospinaliniame skystyje) ir klinikiniai simptomai yra tinkami apibrėžti Alzheimerio ligos sukeltai demencijai, taip pat ikiklinikinei Alzheimerio ligai ir lengvam pažinimo sutrikimui (MCI) dėl Alzheimerio ligos (7).

Genetinis ištyrimas gali būti naudojamas autosominėms dominantinėms AL priežastims nustatyti, tačiau šiuo metu nerekomenduojama to atlikti rutiniškai (4).

7. Gydymas

Šiuo metu pacientams, sergantiems Alzheimerio liga, yra prieinamos tik dvi farmakologinės terapijos klasės: cholinesterazės inhibitoriai ir N-metil-D-aspartato antagonistai (1). Cholinesterazės inhibitoriai donepezilas, rivastigminas ir galantaminas yra rekomenduojami pacientams, sergantiems lengva, vidutinio sunkumo ar sunkia Alzheimerio ligos sukelta demencija (3). Donepezilas, kuris yra dažniausiai naudojamas medikamentas, grįžtamai jungiasi su acetilcholinesteraze ir slopina acetilcholino (ACh) hidrolizę, todėl sinapsėse susidaro didesnė ACh koncentracija. Šis vaistas yra gerai toleruojamas ir sukelia lengvą bei trumpalaikį cholinerginį šalutinį poveikį (1). Memantinas, kuris veikia kaip nekonkurencinis N-metil-D-aspartato receptorių

antagonistas, yra patvirtintas naudoti pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia AL, kuriems pasireiškia dėmesio ir budrumo sutrikimai (3). Šio vaisto tikslus veikimo mechanizmas nėra išaiškintas, tačiau žinoma, jog mažina neurotoksišką glutamato poveikį (8). Nepaisant šių dviejų vaistų klasių terapinio poveikio, jie veiksmingi tik gydant AL simptomus, bet pačios ligos negydo ir nėra prevencinė priemonė (1).

Tyrimai parodė, kad fizinis aktyvumas gali pagerinti smegenų veiklą ir sumažinti Alzheimerio ligos pasireiškimą, skatindamas smegenų vaskuliarizaciją, plastiškumą, neurogenezę, mažina uždegimą, ir slopina A β gamybą, o tai pagerina vyresnio amžiaus žmonių pažinimo funkciją. Be to, Viduržemio jūros dieta, nuolatinė intelektualinė veikla ir aukštasis išsilavinimas gali sumažinti AL progresavimą ir sulėtinti atminties praradimą (1).

Vitamino D trūkumas taip pat buvo nustatytas kaip nepriklausomas rizikos veiksnys bet kokios demencijos išsivystymo, todėl pacientams, kuriems diagnozuotas jo trūkumas, rekomenduojamas papildomas vitamino D suvartojimas (3).

8. Ateities gydymo perspektyvos

Dėl dabartinių gydymo būdų neveiksmingumo siekiant sumažinti AL progresavimą, yra dedamos didžiulės pastangos siekiant atrasti naujas molekules, galinčias pakeisti ligos eigą – tai vadinama ligą modifikuojančiu gydymu (8).

Ligą modifikuojantis gydymas siekia užkirsti kelią AL ar slopinti ligos progresavimą, veikiant per kelis skirtingus patofiziologinius mechanizmus (1). Alzheimerio ligos patogenezė

yra daugialypė, todėl tiriami labai įvairūs gydymo metodai: nuo tiesioginio genetinės informacijos „perskaitymo“ modifikavimo iki fermentų veiklos reguliavimo ir imuninės sistemos, uždegiminio atsako moduliavimo (9). Keletas gydymo būdų buvo sukurti ir įtraukti į klinikinius tyrimus, pavyzdžiui, AN-1792, sintetinis A β peptidas (žmogaus A β 1–42 peptidas, sudarytas iš 42 aminorūgščių su imuniniu adjuvantu QS-21) ir pirmoji aktyvi imunoterapija nuo AL, kuri pateko į II klinikinių tyrimų fazę, tačiau buvo nutraukta dėl meningoencefalito šalutinio poveikio 6% pacientų. Nustatyta, kad CNP520 sumažina A β plokštelių atsidėjimą ir A β koncentraciją žiurkių, šunų ir sveikų suaugusiųjų, vyresnių nei 60 metų, smegenyse, tačiau vis dar atliekami klinikiniai tyrimai.

Ateities AL gydymo tyrimų pagrindą sudaro neurofibriliniai tinkleliai (p-tau) ir senilinės plokštelės (A β). Tebėra diskusijų, kurios iš šių dviejų patologijų gydymas turėtų didžiausią poveikį siekiant sulėtinti ar sustabdyti neurologinę degeneraciją ir kaip anksti turėtų būti pradėtas gydymas. Kitas požiūris į ateities AL gydymą įvardina neuronų ryšių ir tarpkortikinių tinklų stiprinimo svarbą siekiant sustiprinti pažinimo funkcijas (3).

Tarp ligą modifikuojančių gydymo metodų, plačiausiai ištirta yra pasyvi imunizacija skiriant egzogeninius monokloninius antikūnus (10). Adukanumabas ir gantenerumabas yra žmogaus A β monokloniniai antikūnai, kurie dideliu afinitetu jungiasi prie agreguoto A β (1). Gantenerumabas pasižymi reikšmingu poveikiu biologiniams žymenims, o adukanumabas reikšmingai veikia tiek ligos kliniką, tiek

biomarkerius (11). Jungtinių Valstijų maisto ir vaistų administracija 2021 metais patvirtino adukanumabo naudojimą visiems AL sergantiems pacientams, tačiau vis dar lieka neaiškumų dėl vaisto klinikinės naudos. 2018 m. Europos vaistų agentūra atnaujino savo Alzheimerio ligos klinikinių tyrimų gaires siekiant pabrėžti, jog bandymai privalo teikti kognityvinę ir funkcinę naudą ligoniams, o ne vien būtų sutelktas dėmesys į amiloido plokštelių smegenyse mažinimą. Adukanumabo patvirtinimas Europoje būtų nesuderinamas su šiomis gairėmis, todėl jo naudojimas artimiausiu metu mažai tikėtinas (12).

Vienas svarbiausių tyrimams trukdančių veiksnių – ribotas vaistų patekimas į centrinę nervų sistemą (9). Klinikines studijas apsunkina ir tai, kad nėra visiškai žinoma Alzheimerio ligos fiziologija, tyrimams reikia didelio skaičiaus tiriamųjų, turimas nepakankamas finansavimas (13). Svarbu pažymėti, kad daugelį tyrimų, susijusių β-amiloido kaupimu, apsunkino tai, kad dalis įtrauktų asmenų neturėjo AL patvirtinančios patologijos arba sirgo vėlesne ligos stadija, kuomet β-amiloidas gali nebebūti tinkamiausias taikynys (14).

2014 m. „Didysis aštuonetas“ (angl. *Group of Eight, G8*) iškėlė tikslą iki 2025 m. rasti vaistą, kuris padėtų užkirsti kelią, išgydyti Alzheimerio ligą arba būtų atrastas ligos eigą modifikuojantis gydymas (15). Tikintis, kad tikslas iki 2025 m. būtų pasiektas, veiksmingas medikamentas turėtų jau būti II fazės klinikiniuose tyrimuose (9). Deja, pastarojo laikotarpio AL tyrimai aiškių teigiamų rezultatų nedavė (16).

9. Išvados

Alzheimerio liga yra neurodegeneracinė liga, kuriai būdingi 2 pagrindiniai požymiai:

ekstraląstelinis amiloido-β kaupimasis ir neurofibriliniai tinkleliai smegenyse. Liga dažniausiai pasireiškia vyresnio amžiaus asmenims trumpalaikės atminties sutrikimu, vis progresuojančia demencija, kognityviniais sutrikimais. Alzheimerio ligos gydymas šiuo metu yra simptominis ir prieinamos dvi medikamentų klasės. Atliekama daug tyrimų, siekiančių sulėtinti ar sustabdyti neurologinę degeneraciją, paveikti ligos eigą, tačiau patvirtintų ligą modifikuojančių gydymo būdų kol kas nėra.

10. Literatūra

1. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Dec 8;25(24):5789.
2. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry Bull R Aust N Z Coll Psychiatr*. 2018 Aug;26(4):347–57.
3. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*. 2018 Jul 31;7:F1000 Faculty Rev-1161.
4. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):59–70.
5. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis*. 67(3):779–94.
6. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2018 Apr;14(4):535–62.

7. Karlawish J, Jack CR, Rocca WA, Snyder HM, Carrillo MC. Alzheimer's disease: The next frontier-Special Report 2017. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2017 Apr;13(4):374–80.
8. Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *Eur J Pharmacol.* 2020 Nov 15;887:173554.
9. Li C, Götz J. Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Dec;16(12):863–83.
10. van Dyck CH. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biol Psychiatry.* 2018 Feb 15;83(4):311–9.
11. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Aug 12;12(1):95.
12. Walsh S, Merrick R, Milne R, Brayne C. Aducanumab for Alzheimer's disease? *The BMJ.* 2021 Jul 5;374:n1682.
13. Cummings J, Lee G, Mortsdorf T, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv.* 2017;3(3):367–84.
14. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231–55.
15. Cummings J, Aisen PS, DuBois B, Frölich L, Jack CR, Jones RW, et al. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers Res Ther.* 2016 Sep 20;8(1):39.
16. Hung S-Y, Fu W-M. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *J Biomed Sci.* 2017 Jul 19;24(1):47.