

Alzheimerjeva bolezen – uganka staranja Alzheimer's disease – an enigma of old age

Darja Praprotnik*

Deskriptorji
Alzheimerjeva bolezen
senilni plaki
neurofibrilarne pentlje

Descriptors
Alzheimer's disease
senile plaques
neurofibrillary tangles

Izveček. V zadnjem času se je zanimanje za Alzheimerjevo bolezen po svetu močno povečalo, saj predstavlja najpogostejši vzrok za demenco v populaciji starostnikov. Raziskovanje te bolezni se je pričelo že v začetku tega stoletja, vendar njena etiopatogeneza še do danes ni pojasnjena. Alzheimerjeva bolezen je nevrodegenerativna bolezen in hkrati amiloidoza. Patomorfološko jo označuje množica značilnih, a nespecifičnih lezij, senilnih plakov in neurofibrilarnih pentelj, ki se nahajajo v različnih predelih možganske skorje. Neurofibrilarne pentlje so izraz »neurofibrilarne patologije«, ki pomeni pojav nenormalnih filamentov (parnih zviti in ravnih filamentov) v živčnih celicah. Ti nenormalni filament se ne nahajajo samo v perikarionih živčnih celic, ampak tudi v distrofičnih nevrutih v senilnih plakih ter v fragmentiranih vlaknih v nevropliu. Druga značilnost Alzheimerjeve bolezni je odlaganje posebne vrste amiloida – amiloida β v osrednjem delu senilnih plakov. Patogenetski mehanizem nastanka senilnih plakov in neurofibrilarnih pentelj pri Alzheimerjevi bolezni je še vedno nepojasnen. Učinkovitega zdravlila za Alzheimerjevo bolezen ni. V najnovejših raziskavah preizkušajo učinkovitost nevrotrofnih rastnih faktorjev. Rezultati nekaterih poskusov vlivajo zmerno upanje.

Abstract. In recent years there has been a growing interest in Alzheimer's disease around the world. Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in the elderly population. The research of this disease began in the beginning of the century, but its etiopathogenesis hasn't been resolved yet. Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease and an amyloidosis. The pathologic hallmark of the disease is the presence of numerous characteristic but nonspecific lesions, senile plaques and neurofibrillary tangles in various areas of the brain cortex. Neurofibrillary tangles are a part of so-called »neurofibrillary pathology«, which means the appearance of abnormal filaments (paired helical filaments and straight filaments) in the neuronal cells. These abnormal filaments are not only found in the perikarya of neuronal cells but also in the dystrophic neurites in senile plaques and in the fragmented fibers in the neuropile. The other characteristic of Alzheimer's disease is the deposition of a special type of amyloid – amyloid β in the center of the senile plaques. The pathogenesis of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease is still under investigation. There is no effective treatment for Alzheimer's disease. In the newest studies the effectiveness of various neurotrophic growth factors has been tested. The results of some experiments are quite promising.

Uvod

V razvitem svetu se hitro povečuje delež ostarelega prebivalstva, s tem pa tudi delež bolezni, značilnih za starostnike. Bolezni staranja bodo v prihodnosti velik socialno-ekonomski problem, tako zaradi njihove pogostnosti kot tudi počasnega in neustavljivega napredovanja.

V zadnjih desetih letih se je močno povečalo zanimanje za Alzheimerjevo bolezen. V preteklosti je namreč prevladovalo mnenje, da gre pri starostnem pešanju kognitivnih spo-

* Asist. dr. sc. Darja Praprotnik, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

sobnosti za »sklerozo možganov«, danes pa je jasno, da gre v mnogih primerih za nevrodegenerativno bolezen, poznano kot Alzheimerjeva bolezen.

Alzheimerjeva bolezen vzbuja zanimanje tudi zaradi še vedno nepojasnjene patogeneze. Bolezen patomorfološko označuje množica značilnih, vendar nespecifičnih lezij, nevritičnih senilnih plakov in nevrofibrilarnih pentelj v različnih predelih možganske skorje. Kljub temu, da so bile te značilne lezije prvič opisane že v začetku tega stoletja (1), je njihova struktura in vloga v nevrodegenerativnih procesih še vedno predmet raziskovanja.

Alzheimerjeva bolezen je kronična bolezen kratkoročnega in dolgoročnega spomina z značilnim zahrbtnim in neopaznim začetkom. Označuje jo napredujoče odpovedovanje pomnjenja in kognitivnih sposobnosti, kar privede do popolne nezmožnosti bolnika za samostojno življenje (2). Kriteriji za klinično diagnozo Alzheimerjeve bolezni so:

- demenca, ugotovljena z nevropsihiatričnim testom,
- prizadetost najmanj dveh kognitivnih področij (apraksija, agnozija, afazija...),
- napredujoče pešanje spomina,
- ni motenj zavesti in
- pričetek bolezni v starosti od 40 do 90 let, najpogosteje po 65. letu.

Izključiti je treba številne druge bolezni, ki vodijo v napredujočo izgubo spomina in kognitivnih sposobnosti. Ob sicer izpolnjenih kliničnih pogojih pa je dokončna diagnoza mogoča le s histopatološko potrditvijo (2).

Epidemiološke značilnosti Alzheimerjeve bolezni

Alzheimerjeva bolezen je obsežen zdravstveni problem, saj predstavlja najpogostejši vzrok za demenco v populaciji starostnikov (3). Bolezen prizadene vsaj 5 % prebivalstva, starejšega od 65 let, s starostjo populacije pa se njena razširjenost še poveča in po naj-novejših podatkih ta bolezen prizadene kar 30 % oseb, starejših od 85 let (4).

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek Alzheimerjeve bolezni je starost posameznika, saj je pred 40. letom zelo redka. Pomembna je tudi genetska predispozicija. Nepojasnjeno je, zakaj tudi poškodba glave, ob kateri pride do izgube zavesti, poveča verjetnost za pojav Alzheimerjeve bolezni (5).

Diagnoza Alzheimerjeve bolezni

Alzheimerjeva bolezen je kronična bolezen z značilnim zahrbtnim in neopaznim začetkom. Klinična diagnostika vključuje splošni in nevrolški pregled, ugotovitev psihičnega statusa z natančnejšimi nevropsihološkimi testi ter razne nevrolške teste (CT, MRI, ...).

Kriteriji za klinično diagnozo Alzheimerjeve bolezni (po Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV) so sledeči:

1. Propadanje številnih kognitivnih področij, kar se kaže kot pešanje spomina in prizadetost najmanj ene od naslednjih kognitivnih področij: afazija, apraksija, agnozija in motnje v izvrševalnih funkcijah (načrtovanje, organiziranje, ...).

2. Opisani kognitivni upad povzroči nezmožnost delovanja v osebnem ali delovnem okolju in predstavlja izrazit propad glede na prejšnjo raven.

3. Značilen je postopen začetek in vztrajno napredujoč kognitivni propad.

4. Kognitivni upad ni posledica:

- drugih bolezni centralnega živčevja, ki povzročijo napredujoč propad kognitivnih sposobnosti in spomina (npr. cerebrovaskularna bolezen, Parkinsonova bolezen, Huntingtonova bolezen, subduralni hematoma, hidrocefalus z normalnim tlakom, možganski tumor),
- sistemskih bolezni, ki povzročijo demenco (npr. hipotiroidizem, pomanjkanje vitamina B₁₂ ali pa folne kisline, pomanjkanje niacina, hiperkalcemija, nevrosifilis, okužba s HIV) in
- stanj, povzročenih s psihoaktivnimi snovmi.

5. Kognitivni upad ni prisoten izključno v času delirija.

6. Motnje niso posledica druge psihiatrične bolezni (shizofrenije, depresije).

Ob izpolnjenih kliničnih pogojih pa je za zanesljivo diagnozo Alzheimerjeve bolezni nujna avtopsijaška patohistološka potrditev (5).

Po mednarodno sprejeti definiciji je za nedvoumno diagnozo Alzheimerjeve bolezni nujna sočasna prisotnost dveh vrst možganskih lezij, neurofibrilarnih pentelj in senilnih (nevritičnih) plakov v možganski skorji bolnikov (6). Za bolezen je značilno tudi hudo zmanjšanje števila nevronov in sinaps ter prisotnost nenormalnih sinaps. Značilne lezije se pojavijo v številnih kortikalnih in subkortikalnih predelih možganov, predvsem v asociacijskih predelih neokorteksa, v hipokampusu in parahipokampalnih strukturah ter v Meiertovem bazalnem jedru (7).

Senilni plaki in neurofibrilarne pentlje so histopatološke značilnosti Alzheimerjeve bolezni, vendar pa ti dve vrsti lezij nista specifični za to bolezen in za diagnozo ne zadoščata zgolj njuna prisotnost. Za diagnozo Alzheimerjeve bolezni je nujna kvantitativna določitev teh lezij v bolnikovih možganih (6), saj se podobne lezije v bistveno manjšem številu pojavijo tudi pri nekaterih nebolelih posameznikih in pri bolnikih z Downovim sindromom (8). Pri slednjih se namreč lezije, enake tistim pri Alzheimerjevi bolezni, pojavijo v starosti okrog 40 let (9).

Etiološka heterogenost Alzheimerjeve bolezni

Alzheimerjeva bolezen je kot specifična entiteta definirana z značilnim kliničnim potekom in patomorfološkimi spremembami, vendar pa je etiološko heterogena. Pojavlja se lahko kot familiarna ali kot sporadična oblika.

Familiarna, avtosomno dominantno dedovana oblika z zgodnjim pojavom bolezni, je povezana z različnimi mutacijami v genu za β -prekurzorsko beljakovino, ki je locirana na kromosomu 21. β -prekurzorska beljakovina v svoji strukturi vsebuje aminokislinsko zaporedje amiloide β , ki je osnovna sestavina jedra nevritičnih senilnih plakov (10). V zadnjem času je bila opisana tudi dedna oblika Alzheimerjeve bolezni z zgodnjim začetkom

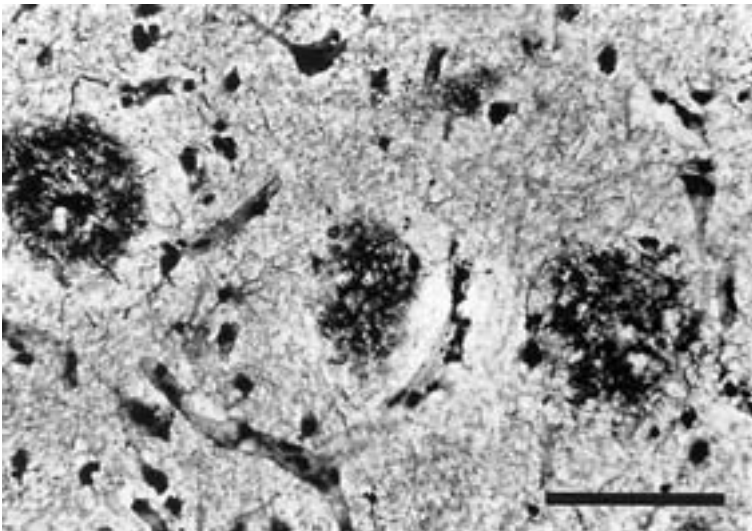
bolezni, ki je povezana z označevalcem na kromosomu 14, vendar pa specifična mutacija še ni znana (11). Poleg teh, za zgodnji pojav bolezni odgovornih mutacij, je bil kot glavni patogenetski dejavnik tveganja za nastanek Alzheimerjeve bolezni s kasnejšim pojavom kliničnih znakov opisan alel E4 gena za apolipoprotein E, ki se nahaja na kromosomu 19 (12). Kljub številnim študijam etiologija te bolezni še ni pojasnjena in novejšje študije kažejo, da obstaja tudi vsaj še ena nepoznana mutacija.

Kljub etiološki heterogenosti je Alzheimerjeva bolezen ena sama entiteta, saj razen razlikovanja glede starosti bolnika ob pojavu bolezni še niso bile opisane klinične in patomorfološke slike, ki bi razlikovale med Alzheimerjevimi boleznimi različnega nastanka.

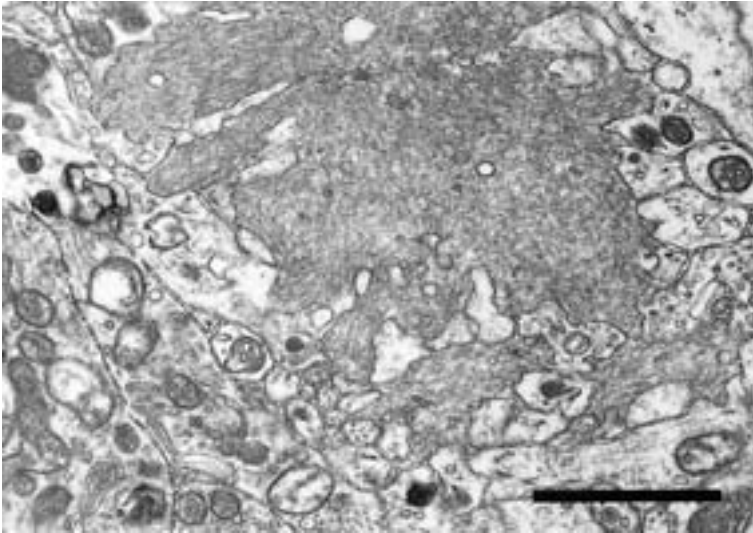
Struktura senilnih plakov

Prvi je senilne plake in nevrofibrilarne pentlje prikazal Alois Alzheimer leta 1907 s takrat novo metodo srebitve (1) (slika 1). V začetku stoletja mnoge raziskovalne tehnike v biokemiji in medicini še niso bile poznane. Kljub temu je na podlagi značilne dvolomnosti senilnih plakov in nevrofibrilarnih pentelj po obarvanju z barvilom Kongo rdeče Divry že v dvajsetih letih opozoril na možnost biokemične povezave oziroma sorodnosti teh dveh vrst lezij (13). Vendar pa odnos med senilnimi plaki in nevrofibrilarnimi pentljami še do danes ni pojasnjen.

Vpeljava metod elektronske mikroskopije v biomedicinske raziskave v šestdesetih letih je pospešila raziskovanje strukture lezij, značilnih za Alzheimerjevo bolezen. Ugotovili so, da gosto fibrilarno jedro senilnih plakov sestavljajo depoziti 7–9 nm debelih filamentov oziroma fibril amiloida β (slika 2).



Slika 1. Različne metode srebitve prikažejo depozite amiloida in okolne distrofične nevrite. Nekateri plaki imajo v osrednjem delu gosto jedro. Metoda srebitve po Bieschlowsem. Merilo: 0,2 μ m.



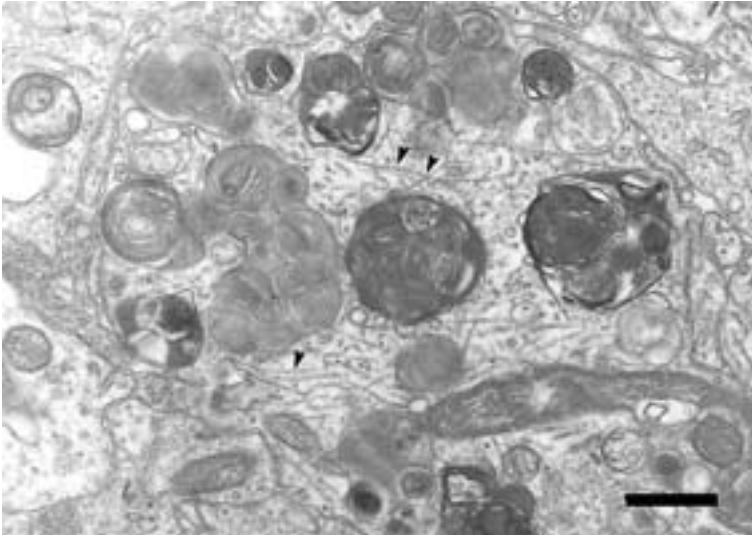
Slika 2. Senilni plak z gostim amiloidnim jedrom in drobnimi vezikulami med amiloidnimi fibrilami. Fibrilarno jedro senilnega plaka obdajajo številni distrofični nevriti, odkaterih je na sliki prikazan samo manjši del. Merilo: 0,2 μ m.

Amiloid β je beljakovina molekulske mase 4,2 kD, ki nastane kot posledica nenormalnega intramembranskega cepljenja transmembranskega glikoproteina β -prekuzorske beljakovine (14, 15). V normalnih pogojih se β -prekuzorska beljakovina cepi z encimom α -sekretaza znotraj sekvence amiloida β , kar preprečuje tvorbo amiloida β (16). Izvor amiloida β v senilnih plakih, fiziološka vloga β -prekuzorske beljakovine in mehanizem njenega nenormalnega cepljenja niso poznani.

Fibrile amiloida β se nakopičijo v izvenceličnem prostoru v osrednjem delu plakov. Ta fibrilarna jedra senilnih plakov pa obdajajo razširjeni živčni končiči, imenovani distrofični nevriti, v katerih se nahajajo drugačne oblike nenormalnih filamentov, različna multilamelarna telesca in mitohondriji (17). V distrofičnih nevritih so opazili tudi nenormalno velike in goste vezikule (18) (slika 3). V nekaterih senilnih plakih so depoziti amiloida β gosti, ob njih se nahajajo številni distrofični nevriti, v okolici pa astrociti, včasih tudi mikroglija (19). Te plake imenujemo nevritični senilni plaki. V drugih plakih, ki se imenujejo difuzni plaki, naj bi bili depoziti amiloida β rahlejši, brez prisotnosti distrofičnih nevritov v okolici.

Nevrofibrilarna patologija

Nevrofibrilarna patologija pri Alzheimerjevi bolezni pomeni pojav nenormalnih filamentov v živčnih celicah. Ti filamenti nastanejo z razpadom normalnega citoskeleta živčnih celic, ki ga tvorijo mikrotubuli, nevrofilamenti in mikrofilamenti. Vzrok za preoblikovanje citoskeleta v nenormalne filamente ni znan.

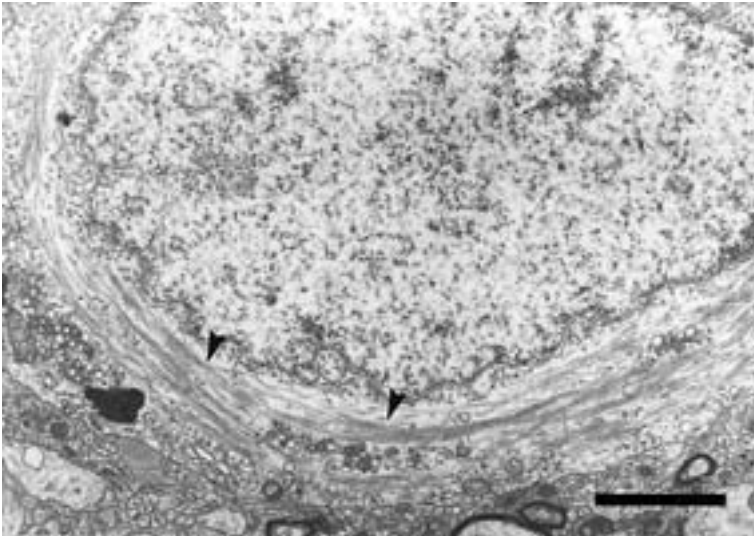


Slika 3. Najpogosteje distrofični nevriti vsebujejo hkrati različne vrste vezikul in nenormalne parne zvite filamente (puščice). Nekatere vezikule so verjetno nastale z zlivanjem več multilamelarnih vezikul. Merilo: 0,5 μ m.

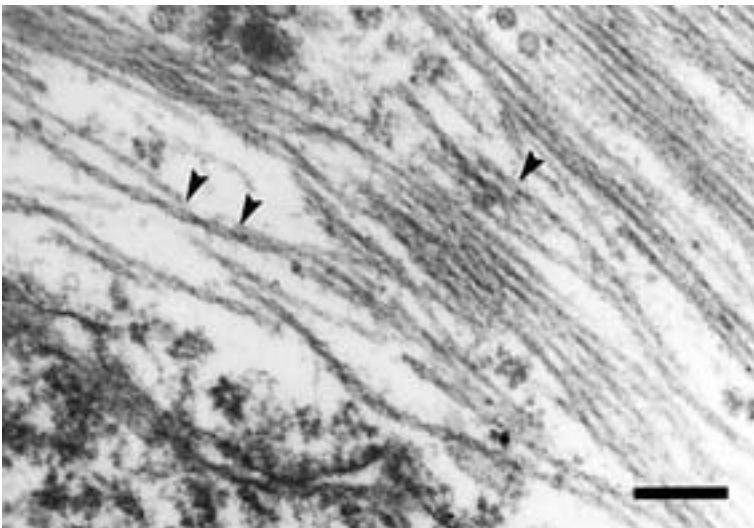
V prvih elektronskomikroskopskih študijah so nenormalne filamente neurofibrilarnih pentelj (sicer napačno) opisali kot tanke »neurofibrile« (3). Nenormalne filamente v živčnih končičih v obrobju senilnih plakov in v neurofibrilarnih pentljah je kot »parne zvite filamente« (angl. paired helical filaments – PHF) prvi opisal Kidd (17) (sliki 4 in 5). Parne zvite filamente naj bi sestavljale dvojne vijačnice, sestavljene iz dveh 10 nm debelih filamentov, s celotnim obratom na 160 nm. Drugi avtorji so poročali, da so parni zviti filamenti v resnici zviti votli tubuli (20), zaviti trakovi (21), oziroma tubuli s periodičnimi zožitvami (22). Poleg parnih zvitih filamentov pa neurofibrilarne pentlje vsebujejo tudi 15 nm debele ravne filamente (23). Ni poznano, ali je pojav teh nenormalnih filamentov vzrok ali pa posledica poškodbe živčnih celic.

Kljub številnim študijam je tudi biokemična zgradba teh filamentov še v današnjem času predmet razprav. Edina beljakovina, ki je bila do sedaj izolirana iz parnih zvitih filamentov, je modificirana oziroma fosforilirana oblika beljakovine τ (24). Beljakovina τ spada v skupino MAP (microtubule associated proteins). To je skupina beljakovin, ki so v normalnem stanju povezane z mikrotubuli in jih stabilizirajo. Vendar pa beljakovina τ ni edina sestavina neurofibrilarnih pentelj.

Pomembna značilnost parnih zvitih in ravnih filamentov je njihova odpornost na delovanje različnih topil in proteolitičnih encimov (25). Vzrok za nastanek neurofibrilarnih pentelj in njihovo netopnost naj bi bile potranskripcijske modifikacije neurofilamentov (26), ki nastanejo kot posledica delovanja prostih radikalov in oksidativnega stresa (27, 28). Zaradi teh potranskripcijskih karbonilnih modifikacij naj bi nastale številne inter- in in-



Slika 4. Nenormalni filamenti v neurofibrilarnih pentljah so navadno povezani v snopečice (puščice), ki zajemajo obsežen del citoplazme živčnih celic. Patološko spremenjene so tudi različne organele (npr. mitohondriji in endoplazemski retikulum). Merilo: 2,0 μm .



Slika 5. Parni zviti filamenti (PHL) (puščice) v neurofibrilarnih pentljah. Merilo: 0,2 μm .

tramolekularne povezave, katerih posledica je odpornost in obstojnost nevrofibrilarnih pentelj. Te lastnosti naj bi bile tudi vzrok za ohranitev nevrofibrilarnih pentelj v izvenceličnem prostoru po odmrtnju celice, v kateri so nastali.

V »nevrofibrilarno patologijo«, značilno za Alzheimerjevo bolezen, spadajo tudi patološki filamenti distrofičnih nevrinov in filamenti v nenormalnih, fragmentiranih in zvutih vlaknih, razsejanih po nevropilu (29). Ta fragmentirana vlakna v nevropilu vsebujejo τ -pozitivne nenormalne filamente, ki naj bi se nahajali v distalnih delih nevrinov in/ali aksonov (30). Verjetno gre v teh vlaknih za enak pojav preoblikovanja normalnega citoskeleta kot v nevrofibrilarnih pentljah in distrofičnih nevrinih (31).

V živčnih celicah ob pojavu parnih zvutih filamentov začnejo izginevati mikrotubuli in nevrofilamenti. Mikrotubuli so v normalni živčni celici nujni za odvijanje hitrega anterogradnega in retrogradnega prenosa različnih vezikul vzdolž aksonov (32). Te prenašalne vezikule vsebujejo razne encime in nevrotansmitterje, pa tudi glikoproteine, ki se vgradijo v citoplazemsko membrano živčnih končičev. Možno je, da je ravno motnja prenosa vzdolž aksonov odgovorna za propadanje živčnih celic.

Pridružene nespecifične lezije

Poleg senilnih plakov in nevrofibrilarnih pentelj se pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo in tudi pri nekaterih nebolelih posameznikih občasno pojavijo tudi druge oblike nespecifičnih lezij, kot so Hirano telesca in granulovakuolarna degeneracija.

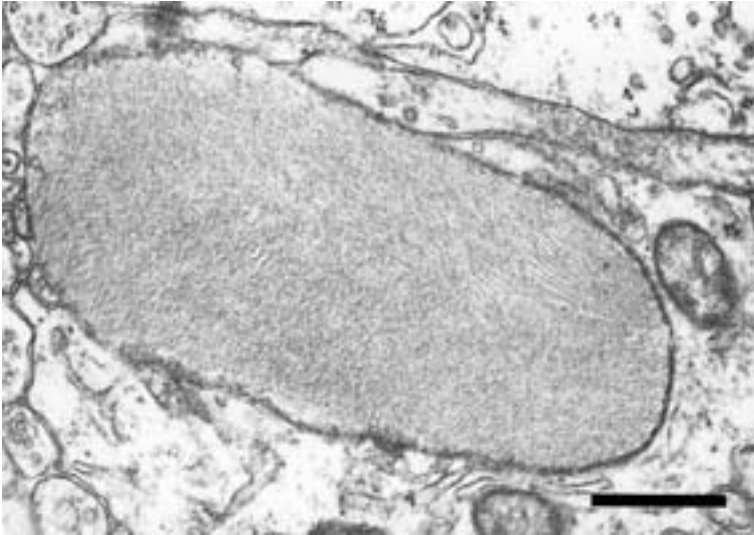
Hirano telesca so paličaste eozinofilne inkluzije, ki jih najpogosteje najdemo v piramidnih nevronih v hipokampusu. Sestavljajo jih mikrofilamenti, urejeni v parakristalno mrežje (slika 6). Hirano telesca vsebujejo različne beljakovine, ki sicer sestavljajo normalen citoskelet (npr. aktin, tropomiozin, β -aktinin, vinkulin in beljakovina τ) (33, 34). Granulovakuolarno degeneracijo pa predstavljajo bazofilne granule znotraj majhnih vakuol v citoplazmi nevronov (7). V zadnjem času so v teh granulah prikazali prisotnost tubulina (35).

Cerebralna amiloidna angiopatija

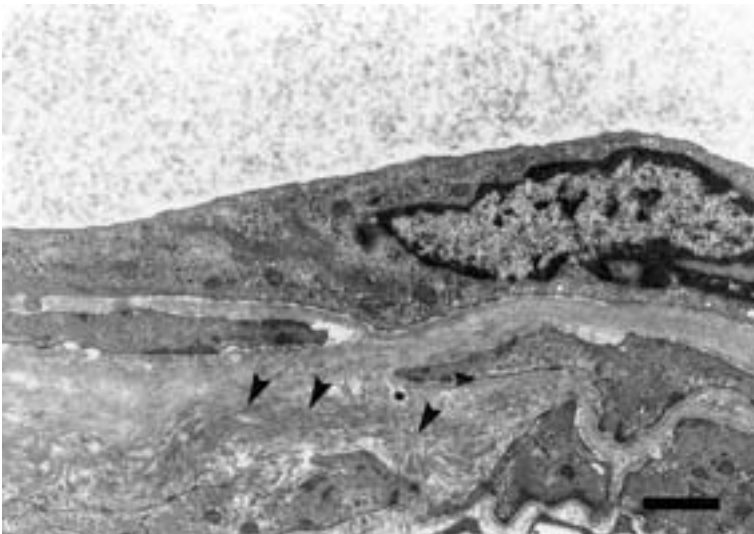
Pri mnogih bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo se pojavi tudi amiloidna angiopatija. Ta bolezen se pojavlja tudi neodvisno od Alzheimerjeve bolezni. Značilno je odlaganje amiloida β v stenah manjših in srednje velikih žil (slika 7). Zaradi teh depozitov je stena žil krhkejša, zato so pri teh bolnikih pogoste možganske krvavitve. Zanimivo je, da je amiloid β , ki se nahaja v stenah žil, za tri aminokislinske ostanke krajši od amiloida β v senilnih plakih (36).

Razvoj senilnih plakov

Struktura senilnih plakov se z razvojem spreminja. Primarna struktura oziroma prva stopnja v razvoju senilnih plakov ni znana. Nekateri menijo, da so »difuzni« plaki z rahlejšo strukturo najzgodnejša oblika v razvoju senilnega plaka (37). Sestavljeni naj bi bili iz amorfnih depozitov amiloida β in naj ne bi vsebovali distrofičnih nevrinov. Nevritična komponenta plakov in amiloidni depoziti v obliki β -konformacije naj bi se pojavili kasneje in nato oblikovali »klasični« ali »zreli« plak. Sčasoma naj bi postajala nevritična komponenta



Slika 6. Hirano telesca v dendritih imajo parakristalinsko strukturo, ki se bistveno razlikuje od snopičev normalnih filamentov v neurofibrilarnih pentljah in distrofičnih nevritih. Merilo: 0,5 μ m.



Slika 7. Ob gladkomišičnih celicah v stenah možganskih žil malega kalibra se nahajajo prepleteni snopiči 9 nm debelih amiloidnih filamentov (puščice). Merilo: 1,0 mm.

ta vse manj očitna, na koncu pa naj bi preostalo samo še amiloidno jedro oziroma »izgoreli« (burned-out) plak (37).

Ugotovitve drugih avtorjev se ne skladajo z idejo, da so difuzni plaki predstopnja nevritičnih senilnih plakov. Nevritični plaki zrastejo samo do omejene velikosti in so praviloma okroglasti (38), v nasprotju s tem pa difuzni plaki zajamejo obsežna nepravilno oblikovana področja nevrofila in so nejasno omejeni (9). V novejših poročilih poudarjajo, da ni nobenih dokazov za izvencelično oblikovanje amiloidnih fibril iz amorfnih depozitov amiloida β . Elektronskomikroskopske študije namreč niso mogle potrditi prisotnosti depozitov amiloida v amorfnih obliki, tako v nevritičnih kot tudi ne v difuznih plakih (39). Zamisel, da se nevritični plaki razvijejo iz difuznih plakov oziroma amorfnih depozitov amiloida predpostavlja, da je pojav distrofičnih nevritov v okolici depozitov amiloida zgolj odgovor na celično toksičnost depozitov amiloida. Vendar pa toksičnost depozitov amiloida za živčne celice *in vivo* ni bila dokazana.

Poskusi zdravljenja Alzheimerjeve bolezni

Vzrok za preoblikovanje normalnega citoskeleta živčnih celic v nenormalne filamente in s tem povezano odmiranje celic ni znan. Zato zaenkrat kljub številnim naporom učinkovitega zdravila za Alzheimerjevo bolezen ni.

Najprej so preizkušali učinkovitost holina in lecitina. Ti poskusi temeljijo na ugotovitvi, da je pri tej bolezni izrazit propad holinergičnih nevronov v medialnem septumu in v Meinerntovem bazalnem jedru, ki so izvor holinergične inervacije za hipokampus, amigdalo in neokorteks (40–42). S tem načinom zdravljenja naj bi se pri nekaterih bolnikih izboljšala sposobnost pomnjenja, vendar pa so rezultati študij večinoma nevezpodbudni (43, 44).

Zdravljenje z inhibitorji holinesteraze temelji na dejstvu, da inhibicija encima, ki razgrajuje acetilholin, zviša nivo acetilholina v možganski skorji. Trenutno največ uporabljajo takrin, ki naj bi bil pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni zmerno uspešen pri upočasnjevanju napredovanja bolezni, vendar ni učinkovit pri vseh bolnikih (45, 46). Takrin je hepatotoksičen, zato je potrebno stalno nadziranje jetrne funkcije. Poročajo, da tudi fizostigmin nekoliko izboljša spominske sposobnosti, vendar ne prepreči napredovanja bolezni (44).

V zadnjem času naj bi napredovanje upočasnili tudi z uporabo acetil-L-karnitina, ki je vključen v prenos dolgoveržnih maščobnih kislin v mitohondrije, hkrati pa zvišuje aktivnost holin-acetiltransferaze (47).

V najnovejših raziskavah preizkušajo učinkovitost nevrotrofnih rastnih faktorjev, ki naj bi podaljševali preživetje prizadetih živčnih celic. Klinični poskusi z nevrotrofnimi rastnimi faktorji (npr. NGF (nerve growth factor), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NT-3 (neurotrophin-3) ...) temeljijo na predpostavki, da ti faktorji ohranijo integriteto tistih skupin nevronov, ki naj bi bile podvržene degeneraciji, in hkrati omogočijo regenerativne procese, ki naj bi popravili delovanje teh celic (48, 49). Žal rastni faktorji ne prehajajo preko krvnomožganske bariere, zato jih je treba aplicirati intracerebralno.

Najboljši primer uporabe rastnih faktorjev pri zdravljenju je uporaba živčnega rastnega faktorja NGF. NGF naj bi s svojim trofičnim delovanjem na holinergične nevrone izboljšal motnje v obnašanju, ki so posledica propadanja teh nevronov (50, 51). Uspešnost teh faktorjev pri preprečevanju propadanja holinergičnih nevronov so prikazali s poskusi na živalih (52). Najnovejše raziskave se usmerjajo tudi v preizkušanje rastnih faktorjev, ki naj bi spodbujali preživetje neholinergičnih nevronov (npr. NT-3 in NT-4/5 (neurotrophin-4/5)) (53). Uporaba nevrotrofnih faktorjev pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni je sicer še v fazi kliničnih poskusov, vendar pa novejša poročila kažejo obetavne rezultate (51).

Zaključek

Zaradi izredne uspešnosti medicine v preteklih desetletjih se v današnjem času pogosteje srečujemo z degenerativnimi boleznimi, ki so odraz staranja, oziroma od časa odvisnega propadanja, ki se odvija na različnih celičnih strukturnih nivojih. Medicina si zelo prizadeva raziskati te bolezni, vendar pa uganke ostajajo nerešene. Upajmo, da bodo v prihodnosti raziskave pripeljale do novih spoznanj, s katerimi bo mogoče izboljšati kakovost življenja v starosti.

Literatura

1. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin* 1907; 64: 146–8.
2. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under auspices of department of health and human service task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939–44.
3. Terry RD, Gonatas NK, Weiss M. Ultrastructural studies in Alzheimer's presenile dementia. *Am J Pathol* 1964; 44: 269–97.
4. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, et al. A population based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med* 1993; 328: 153–8.
5. Mortimer JA, van Duijn CM, Chandra V, et al. Head trauma as risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case control studies. *Int J Epidemiol* 1991; 20: S28–35.
6. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985; 42: 1097–105.
7. Ball MJ. Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in the hippocampus with ageing and dementia. A qualitative study. *Acta Neuropathol* 1977; 37: 111–8.
8. Murphy GM, Eng LF, Ellis WG, Perry G, Meissner LC, Tinklenberg JR. Antigenic profile of plaques and neurofibrillary tangles in the amygdala in Down's syndrome: a comparison with Alzheimer's disease. *Brain Res* 1990; 537: 102–8.
9. Wisniewski HM, Bancher C, Barcikowska M, Wen GY, Currie J. Spectrum of morphological appearance of amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1989; 78: 337–47.
10. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; 349: 704–6.
11. Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, et al. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* 1992; 258: 668–71.
12. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high avidity binding to b-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1977–81.
13. Divry P. Etude histo-chimique des plaques seniles. *J Belge Neurol Psychiatr* 1927; 27: 643–57.

14. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987; 325: 733–6.
15. Castano EM, Frangione B. Human amyloidosis, Alzheimer disease and related disorders. *Lab Invest* 1988; 58: 122–32.
16. Sisodia SS, Koo EH, Beyreuther K, Unterbeck A, Price DL. Evidence that β -amyloid protein in Alzheimer's disease is not derived by normal processing. *Science* 1990; 248: 492–5.
17. Kidd M. Alzheimer's disease – an electron microscopical study. *Brain* 1964; 87: 307–20.
18. Luse SA, Smith KR. The ultrastructure of senile plaques. *Am J Pathol* 1964; 44: 553–63.
19. Itagaki S, McGeer PL, Akiyama H, Zhu S, Selkoe D. Relationship of microglia and astrocytes to amyloid deposits of Alzheimer disease. *J Neuroimmunol* 1989; 24: 173–82.
20. Terry RD. The fine structure of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1963; 22: 629–42.
21. Hirano A, Dembitzer HM, Kurland LT, Zimmerman HM. The fine structure of some intraganglionic alterations. *J Neuropathol Exp Neurol* 1968; 27: 167–82.
22. Miyakawa T. Ultrastructure of neurofibrillary tangles in the brain with Alzheimer's disease. In: Miyatake T, Selkoe DJ, Ihara Y, eds. *Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease*. Amsterdam: Elsevier, 1990: 3–8.
23. Metzuzals J, Robitaille Y, Houghton S, Gauthier S, Kang CY, Leblanc R. Neuronal transformations in Alzheimer's disease. *Cell Tissue Res* 1988; 252: 239–48.
24. Wischik CM, Novak M, Thogersen HC, et al. Isolation of a fragment of tau derived from the core of the paired helical filament of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 4506–10.
25. Selkoe DJ, Ihara F, Salazar FJ. Alzheimer's disease: insolubility of partially purified paired helical filaments in sodium dodecyl sulfate and urea. *Science* 1982; 215: 1243–5.
26. Smith MA, Rudnicka-Nawrot M, Peggy L, Richey, et al. Carbonyl-related posttranslational modification of neurofilament protein in the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1995; 64: 2660–6.
27. Dyrks T, Dyrks E, Hartmann T, Masters C, Beyreuther K. Amyloidogenicity of β A4 and β A4-bearing amyloid protein precursor fragments by metal-catalyzed oxidation. *J Biol Chem* 1992; 267: 18210–7.
28. Smith MA, Richey PL, Kutty RK, et al. Advanced Maillard reaction end products, free radicals and protein oxidation in Alzheimer disease. *Ann NY Acad Sci* 1994; 738: 447–54.
29. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970; 11: 205–42.
30. Perry G, Kawai M, Tabaton M, et al. Neuropil threads of Alzheimer's disease show a marked alteration of the normal cytoskeleton. *J Neurosci* 1991; 11: 1748–55.
31. Schmidt ML, Murray JM, Trojanowski JQ. Continuity of neuropil threads with tangle-bearing and tangle-free neurons in Alzheimer disease cortex. *Mol Chem Neuropathol* 1993; 18: 299–312.
32. Hammerschlag R, Cyr JL, Brady ST. Axonal transport and the neuronal cytoskeleton. In: Siegel GJ, ed. *Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects*. New York: Raven, 1994: 545–71.
33. Galloway PG, Perry G, Gambetti P. Hirano body filaments contain actin and actin-associated proteins. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987; 46: 185–99.
34. Galloway PG, Perry G, Kosik KS, Gambetti P. Hirano bodies contain tau protein. *Brain Res* 1987; 403: 337–40.
35. Price DL, Altschuler RJ, Struble RG, Casanova MF, Cork LC, Murphy DB. Sequestration of tubulin in neurons in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1986; 385: 305–10.
36. Prelli F, Castano E, Glenner GG, Frangione B. Differences between vascular and plaque core amyloid in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1988; 51: 648–51.
37. Braak H, Braak E, Ohm T, Bohl J. Alzheimer's disease: mismatch between amyloid plaques and neuritic plaques. *Neurosci Lett* 1989; 103: 24–8.
38. Hyman BT, Marzloff K, Arriagada PV. The lack of accumulation of senile plaques or amyloid burden in Alzheimer's disease suggests a dynamic balance between amyloid deposition and resolution. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 594–600.
39. Davies CA, Mann MA. Is the »preamyloid« of diffuse plaques in Alzheimer's disease really nonfibrillar? *Am J Pathol* 1993; 143: 1594–605.

40. Bradshaw RA, Blundell TL, Lapatto R, et al. Nerve growth factor revisited. *Trends Biochem Sci* 1993; 18: 47–51.
41. Ebendal T. Function and evolution in the NGF family and its receptors. *J Neurosci Res* 1992; 32: 461–70.
42. Hefti F, Weiner WJ. Nerve growth factor in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1986; 20: 275–81.
43. Olson L, Nordberg A, von Holst H, et al. Nerve growth factor affects 11C-nicotine binding, blood flow, EEG and verbal episodic memory in an Alzheimer patient. *J Neurol Transm* 1992; 4: 79–95.
44. Tuszynski MH, U HS, Yoshida K, Gage FH. Recombinant human nerve growth factor infusions prevent cholinergic neuronal degeneration in the adult primate brain. *Ann Neurol* 1991; 30: 625–36.
45. Friedman WJ, Ibanez CF, Hallbrook F, et al. Differential actions of neurotrophins in the locus coeruleus and basal forebrain. *Exp Neurol* 1993; 119: 72–8.

Prispelo: 19.10.1995