120. *North K*. Neurofibromatosis type 1: Review of the first 200 patients in an Australia clinic. J Child Neurol 1993;8:395–402.
121. *Takano T, Kawashima T, Yamanouchi Y i sur*. Genetics of neurofibromatosis 1 in Japan: mutation rate and paternal age effect. Hum Genet 1992;89:281–6.
122. *Riccardi VM, Lewis RA*. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: A distinction between predecessors and descendant. Am J Hum Genet 1988;42:284–9.
123. *Xu G, O"Connell P, Vickochil D i sur*. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. Cell 1990;62:599–608.
124. *Buchberg AM, Cleveland LS, Jenkins NA, Copeland NG*. Sequence homology shared by neurofibromatosis type-1 gene and IRA-1 and IRA-2 negative regulators of the ras cyclic AMP pathway. Nature 1990;347:291–4.
125. *Marchuk DA, Saulino AM, Tavakko R i sur*. cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the NF 1 gene product. Genomics 1991;11:931–40.
126. *De Clue JE, Cohen BD, Lowy DR i sur*. Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:9914–8.
127. *Martin GA, Viskochil D, Bollag G i sur*. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. Cell 1990;63:843–9.
128. *Hall A*. The cellular functions of small GTP-binding proteins. Science 1990;249:635–40.
129. *Dasgupta B, Dugan LL, Gutmann DH*. The neurofibromatosis 1 gene product neurofibromin regulates pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-mediated signaling in astrocytes. J Neurosci 2003;23: 8949–54.
130. *Reed N, Gutmann DH*. Tumorigenesis in neurofibromatosis: new insights and potential therapies. Trends Mol Med 2001;7:157–62.
131. *Zhu Y, Parada LF*. Neurofibromin, a tumor suppressor in the nervous system. Exp Cell Res 2001;10:19–28.
132. *Knudson AG Jr*. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971;68:820–3.
133. *Knudson AG Jr*. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. Cancer Res 1985;45:1437–443.
134. *Skuse GR, Kosciolek BA, Rowley PR*. Molecular genetic analysis of tumors in von Recklinghausen neurofibromatosis: loss of heterozygosity for chromosome 17. Gen Chromosom Cancer 1989;1:36–41.
135. *Menon AG, Anderson KM, Riccardi VM i sur*. Chromosome 17p deletions and p53 gene mutations associated with the formation of malignant neurofibrosarcomas in von Recklinghausen neurofibromatosis. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:5435–9.
136. *Lothe RA, Slettan A, Saeter G, Brogger A, Borresen AL, Nesland JM*. Alterations at chromosome 17 loci in peripheral sheath tumors. J Neuropathol Exp Neurol 1995;54:65–73.
137. *Rasmussen SA, Overman J, Thomson SA i sur*. Chromosome 17 loss-of-heterozygosity studies in benign and malignant tumors in neurofibromatosis type 1. Gen Chromosom Cancer 2000;28:425–31.
138. *Upadhyaya M, Han S, Consoli C i sur*. Characterisation of somatic mutational spectrum of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene in neurofibromatosis patients with benign and malignant tumors. Hum Mutat 2004;23:134–46.
139. *Levine AJ, Momamd J, Finlay CA*. The p53 tumour suppressor gene. Nature 1991;351:453–6.
140. *Kapitanović S*. Molecular diagnostics of neurofibromatosis type 1. Period Biol 1998;100:325–30.
141. *Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M*. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). J Med Genet 1996;33:2–17.
142. *Heim RA, Silverman LM, Farber RA, Kam-Morgan LNW, Luce MC*. Screening for truncated NF1 proteins. Nat Genet 1994;8:218–9.
143. *Upadhyaya M, Osborn M, Cooper DN*. Detection of NF1 mutations utilizing the protein truncation (PTT). Methods Mol Biol 2003;217: 315–27.
144. *Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC i sur*. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997;278:51–7.
145. *Wolkenstein P, Freche B, Zeller J, Revuz J*. Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1. A study of 152 patients. Arch Dermatol 1996;132:1333–6.
146. *Listernick R, Louis DN, Packer JR, Gutmann DH*. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NFl optic pathway glioma task force. Ann Neurol 1997;41: 143–9.

ALZHEIMEROVA BOLEST: SUVREMENI DIJAGNOSTIČKI PRISTUP TEMELJEN NA DOKAZIMA

CURRENT CONCEPT OF DIAGNOSTIC PROCEDURE IN ALZHEIMER'S DISEASE: AN EVIDENCE BASED APPROACH

DARIJA MAHOVIĆ, MARINA BOBAN, TOMISLAV BABIĆ*

Deskriptori: Alzheimerova bolest – dijagnostika; Medicina temeljena na dokazima

Sažetak. Cilj ovog članka je dati preporuke za pravodobno otkrivanje Alzheimerove bolesti (AB) temeljeno na dokazima, čime se liječnicima određuju smjernice za optimalno prepoznavanje bolesnika s AB. Također, namjera je unificirati dijagnostički plan bolesnika s demencijom u skladu s objektivnim i specifičnim mogućnostima kod nas. Temeljni dijagnostički postupak se sastoji primarno od anamneze i kliničkog pregleda uz racionalnu uporabu neuroimaginga, elektrofizioloških i laboratorijskih postupaka. Primjena ovih smjernica u medicinskoj praksi kod nas bila bi solidan temelj za buduće epidemiološke i kliničke multicentrične studije s ciljem ranog otkrivanja ovih bolesnika.

Descriptors: Alzheimer disease – diagnosis; Evidence-based medicine

Summary. The aim of this article is to provide evidence-based recommendations for early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and hereby to give clinician the guidelines for optimal detection of patients with AD. Our intention is also to unify diagnostic schemes in accordance with our objective and specific possibilities. Basic diagnostic procedures primaruly are

* **Klinika za neurologiju, KBC Zagreb** (mr. sc. Darija Mahović, dr. med.; Marina Boban, dr. med.; doc. dr. sc. Tomislav Babić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. T. Babić, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 25. rujna 2003., prihvaćeno 30. lipnja 2005.

anamnesis and clinical examination with rational usage of neuroimaging, electrophysiological and laboratory procedures. Using these guidelines in medical practice in Croatia would be a solid basis for future epidemiological and clinical multicenter studies.

Liječ Vjesn 2005;127:311–315

Alzheimerova bolest (AB) progresivna je degenerativna bolest središnjega živčanog sustava koja se klinički očituje kao propadanje intelektualnih (kognitivnih) sposobnosti uz promjenu ponašanja i ličnosti, u tolikoj mjeri da ometa svakodnevnu aktivnost bolesnika i značajno smanjuje kvalitetu njegova života.

Dijagnostika Alzheimerove bolesti zahtijeva multidisciplinarni pristup u kojem pravodobna i ispravna dijagnoza omogućuje adekvatno planiranje medicinskog i psihosocijalnog zbrinjavanja, i bolesnika i članova njihovih obitelji koji često podnose najveći psihički teret bolesti. Nažalost, još uvijek većinu bolesnika dovode liječniku prekasno, najčešće sa simptomima i znakovima bolesti toliko izraženima da u značajnoj mjeri ometaju socijalno funkcioniranje bolesnika. Stoga je važna uloga liječnika opće medicine koji će prepoznati bolesnika s demencijom te ga uputiti specijalistu neurologu i gerontologu, koji će poduzeti sve moguće postupke u cilju utvrđivanja oblika demencije i adekvatnog liječenja. Mali broj registriranih bolesnika s ovom bolesti u Hrvatskoj posljedica je relativno malog broja neurologa koji se bave ovom problematikom. Cilj ovog članka je definirati ulogu neurologa u prepoznavanju demencije i AB te dati preporuke za adekvatnu i pravodobnu dijagnozu bolesti.

Uloga neurologa u postavljanju dijagnoze Alzheimerove bolesti

Mnoge se bolesti manifestiraju intelektualnim propadanjem. Neke od njih predstavljaju primarnu bolest mozga, dok je u drugih intelektualno propadanje posljedica sistemske bolesti. Uloga neurologa u svakodnevnoj praksi je otkrivanje i klasificiranje intelektualnog poremećaja te adekvatno zbrinjavanje bolesnika. Za to je, osim znanja, iskustva i vještine, potrebno imati dovoljno strpljenja, pogotovo stoga što dijagnozu AB nije moguće potvrditi za života bolesnika, već je ona temeljena prije svega na vjerojatnosti.

Pojam demencije ne uključuje specifičan uzrok niti patološki proces. Danas je poznato 50-ak bolesti koje mogu uzrokovati demenciju, od kojih je najčešća AB na koju otpada oko dvije trećine svih demencija. To je progresivna, neurodegenerativna bolest od koje uglavnom obolijevaju ljudi starije životne dobi, iako se ponekad javlja i kod mlađih bolesnika. Bolest je dobila ime po njemačkome neurologu Aloisu Alzheimeru koji je 1907. godine prvi opisao 51-godišnju bolesnicu sa simptomima paranoidnih ideja, gubitka pamćenja i poremećaja govora. Bolest je imala progresivni tijek te je bolesnica pet godina nakon početka prvih simptoma umrla.[1] Na obdukciji su, osim izrazite moždane atrofije, upotrebom tada novodostupnog srebrnog bojenja po Bielschowskom, zamijećene patološke zone bujanja unutar citoplazme živčanih stanica koje danas nose naziv Alzheimerove neurofibrilirane promjene.

Incidencija klinički dijagnosticirane Alzheimerove bolesti slična je u cijelom svijetu i upravo je proporcionalna životnoj dobi. Prosječna godišnja incidencija u populaciji mlađoj od 60 godina iznosi 3 na 100.000 stanovnika, dok u populaciji starijoj od 60 godina taj broj iznosi 125 na 100.000 bolesnika. Incidencija Alzheimerove bolesti je podjednaka među spolovima, dok je prevalencija značajno viša u žena, što je vjerojatno posljedica nešto duljeg prosječnog životnog vijeka žena.[2]

Etiologija i čimbenici rizika

Uzrok nastanka Alzheimerove bolesti nije poznat, međutim, epidemiološke studije nedvojbeno pokazuju da su starenje, nasljeđivanje specifičnih gena i posjedovanje genotipa apo E4 povezani s povećanim rizikom od nastanka bolesti.

Dosadašnje studije molekularne genetike utvrdile su najmanje četiri nasljedna oblika Alzheimerove bolesti.[3] Tako je u nekih bolesnika s autosomno-dominantnim oblikom nasljeđivanja opisan defektan gen smješten na 21. kromosomu, koji se nalazi u neposrednoj blizini beta-amiloid gena koji kodira beta-amiloid-prekursor protein (beta APP). Mutacije na tom genu odgovorne su za malen postotak oboljelih rođaka. Učestaliji oblik nasljedne Alzheimerove bolesti uzrokovan je mutacijama gena smještenih na kromosomu 14 i kromosomu 1 koji enkodiraju proteine pod nazivom presenilin 1 i presenilin 2. Kod obiteljskih oblika Alzheimerove bolesti početak bolesti je raniji nego u sporadičnih oblika. U tih je bolesnika veća učestalost epilepsije, afazije, paratonije i mioklonusa.

Apolipoprotein E, regulator lipidnog metabolizma, genski je marker koji se dovodi u vezu s incidencijom Alzheimerove bolesti. Gen koji je odgovoran za sintezu tog proteina smješten je na kromosomu 19. Apolipoprotein E nalazi se u tri izoforme (E3, E4 i E2), od kojih se genotip apo E4 povezuje s povećanim rizikom od obolijevanja od Alzheimerove bolesti. Nasuprot tomu je izoforma E2 manje učestala. Prisutnost genotipa apo E4 povezana je s kasnijim početkom nasljednog oblika bolesti.[4]

Mogući čimbenici koji povećavaju rizik od nastanka Alzheimerove bolesti su i trauma glave, bolesti štitnjače, depresivna stanja,[5] niži stupanj edukacije, iako njihova uloga nije jednoznačno potvrđena. Nasuprot tomu smatra se da dugotrajna terapija nesteroidnim protuupalnim lijekovima[6] i statinima[7] smanjuje rizik od nastanka Alzheimerove bolesti.

Patologija i patofiziologija Alzheimerove bolesti

U uznapredovalom stadiju Alzheimerove bolesti mozak je bolesnika difuzno atrofičan, dok je ukupna težina mozga smanjena za 20 i više posto. Makroskopski gledano, kortikalni konvoluti su suženi, cerebralni sulkusi prošireni, a treća i postranične moždane klijetke u različitu su opsegu simetrično proširene. Gledano svjetlosnim mikroskopom, uočavaju se široka područja bez živčanih stanica (više od 40% stanica većih od 90 milimikrona zauvijek propada), dok su preostale stanice smanjena volumena sa smanjenim dendritima i gubitkom sinapsa. Posebno obilježje neuropatologije Alzheimerove bolesti daju tri mikroskopske promjene: Alzheimerove neurofibrilarne promjene, senilni plak i granulovakuolarna degeneracija živčanih stanica.[8,9] Patofiziološki mehanizam nastanka Alzheimerove bolesti još nije potpuno objašnjen. Premda je Alzheimerova bolest obilježena poremećajem unutar svih znanih neurotransmitorskih sustava (noradrenergički, GABA-ergički, serotoninergički, glutamatni, peptidergički),[8] čini se da su kognitivne promjene uzrokovane ponajprije degeneracijom kolinergičkih neurona u

kori velikog mozga i hipokampusa, što dovodi do smanjene kolinergičke transmisije.[10,11]

Osim poremećaja funkcije neurotransmitora u bolesnika s Alzheimerovom bolesti uočena je pojačana lokalna upalna reakcija (pojava upalnih citokina, aktivacija komplementa, aktivacija mikroglije), pojačana aktivnost slobodnih radikala kisika,[12] smanjena sposobnost moždanih stanica za iskorištavanjem raspoložive glukoze te smanjen protok krvi kroz mozak.[13]

Klinička slika

Simptomi Alzheimerove bolesti nastupaju postepeno, gotovo neprimjetno, tako da ni bolesnik ni njegova obitelj ne mogu odrediti točan početak. U ranoj fazi bolesti bolesnik počinje zaboravljati svakodnevne, relativno nebitne činjenice (npr. rijetko spominjana imena ljudi, rijetko upotrebljavane riječi), no ubrzo zaboravlja dogovore i obaveze te važne činjenice iz svakodnevnog života (npr. da plinsko kuhalo treba zatvoriti, isključiti struju). Time postupno postaje ovisan o manjem ili većem stupnju tuđe pomoći. Obično se navodi da bolesnik najprije gubi sposobnost zapamćivanja novonaučenih sadržaja, dok oni ranije naučeni ostaju dugo sačuvani, iako prema nekim autorima to nije pravilo.[14] U uznapredovalom stadiju bolesti bolesnik se ne sjeća imena rođaka i bliskih osoba, zanimanja, školovanja, imena djece, pa ni vlastitog imena. Te praznine u sjećanju premošćuje konfabulacijama. Kako smetnje pamćenja postaju sve izraženije, uočavaju se i drugi poremećaji kognitivnih sposobnosti. Bolesnikov govor postaje usporen zbog nesposobnosti pronalaženja adekvatnih riječi, a slično se događa i kod pisanja. Ukupni vokabular biva znatno smanjen te govor postaje stereotipan i siromašan. Bolesnik ponavlja postavljeno pitanje prije nego na njega odgovori, a kasnije ponavlja svaku izgovorenu riječ *(echolalia)*. Također ubrzo biva narušena sposobnost pisanja te računanja *(dyscalculia)* pa bolesnik nije sposoban izvesti najjednostavnije matematičke zadatke. Snalaženje u prostoru postaje otežano zbog čega bolesnik nije sposoban pronaći put kući, ne može voziti ili parkirati auto niti slijediti upute kako da pronađe cilj. Kasnije tijekom bolesti bolesnik više ne zna upotrebljavati svakodnevne predmete u kući (npr. pri jelu, održavanju osobne higijene, kuhanju, pranju) pa konačno samo osnovne, prividno automatske radnje, ostaju očuvane. Usporedno s gubitkom opisanih kognitivnih sposobnosti *(amnesia, dysphasia, dyscalculia, agnosia, apraxia)* vidljivi su poremećaji prosuđivanja i ponašanja. Nerijetko, nerazumne poslovne odluke, osobito u poslovima s novcem, mogu biti prvi znak bolesti i razlog posjeta liječnika. U kasnijem tijeku bolesti bolesnik može postati apatičan i nezainteresiran ili pak agitiran i nemiran. Uskoro počinje zanemarivati svoj izgled, postaje paranoidan, poremećen mu je ritam sna i budnosti, a nerijetko su prisutne obmane osjetila. Bolesnik postaje egocentričan, zajedljiv, sumnjičav prema članovima obitelji, dok s druge strane ostaje potpuno indiferentan na događaje koji u zdravih osoba pobuđuju osjećaje. Stabilni brakovi često propadaju zbog bolesnikove zaluđenosti mlađom osobom, dok seksualna indiskrecija sablažnjava okolinu. Bolesnik zanemaruje potrebu za hranom što dovodi do gubitka tjelesne težine. To se često zanemaruje pa je uzrok suvišnih medicinskih pretraga. U uznapredovalom stadiju bolesti prisutni su znakovi oštećenja frontalnog korteksa (primitivni refleksi, paratonija, disinhibicija), gubitak kontrole sfinktera i gubitak posturalnih refleksa te bolesnik ostaje prikovan za krevet. Iako bolest može potrajati i dulje od 10 godina, iznenađuje da kortikospinalni, kortikosenzorni i vidni putovi ostaju relativno pošteđeni. Stoga pojava kliničkih znakova lezije ovih putova upućuje prije svega na pogrešnu dijagnozu.

Klinički pregled

Zadaća je kliničara da prepozna sindrom demencije i odredi njegov uzrok. Na postojanje demencije upućuje pojava kognitivnih smetnji, smetnji ponašanja te s tim u vezi i otežano obavljanje svakodnevnih obveza. Anamneza bi trebala biti usmjerena specifičnim kognitivnim promjenama te promjenama ponašanja, kao i njihovoj dinamici tijekom određenog razdoblja. Budući da bolesnik s demencijom vrlo često nije svjestan svoje bolesti, većina pouzdanih anamnestičkih podataka prikuplja se od članova obitelji bolesnika. U bolesnika je nužno učiniti standardni neurološki pregled koji uključuje ispitivanje funkcije kranijalnih živaca, motorne i senzorne funkcije, refleksa, mišićnog tonusa te pokuse koordinacije. Važno je naglasiti da su bolesnici u početnoj fazi Alzheimerove bolesti bez jasnog neurološkog ispada.

Osim uobičajenoga neurološkog pregleda, pregled bolesnika sa sumnjom na Alzheimerovu bolest morao bi obuhvatiti pregled kognitivnih sposobnosti i bihevioralnih osobina, a također bi trebalo dobiti uvid u bolesnikove svakodnevne aktivnosti.[15]

Procjena pojedinačnih kognitivnih funkcija s pomoću odgovarajućih neuropsiholoških testova vrlo je korisna pri postavljanju dijagnoze Alzheimerove bolesti. Postoje brojni kvantitativni testovi za procjenu pojedinačnih kognitivnih funkcija, međutim njihov je nedostatak što nisu standardizirani i dostupni u svakodnevnome kliničkom radu. U kliničkoj se praksi najefikasnijim testom za globalnu procjenu kognitivnih funkcija pokazao Mini Mental Status Examination.[16] On uključuje procjenu vremensko-prostorne orijentacije, procjenu trenutačnog pamćenja, sposobnost računanja, čitanja, pisanja i precrtavanja. Neurolog bi, također, tijekom pregleda bolesnika morao steći uvid u bolesnikovu sposobnost apstraktnog mišljenja i prosuđivanja, bolesnikove izvršne sposobnosti te vremensko-prostornu orijentiranost bolesnika. To se postiže odgovarajućim kratkim pitanjima i testovima.[17]

Otkrivanje smetnji ponašanja može za neurologa koji se svakodnevno ne susreće s ovim bolesnicima biti velik problem. Naime, smetnje ponašanja rijetko kada u ovih bolesnika nastupaju u samom početku bolesti, a kada se pojave, često su takvog intenziteta da svojom ozbiljnošću nadilaze ostale manifestacije bolesti. Smetnje ponašanja se mogu manifestirati kao apatija, anhedonija, depresija, disforija, euforija, disinhibicija, uznemirenost, agresivnost, psihotičnost s halucinacijama, depersonalizacijom, paranoidnim idejama itd. Za ukupnu procjenu intenziteta ovih smetnji, kao i za procjenu učinka odgovarajuće farmakoterapije, razvijeno je nekoliko ocjenskih ljestvica od kojih je u kliničkoj praksi trenutačno najpopularniji Cummingsov neuropsihijatrijski inventorij[18] koji je preveden i validiran za hrvatsko govorno područje.

Detaljan klinički pregled sa sumnjom na Alzheimerovu bolest je nuždan kako bi se stekao uvid u opseg bolesnikovih dnevnih aktivnosti a one se usporedile s bolesnikovim premorbidnim stanjem. Ovo je neobično važno jer se time ocjenjuje opseg tuđe pomoći potreban bolesniku u pojedinim stadijima bolesti. Ukupna dnevna aktivnost bolesnika procjenjuje se odgovarajućim generičkim ljestvicama dnevne aktivnosti koje su u tu svrhu standardizirane i validirane.[19]

»Neuroimaging« postupci

U dijagnostičkom postupku bolesnika s Alzheimerovom demencijom »neuroimaging« postupci služe primarno za isključenje postojanja drugih, najčešće spaciokompresivnih intrakranijskih procesa koji mogu biti praćeni sindromom demencije. U idealnim bi uvjetima strukturni »neuroimaging« (CT ili MRI) trebalo učiniti svim bolesnicima sa sumnjom na demenciju. Koronalnim prikazom medijalnog temporalnog režnja s pomoću magnetske rezonancije u uznapredovaloj Alzheimerovoj bolesti, vidljiva je atrofija hipokampusa s pripadajućim povećanjem temporalnih rogova postraničnih klijetki koja korelira s gubitkom kognitivnih funkcija tih bolesnika.[20] Također se u ovih bolesnika s pomoću kompjutorizirane tomografije, a osobito magnetskom rezonancijom mogu prikazati vaskularna oštećenja bijele tvari odnosno bazalnih ganglija koja mogu izmijeniti tok bolesti. Kompjutorizirana tomografija mozga obično je dostatan dijagnostički postupak u bolesnika s progresivnom demencijom bez drugih neuroloških znakova, dok u slučaju prisutnosti drugih neuroloških znakova (rigiditet, asimetrija refleksa, patološki refleksi) prednost ima magnetska rezonancija mozga.

Tehnike funkcionalnog »imaginga«, single photon emission computed tomography (SPECT) i photon emission tomography (PET), ne rabe se u rutinskoj praksi, međutim, mogu biti korisni postupci pri sumnji na Alzheimerovu demenciju u bolesnika s urednim nalazom strukturnih prikaza mozga. Tako hipoperfuzija temporoparijetalno utvrđena SPECT-om te hipometabolizam utvrđen PET-om upućuju na Alzheimerovu bolest. Prema nekim autorima smanjena perfuzija medijalnoga temporalnog režnja može biti najraniji znak bolesti.[21]

Laboratorijske pretrage

Premda se pretrage krvi i seruma tradicionalno smatraju važnim dijelom dijagnostičkog postupka u bolesnika s demencijom, njihova je vrijednost u svakodnevnoj praksi mnogo manja od očekivane. Ove su pretrage korisnije u otkrivanju eventualnog komorbiditeta nego uzroka demencije.[15] Ipak ne treba zaboraviti da hipokromna anemija zbog nedostatka željeza, nedostatak vitamina B_{12} u serumu i hipotireoza mogu katkada biti praćene kognitivnim smetnjama, iako je pitanje je li izolirana prisutnost sindroma demencije u ovim stanjima ikada dokazana. Progresivna paraliza zbog infekcije treponemom palidum danas je relativno rijetka bolest, no ne treba zaboraviti da ovo stanje, jednako kao i AIDS, može dati kliničku sliku identičnu Alzheimerovoj bolesti. Stoga u diferencijalnodijagnostičkom postupku valja poduzeti odgovarajuće serološke pretrage. Pretrage cerebrospinalnog likvora s testiranjem bioloških markera Alzheimerove bolesti, kao što su tau-protein i topljivi beta-amiloid, komercijalno su dostupne, međutim njihova dijagnostička vrijednost nije potpuno potvrđena.[22]

Elektroencefalografija (EEG) ima vrijednost u diferencijalnoj dijagnozi brzo progresivnih demencija uzrokovanih toksičnim ili metaboličkim poremećajima ili u slučaju Creutzfeld-Jakobove bolesti, dok u otkrivanju ranog stadija Alzheimerove bolesti nema značenja. U uznapredovalom stadiju bolesti moguće je zapaziti generalizirano usporenu cerebralnu aktivnost. Biopsija mozga je postupak koji direktno dokazuje postojanje Alzheimerove bolesti, no zbog etičkih, kao i omjera rizičnosti i korisnosti nije indicirana u dijagnostici Alzheimerove bolesti.

Gensko testiranje ima važnost jer u nekih bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom je moguće identificirati mutaciju odgovarajućega gena. Ovaj postupak međutim povlači mnogo etičkih dilema i nikako ga nije preporučljivo poduzimati prije detaljnog razgovora s članovima obitelji koji su zainteresirani za rezultat ovakvog testiranja. Apolipoprotein E, regulator lipidnog metabolizma, genski je pokazatelj, koji se dovodi u vezu s pojavom Alzheimerove bolesti.[4] Međutim, samo posjedovanje alela apo E4 bez ostalih kliničkih parametara nije dovoljno senzitivan i specifičan prediktor bolesti. Također, s obzirom na to da se Alzheimerova bolest javlja i u ljudi bez alela apo E4, dok se u nekih osoba kod kojih je taj alel prisutan bolest ne javlja, određivanje genotipa se ne preporučuje u rutinskoj kliničkoj praksi.[23]

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

S obzirom na veliku učestalost, dijagnostička evaluacija bolesnika s demencijom predstavlja izazov i za neurologe i za liječnike primarne zdravstvene zaštite i psihijatre. Teškoće u dijagnosticiranju te opći nedostatak znanja o patofiziologiji i liječenju rezultirali su mnogim pogreškama u djelotvornom zbrinjavanju bolesnika s Alzheimerovom demencijom. Osim toga niz bolesti može u kliničkoj slici uključivati sindrom demencije poput infektivnih bolesti (sifilis, AIDS), intrakranijskih ekspanzivnih procesa, normotenzivnog hidrocefalusa, nedostatka vitamina B_{12}, hipotireoze pa čak i hipokromne anemije. Vrlo ozbiljan dijagnostički problem predstavlja depresija, kao i demencija tipa frontotemporalne degeneracije, vaskularne demencije ili demencije Lewijevih tjelešaca.

S obzirom na to da ni jedna dijagnostička metoda nije dovoljno specifična za postavljanje dijagnoze Alzheimerove bolesti, razvijeni su razni kriteriji za dijagnozu bolesti od kojih je za kliničku praksu najprikladniji kriterij National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) i Alzheimer's disease and Related Diseases Association (ADRDA).[24] Po tom kriteriju dijagnoza vjerojatne Alzheimerove bolesti postavlja se ako su zadovoljeni ovi uvjeti: 1) prisutnost demencije utvrđene kliničkim pregledom, MMSE-om te drugim neuropsihološkim testovima; 2) početak bolesti nakon 40. godine života; 3) poremećaj barem dviju kognitivnih funkcija s progresivnim pogoršanjem; 4) uredno stanje svijesti; 5) nepostojanje sistemskih ili drugih bolesti mozga koje izazivaju sindrom progresivne demencije. Sigurna potvrda dijagnoze Alzheimerove bolesti je zadovoljenje nabrojenih kriterija i patohistološka slika.

Ako se ovi kriteriji striktno poštuju i cijeli dijagnostički postupak izvede sukladno s preporukama, točnost dijagnoze Alzheimerove bolesti je 80–85%. U ostalim se slučajevima radi o drugim demencijama bez pridruženih neuroloških znakova poput frontotemporalne degeneracije, mezolimbičke ili talamičke demencije itd. S obzirom na to da je zbrinjavanje ovih tipova demencije vrlo slično zbrinjavanju Alzheimerove bolesti, možemo zaključiti da gore spomenuti kriteriji za dijagnozu Alzheimerove bolesti zadovoljavaju.

LITERATURA

1. *Alzheimer A*. Über eine eigenartige Erkranung der Hirnrinde. Allg Z Psychiatr 1907;64:146.
2. *Victor M, Ropper AH*. Degenerative diseases of the nervous system. U: Victor M, Ropper AH, ur. Adams and Victor's Principles of Neurology. New York: Mc Graw-Hill Professional; 2001, str. 1109–18.
3. *St George-Hyslop PH*. Molecular genetics of Alzheimer disease. Semin Neurol 1999;19:371–83.
4. *Saunders AM*. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: an update on genetic and functional analyses. J Neuropathol Exp Neurol 2000;59: 751–8.

5. *Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF i sur*. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. Neurology 2002; 59:364–70.
6. *McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG*. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. Neurology 1996;47:425–32.
7. *Crisby M, Carlson LA, Winblad B*. Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2002;16: 131–6.
8. *Sasaki H, Muramoto A, Kanazawa I i sur*. Regional distribution of amino acid transmitters in postmortem brains of presenile and senile dementia of Alzheimer rype. Ann Neurol 1986;19:263–9.
9. *Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR*. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science 1982;215:1237–9.
10. *Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL i sur*. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. Ann Neurol 1983;13:243–8.
11. *Thang X*. Cholinergic activity and amyloid precursor protein processing in aging and Alzheimer's disease. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2004;3:137–52.
12. *Van Rensburg SJ, Van Zyl J, Hon D i sur*. Biochemical model for inflammation of the brain: the effect of iron and transferrin on monocytes and lipid peroxidation. Metab Brain Dis 2004;19:97–112.
13. *Chase TN, Foster NL, Mansi L*. Alzheimer's disease and the parietal lobe. Lancet 1983;2:225.
14. *Albert MS, Butters N, Brandt J*. Patterns of remote memory in amnestic and demented patient. Arch Neurol 1981;38:495–500.
15. *Waldemar G, Dubois B, Emre M, Scheltens P, Tariska P, Rossor M*. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. The role of neurologists in Europe. European Federation of Neurological Societies. Eur J Neurol 2000;7:133–44.
16. *Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR*. »Mini-Mental State«. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatric Res 1975;12:189–98.
17. *Strub RL, Black FW*. The Mental Status Examination in Neurology. Philadelphia: FA Davis Company;2000.
18. *Cummings JL, Mega M, Gray K i sur*. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 1994;44:2308–14.
19. *Lawton MP, Brody EM*. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179–86.
20. *Laakso MP, Soininen H, Partanen K i sur*. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. J Neural Transm Park Dis Dement Sect 1995;9:73–86.
21. *Johnson KA, Jones K, Holman BI i sur*. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. Neurology 1998;50:1563–71.
22. *Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A i sur*. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid (1–42) and tau levels in CSF. Neurology 1999;52:1555–62.
23. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer disease. Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. JAMA 1995; 274:1627–9.
24. *McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM*. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34:939–44.

* * *

Vijesti
News

Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju HLZ-a
Centar za gerontologiju Zavoda za javno zdravstvo Grada Zagreba
Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi za zaštitu zdravlja starijih ljudi

organiziraju

2. HRVATSKI GERONTOLOŠKI KONGRES
s međunarodnim sudjelovanjem

Opatija, 9.—12. ožujka 2006.

Glavne teme kongresa:

1. Gerontologija i prevencija za starije osobe u svijetu i u Hrvatskoj
2. Gerijatrija s konkretnim primjerima iz prakse i projekcija gerijatrijske zdravstvene skrbi
3. Razvoj ekonomije i gospodarstva tijekom starenja pučanstva i mirovinski fondovi
4. Znanstvene spoznaje o teorijama starenja

Zadnji rok za slanje sažetaka: 15. studenoga 2005.
Zadnji rok za prihvaćanje sažetaka: 1. prosinca 2005.

Obavijesti: dr. Goran Perko, tel.: 01/4696-176; 01/4696-164; faks: 01/4678-016,
e-mail: gerontologija@publichealth-zagreb.hr

KOTIZACIJE: 1. specijalisti: uplata do 15. 11. 2005. – 990,00 kn; članovi HDZGIG HLZ-a – 700,00 kn; uplata nakon 15. 11. 2005. – 1.100,00 kn; 2. specijalizanti i poslijediplomanti 300,00 kn; 3. studenti, umirovljeni liječnici, ostali umirovljeni stručnjaci drugih profila koji se bave ili su se bavili zaštitom zdravlja starijih osoba 10,00 kn. U kotizaciju je uključen PDV od 22%.

UPLATA KOTIZACIJA: Broj žiro računa: 2340009-110075271, PBZ d.d. Zagreb uz naznaku za 2. Hrvatski gerontološki kongres. Broj deviznog računa: 2500-9900000-313623, PBZ d.d. Zagreb uz naznaku za 2. Hrvatski gerontološki kongres.