

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci
SVEUČILIŠTE U RIJECI

34. simpozij

SUVREMENI PRISTUP U DIJAGNOSTICI I PREVENCIJI DEMENCIJA



17. rujna 2019.
u 13,00 sati

Sveučilišni kampus, Sveučilišni Odjeli, Dvorana O-030,
Radmile Matejčić 2, Rijeka

Informacije

Željana Mikovčić, Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci,
Radmile Matejčić 2, 51 000 Rijeka
tel. 051 584 826, e-pošta: rimed@hazu.

PROGRAM

OTVORENJE (13,00 – 13,30)

Uvodno slovo

Akademik Daniel Rukavina, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, voditelj
Zavoda za biomedicinske znanosti u Rijeci, Rijeka

Pozdravi uzvanika

Prof. dr. sc. Davor Štimac, ravnatelj Kliničkog bolničkog centra u Rijeci, Rijeka

Prof. dr. sc. Tomislav Rukavina, dekan Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci,
Rijeka

Akademkinja Vida Demarin, tajnica Razreda za medicinske znanosti Hrvatske
akademije znanosti i umjetnosti, Zagreb

Prof. dr. sc. Snježana Prijic Samaržija, rektorica Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

13,30 – 14,30 h

I. PREDSTAVLJANJE KNJIGE

NEURODEGENERATIVE DISEASES - DEMENTIAS

Izdavač: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti – Zavod za biomedicinske
znanosti u Rijeci i Sveučilište u Rijeci, Zagreb-Rijeka 2019.

Riječ urednika:

Akademik Daniel Rukavina, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, voditelj
Zavoda za biomedicinske znanosti u Rijeci, Rijeka

Doc. dr. sc. Vladimira Vuletić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka -
Predstojnica Klinike za neurologiju

Osvrt recenzenata:

Akademik Zvonko Kusić, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb

Profesor emeritus Juraj Sepčić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Stanka za kavu: 14,30 – 14,45

14,45 – 16,30 h

II. DEMENCIJA KAO PANDEMIJA DANAŠNJICE

Predsjedaju: Daniel Rukavina i Juraj Sepčić

Prof. dr. sc. Nenad Bogdanović, Karolinska Institut i Karolinska Sveučilišna bolnica, Stockholm, Švedska

Sadašnje spoznaje o Alzheimerovoj bolesti

Doc. dr. sc. Vladimira Vuletić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Demencija kod Parkinsonove bolesti

Akademkinja Vida Demarin, Međunarodni institut za zdravlje mozga, Zagreb

Možemo li prevenirati demenciju?

Znanstveni odbor

Daniel Rukavina, predsjednik

Vladimira Vuletić, Vida Demarin,
Nenad Bogdanović

Organizacijski odbor

Vladimira Vuletić, predsjednica

Zoran Tomić, Valentino Rački

Sadašnje spoznaje o Alzheimerovoj bolesti

Nenad Bogdanović^{1,2}

¹Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

²Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Demencija je sindrom koji obuhvaća niz neuroloških poremećaja karakteriziranih gubitkom pamćenja i oštećenjem kognitivnih funkcija te promjenama ponašanja. Alzheimerova bolest (AB) najčešći je oblik demencije, koja obuhvaća do 60% svih vrsta demencije. Povećanje dobi najvažniji je faktor rizika za AD i druge demencije, a kako životni vijek raste i demografsko starenje je biološka činjenica, širom svijeta, očekuje se udvostručenje broja oboljelih od demencije. U 2015. godini procijenjeno je da je od demencija oboljelo gotovo 47 milijuna ljudi širom svijeta, a očekuje se da će brojke do 2030. doseći 75 milijuna, a do 2050. 131 milijuna. Najveći porast očekuje se u zemljama s niskim i srednjim bruto nacionalnim prihodom (BNP). Nedovoljne dijagnostičke usluge ostaju glavna prepreka pružanju odgovarajuće skrbi pacijentima s demencijom. Iako tretmani lijekovima koji modificiraju bolesti trenutno nisu dostupni, pravovremena i točna dijagnoza preduvjet je pravovremenom započinjanju simptomatskog liječenja i pružanju adekvatne skrbi pacijentima i njihovim najbližima. Procjenjuje se da samo 20–50% pacijenata koji žive s demencijom imaju dokumentiranu dijagnozu u primarnoj skrbi, a taj je udio znatno niži u zemljama s niskim i srednjim BNP-om. Demencija, uključujući AB, multifaktorski je poremećaj koji je određen međusobnim utjecajem genetske osjetljivosti, te različitih čimbenika okoline tijekom cijelog životnog vijeka. Starija dob je najjači faktor rizika za AB i druge demencije, a pacijenti koji razviju genetske oblike demencija prije dobi od 65 godina čine samo vrlo mali udio svih slučajeva (1-5%). Kako točni podaci o prevalenciji demencija i AB u Republici Hrvatskoj (RH) ne postoje, gruba procjena, koja se bazira na podacima ekonomskih i demografskih modela, indicira da u RH (cc 4 mil stanovnika) je 1,5% stanovništva s dijagnozom demencije gdje 0,9% otpada na AB što iznosi oko 36000 s AB. Incidencija demencija je 0,27 % a AB je oko 0,16% godišnje što iznosi oko 10000 novih pacijenata s demencijom odnosno 6400 s AB. U Primorsko-Goranskoj Županiji novih pacijenata sa dijagnozom demencije je oko 850 a od toga 540 s AB. Većina slučajeva demencije i AB barem se dijelom pripisuje kardiovaskularnim čimbenicima rizika (npr. hipertenzija, dijabetes i pretilost) i psihosocijalnim čimbenicima (npr. niskim stupnjem obrazovanja, smanjenim socijalnim i društveni angažmanom i nedostatkom slobodnih aktivnosti). Istovremeno, smanjenje prije navedenih rizičnih faktora je danas jedan od važnih interventnih pristupa ka smanjenju demencija. Važno je napomenuti da duboka starost ne mora voditi u demenciju što pokazuju mnoge svjetske studije stoga demencija se mora smatrati bolešću, a ne neizbježnom posljedicom starenja. Prisutnost amiloidnih plakova i neurofibrilarnih promjena te selektivno propadanje neurona su glavne neuropatološke karakteristike AB. Količina patoloških promjena korelira s propadanjem kognitivnih funkcija mada kognitivna sposobnost može ostati zadržana, usprkos uznapredovaloj neuropatologiji, kod mnogih pojedinaca čije životne navike su karakterizirane kognitivno stimulirajućim aktivnostima ili visokom razinom obrazovanja ili bogatom socijalnim umreženjem. Kako ti životni faktori nadoknađuju štetne učinke cerebrovaskularne i AB patologije u starenju ostaje otvorena za raspravu. Koncept kognitivne rezerve je fokus intenzivnog istraživanja. Neuropatološka i genetska promatranja dovela su do hipoteze o amiloidnoj kaskadi koja predlaže da nefiziološka

akumulacija proteina A β -amyloid pokreće molekularnu kaskadu toksičnih efekata koji dovode do neurodegeneracije a potom do kliničkih manifestacija demencije. Vjeruje se da se neki proteinski oblici A β (A42 ili A43) specifično započinju kaskadu neurotoksičnosti čak 20 godina prije prve manifestacije kognitivnih promjena. Dijagnoza sindroma demencije definira se nemogućnošću samostalnog obavljanja svakidašnjih aktivnosti jednog pojedinca te je osnova za početak farmakološkog i nefarmakološkog tretmana. Za uspješnost terapije demencija važno je točno i pravovremeno definiranje uzroka demencije što je izuzetno važno pri odlučivanju o liječenju i procjeni prognoze pogoršavanja stanja demencije. U starijih ljudi, kod kojih je većina demencije uzrokovana multifaktorijalnim čimbenicima liječenje drugih potencijalnih uzročnika kognitivne slabosti je mandatorno (hipotireoza, anemija, hipovitaminoze itd). Učinkovito liječenje AB i ostalih demencija možda je danas najveća nezadovoljena potreba s kojom se suočava moderna medicina. Za razvoj djelotvornih i prihvatljivih terapija bit će potreban organiziran i usklađen odnos između vladinih agencija, akademskih istraživača i industrije. Opća stopa uspjeha razvoja lijekova za AB bila je loša. Nekoliko je lijekova odobreno za simptomatsko liječenje demencije i nalaze se na tržištu već gotovo 25 godina dok je nekoliko kandidata za lijekove u završnim fazama kliničkih ispitivanja. U RH sustavno započinjanje simptomatskim liječenjem kasnilo je gotovo 15 godina što je bilo jednim dijelom uzrokovano i pomanjkanjem dijagnostičkih rutina te nepravovremenom dijagnozom demencija. Nefarmakološke intervencije i aktivno rano uključivanje njegovatelja trebali bi biti sastavni dio strategija liječenja demencija i naročito AB. Dijagnoza i liječenje, neuropsihijatrijskih simptoma te poboljšanje psihosocijalnog statusa ključni su elementi u porastu kvalitete života pacijenata s AB-om i njihovih obitelji. Promjene životnog stila, fizička aktivnost i pravilna prehrana te socijalna podrška mogu imati ulogu u svim fazama bolesti, ali potrebno je više istraživanja unutar pojedinačnih socijalnih sredina kako bi se usmjerilo na pravilnu provedbu intervencijskih programa. Danas u svijetu su općeprihvaćene smjernice poboljšanja njege, liječenja i prevencije demencije koje bi trebale biti inkorporirane i u medicinski sustav RH te se mogu nabrojati. 1) Svi oboljeli od AB bi trebali imati pristup pouzdanoj i pravovremenoj dijagnozi i liječenju, koja započinje već na nivou opće prakse i obiteljske medicine te se nastavlja u specijaliziranim centrima pri bolnicama. 2) razvoj i primjena smjernice za pružanje skrbi pacijentima s demencijom su nezaobilazni dijelovi nacionalnih politika ili nacionalnih planova. Takvi bi okviri trebali promicati koordinaciju između zdravstvene zaštite, socijalne skrbi i ostalih relevantnih dionika. 3) Razvoj infrastrukture na lokalnim razinama koja će omogućiti uporabu pravilne dijagnostike te farmakoloških i nefarmakoloških intervencija kod pacijenata s kognitivnim promjenama. 4) Prevencija čimbenika rizika - uključujući visoki krvni tlak, pretilost, tjelesnu neaktivnost i nezdravu prehranu te promocija zdravijeg stila života u srednjoj životnoj dobi može poboljšati opće zdravstveno stanje stanovništva u starosti te smanjiti incidenciju demencija. 5) Otkrića novijih lijekova ili efikasne terapije protiv AB ostaje imperativ. 6) Etička razmatranja sve su važnija kod davanja dijagnoza i liječenje te pri diskusiji o genetskim čimbenicima i otkrivanju genetskog statusa pacijenta. U naprednijim fazama bolesti, etička razmatranja odnose se na poboljšano i pravovremenije donošenje odluka o skrbi na kraju života. 7) Svijest o demencijama a naročito o AB treba poboljšati aktivnostima na svim nivoima naobrazbe te informiranjima putem socijalnih medija i organizacijama pacijenata. 8) Potreba za uvođenjem registra demencija na državnom i na regionalnom nivou je nezaobilazna

i obavezna da bi se razumjela demografija demencija te zapocinjalo pravovremeno planiranje ekonomskih resursa dijagnostike, liječenja i skrbi. 9) RH i njen medicinski sustav mora prioritizirati s razvojem pretkliničke i kliničke znanosti o demencijama, razvijati svoju znanstvenu i stručnu bazu te proširiti znanstvena suradnja i izmjenu iskustava s centrima izvrsnosti u svijetu.

Demencija kod Parkinsonove bolesti

Vladimira Vuletić^{1,2}

¹Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

²Medicinski fakultet Sveučilište u Rijeci, Rijeka

Demencija je čest ali i nedovoljno prepoznat problem kod uznapredovale Parkinsonove bolesti (PB). Demencija u uznapredovanoj Parkinsonovoj bolesti (PB) je česta ali nedovoljno prepoznata. Obično se kod Parkinsonove bolesti razmišlja o glavnim motoričkim simptomima (tremor, brakinikezija/akinezija, rigiditetu) ali nemotorički simptomi, posebno demencija, utječu na kvalitetu života i raniji smještaj u ustanove. Prevalencija demencije kod PB se kreće od 30-40% a oko 10% oboljelih od PB će razviti demenciju u godini što je 4-6 puta više nego osobe bez PB. U općoj populaciji pacijenata s demencijom, 3 to 4% slučajeva pripadaju demenciji kod Parkinsonove bolesti (PDD). Iako kognitivni problem mogu postojati već kod postavljanja dijagnoze, prosječno trajanje PB je 10 godina kada se razvije demencija. PDD svakako utječe na funkcioniranje, kvalitetu života, iscrpljivanje i sagorijevanje njegovatelja i ostalih članova obitelji.

Rizični faktori za PDD, koji su do sada proučavani su: visa dob, teži oblik parkinsonizma (posebno rigiditet, posturalna nestabilnost, problem s hodom), blagi kognitivni problem u početku, muški spol, edukacija, depresija, vidne halucinacije. Okolišne čimbenike ne treba zanemariti jer studije pušenje povećava rizik 5 puta za demenciju kod PB, uz obrnutu povezanost s estrogenskom nadomjesnom terapijom.

Kognitivni poremećaji kod Parkinsonove bolesti varira od subjektivnog kognitivnog, blagog kognitivnog poremećaja do demencije. Karakteristično je da uključuje disfunkciju pažnje, pamćenja, kao i izvršnu, vidno-prostornu disfunkciju. PDD je češća kod akinetsko-rigidnog tipa. Ekspertna grupa u međunarodnom društvu za bolesti pokreta je razvila dijagnostičke kriterije za PDD koji uključuju progresivni poremećaj u više od jedne gore navedene kognitivne domene i s barem jednim bihevioralnim simptomom (apatijom, depresijom/anksioznosti, halucinacijama, deluzijama i povećanom dnevnom pospanosti).

Mnoge neuropatološke studije pokazuju da je limbička i kortikalna prisutnost Lewyjevih tjelešaca i patologije Alzheimerove bolesti povezana s težinom kognitivnog poremećaja i brzinom napredovanja. Tu su uključeni neurotransmiteri poput dopamine, acetilkolina, noradrenalina i serotonina koji uz značajan gubitak limbičkih i kortikalnih projekcija dopaminskih, noradrenalinskih, acetilkolinskih i serotoninskih neurona doprinose kortikalnom poremećaju. Predloženi su i mehanizmi koji doprinose kognitivnim promjenama kod Parkinsonove bolesti poput: promjene na proteinima, aktivnost neurotransmitera, neuroinflamatorni i dijabetes mellitus, mitohondrijalna disfunkcija i retrogradni signali, promjene mikroglije i astroglije, genetika, aktivacija adenozičkih

receptora i poremećaj moždane mreže. Zna se da nizak nivo epidermalnog i poput inzulina faktora rasta ili urične kiseline u plazmi / serumu i amiloid beta u likvoru , redukcija moždane kolinergične inervacije i glukoznog metabolizma mjereno PET-om većinom u posteriornom području i hipokampalna atrofija na MRI su pokazatelji rizika za demenciju kod Parkinsonove bolesti

Poznata je uloga APOE*ε4 alela, mutacije glukocerebrozidaze (GBA) i mutacije u alfa-sinuklein genu (SNCA) u kognitivnom poremećaju kod Parkinsonove bolesti. Još uvijek nemamo učinkovito liječenje demencije kod Parkinsonove bolesti. Samo je rivastigmin dobio odobrenje FDA (Food and Drug Administration). Ostali antidementivi imaju umjeren efekt kod demencije Parkinsonove bolesti. Kognitivni trening, fizička aktivnost i neurostimulacija imaju obećavajući rezultate. U zaključku, iako se mnogo spoznalo zadnjih desetak godina u definiranju kriterija, epidemiologiji, rizičnim faktorima, strukturalnim i funkcionalnim pretragama, neuropatologiji, i dalje imaju dosta nepoznanica prvenstveno u etiologiji, dobrim biomarkerima za predementnu fazu, neuroprotektivnim lijekovima i učinkovitom liječenju.

Možemo li prevenirati demenciju?

Vida Demarin

Međunarodni institut za zdravlje mozga, Zagreb

Demencija predstavlja jedan od najvećih globalnih izazova zdravstvene i socijalne skrbi u ovom stoljeću. Više od 50 milijuna ljudi širom svijeta pati od demencije, a predviđa se da će se taj broj do 2050. godine utrostručiti. Starenje je često povezano s oštećenjem kognitivnih funkcija. Stoga je prevencija kognitivnih oštećenja imperativ. Demencija uključuje heterogenu skupinu poremećaja, a najčešći su Alzheimerova bolest i vaskularna demencija. Većina čimbenika rizika kao što su hipertenzija, dijabetes melitus, hiperholesterolemija, atrijska fibrilacija i pušenje nisu isključivo faktori rizika za vaskularnu demenciju, već i za Alzheimerovu bolest. Na genetsko nasljeđe i alel ApoE4 ne možemo utjecati, to je čimbenik rizika za Alzheimerovu bolest na koji ne možemo utjecati. No u istraživanju *Lancet Commission on Dementia*, objavljenom nedavno u *Lancet Neurology*, navedeni su čimbenici rizika na koje možemo utjecati, npr. edukacija u ranoj životnoj dobi, bolje obrazovanje omogućuje bolju zaštitu od demencije. Povišen krvni tlak, slabiji sluh, debljina, šećerna bolest, tjelesna neaktivnost, depresija i društvena izoliranost, samo su neki od čimbenika rizika na koje se može utjecati određenim intervencijama u životnom stilu. Jedan dio demencija moguće je spriječiti ili barem usporiti njeno napredovanje, ranom intervencijom.

Početne promjene stijenke krvnih žila mogu se otkriti ultrazvučnim metodama ili određenim biomarkerima. Ove metode omogućuju otkrivanje promjena prije nego što bolest postane klinički vidljiva.

Ključevi za očuvanje zdravlja mozga u našim su rukama, zdrava prehrana (mediteranska prehrana), redovita tjelesna aktivnost, nošenje sa stresom u svakodnevnom životu, vježbe moždanih funkcija, tzv. „brain fitness“, san i spavanje, te društvena uključenost. Posljednjih se godina mnogo govori o vrijednosti mediteranske prehrane za zdravlje, posebno u prevenciji moždano-žilnih i srčanih bolesti, a također i Alzheimerove bolesti. Rezultati kliničkih pokusa na velikom broju ispitanika objavljeni u eminentnim časopisima (NEJM, Lancet, Circulation etc.) to nedvojbeno dokazuju.

Redovita tjelesna aktivnost neophodna je za uredno funkcioniranje čitavog organizma, a posebno mozga, s obzirom da se na taj način podiže razina neurotrofina BDNF-a, koji je ključan za koncentraciju, pamćenje i učenje. Niska razina BDNF-a dovodi do depresije i lošijeg kognitivnog funkcioniranja.

Stres je teško definirati, za nekoga je određena situacija stres, a za drugog samo poticaj. No svakako je poželjno što manje stresa u našem životu.

Da bi mozak uredno funkcionirao, potrebni su mu stalni poticaji, novi zadaci, učenje novih znanja, jer rutina svakodnevnice „ubija“ svježinu moždanih funkcija.