

# Mechanizmy leżące u podłoża choroby Alzheimera

## Mechanisms underlying Alzheimer's disease

Anna Maria Bugaj<sup>1</sup>, Natalia Jermakow<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski

<sup>2</sup>Katedra Psychofizjologii Procesów Poznawczych, Wydział Psychologii, SWPS Uniwersytet Humanistycznospołeczny w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2016; 11, 3: 85–92

### Adres do korespondencji:

Natalia Jermakow

Wydział Psychologii

SWPS Uniwersytet Humanistycznospołeczny

ul. Chodakowska 19/31, 03-815 Warszawa

e-mail: njermakow@gmail.com

### Streszczenie

Choroba Alzheimera (*Alzheimer disease* – AD) to najpowszechniej występujący typ otępienia, które postępuje na przestrzeni lat, powodując poważne deficyty funkcji poznawczych. Są one wynikiem zaniku obszarów okołohipokampalnych, co, jak się uważa, jest spowodowane odkładaniem amyloidu beta. Z patologicznego punktu widzenia AD definiowana jest przez utratę neuronów, agregację blaszek amyloidowych oraz formowanie się hiperfosforylowanego białka tau w splątki.

Istnieje wiele hipotez dotyczących mechanizmów i przyczyn AD, ale jej etiologia nie jest w pełni jasna. Wyróżnia się dwa typy AD: o wczesnym początku (*early-onset Alzheimer disease* – EOAD), ten typ obejmuje genetycznie dziedziczną postać rodzinną AD (*familial Alzheimer disease* – FAD), oraz o późnym początku (*late-onset Alzheimer disease* – LOAD). Mimo że FAD jest bardzo rzadką postacią AD, jej etiologia jest dobrze zrozumiana i opisana. Znacznie częściej występująca forma LOAD jest trudniejsza do wyjaśnienia, gdyż wydaje się bardziej zróżnicowana.

Diagnozę stawia się z zastosowaniem wielu narzędzi, dzięki którym można wykryć zarówno wczesne zmiany, jak i ich postępowanie w późniejszych fazach choroby. Wykorzystanie markerów biologicznych oraz poznawczych pozwala diagnozować zmiany fizjologiczne, strukturalne i funkcjonalno-poznawcze.

Ostatnie lata przyniosły kilka nowych hipotez dotyczących powstawania deficytów oraz metod diagnozowania AD. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie hipotez i metod zarówno najnowszych, jak i tych dobrze ugruntowanych.

**Słowa kluczowe:** amyloid beta, tau, biomarkery, markery poznawcze.

### Wstęp

Choroba Alzheimera (*Alzheimer disease* – AD) jest najczęściej występującą chorobą otępienną. Szacuje się, że dotyka 7% osób po 60. roku życia i że w roku 2050 liczba chorych wzrośnie trzykrotnie.

### Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common kind of dementia in the elderly. It progresses over the years and leads to severe deficits in cognitive functions. The deficits are caused by parahippocampal atrophy that is thought to be an effect of amyloid beta deposition. The disease is pathologically defined by severe neuron loss, amyloid beta aggregation and formation of neurofibrillary tangles consisting of hyperphosphorylated tau protein.

There are several hypotheses regarding mechanisms and causes of the disease, but the etiology of Alzheimer's disease is not yet fully understood. Two kinds of AD are recognized: early-onset AD (EOAD), of which many cases are genetically inherited familial AD (FAD), and late-onset AD (LOAD), which is not necessarily inherited. Although FAD is a very uncommon form of dementia, its etiology is very well recognized. The more common LOAD is much more difficult to explain, since it seems to be very differentiated.

The diagnosis is based on a large range of tools that detect both early changes and their progression in the later phases of the disease. Using both biomarkers and cognitive markers allows one to diagnose physiological, structural and cognitive changes.

Research ongoing for the past years brought us a few hypotheses about the formation of impairments in AD, and the methods of diagnosis. Therefore the aim of this article is to present the newest ones as well as those that are well established.

**Key words:** amyloid beta, tau, biomarkers, cognitive markers.

Można wyróżnić trzy stadia AD w zależności od nasilenia objawów. Pierwsze stadium trwa ok. 2–5 lat i rozpoczyna się problemami z pamięcią oraz wycofaniem z życia społecznego. Drugie charakteryzuje się takimi objawami, jak trudności w rozpoznawaniu znajomych osób,

znaczne pogorszenie pamięci, zdarzają się także halucynacje, urojenia i gwałtowne zachowania. W trzecim stadium deficyty pamięci i innych funkcji poznawczych są na tyle posunięte, że chory wymaga już stałej opieki medycznej (Barcikowska-Kotowicz 2014).

Mimo licznych badań w dalszym ciągu nie jest znane podłoże najczęściej występującej postaci sporadycznej (Piaceri i wsp. 2013). Nie istnieje lek na tę chorobę, medycyna dysponuje jedynie terapią paliatywną. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat AD, podstawowych założeń i mechanizmów prowadzących do powstawania pogłębiających się deficytów pamięci i innych procesów poznawczych.

Kryteria Dubois i wsp. (2014) zakładają wykorzystywanie wielu metod w celu rozpoznania oraz późniejszego monitorowania przebiegu choroby. W diagnostyce używa się testów neuropsychologicznych badających pamięć. W późniejszym etapie dołącza się testy laboratoryjne oraz badania neuroobrazowe, aby monitorować poziomy amyloidu beta ( $A\beta$ ) oraz tau, a także progresję zmian neurodegeneracyjnych.

## Patofizjologia choroby Alzheimera

Mózg zdrowej osoby dorosłej składa się z ok. 86 miliardów neuronów i ok. 100 trylionów synaps (Herculano-Houzel i wsp. 2009). U osoby chorej na AD liczba synaps drastycznie spada, neurony obumierają, a objętość mózgu ulega dramatycznemu zmniejszeniu (Wenk 2003).

Z histologicznego punktu widzenia wyróżnia się dwa typy nieprawidłowości białkowych: blaszki amyloidowe, gromadzące się poza neuronami, i zwyrodnienia neurofibrylarne, które powstają w neuronach i powodują ich obumieranie (Serrano-Pozo i wsp. 2011). W konsekwencji tych nieprawidłowości dochodzi do zmian strukturalnych zarówno w dystrybucji istoty białej, jak i szarej (Bartzokis i wsp. 2003; Brun i Englund 1981).

Uważa się, że kumulacja amyloidu w postaci blaszek amyloidowych zakłóca przekazanie sygnału synaptycznego i w wyniku powstawania wolnych rodników (RFT), poprzez aktywację kinazy ASK1, przyczynia się do apoptozy neuronów (Varadarajan i wsp. 2000; Kadowaki i wsp. 2005), natomiast splątka tau blokuje wewnątrzkomórkowy transport niezbędnych do odżywiania komórki cząsteczek (Avila i wsp. 2004).

## Amyloid beta

Amyloid beta to białko składające się z 39–43 aminokwasów. Ma dwie izoformy – rozpuszczalną  $A\beta_{40}$  i nierozpuszczalną  $A\beta_{42}$ , która występuje

w znacznie większym stężeniu procentowym u pacjentów z AD i ma skłonności do agregacji (Burdick i wsp. 1992; Gravina i wsp. 1995).

W normalnych warunkach fizjologicznych  $A\beta_{40}$  stanowi 90%, a  $A\beta_{42}$  mniej niż 5% amyloidu w komórce (Li i wsp. 2015). Powstawanie złogów amyloidu jest zależne od mutacji genu kodującego białko APP, która została zidentyfikowana jako przyczyna wczesnej, dziedzicznej formy AD (Goate i wsp. 1991). Kolejne analizy wykazały jednak istotny związek rodzinnej postaci choroby z mutacjami genów *PSEN1* i *PSEN2* zlokalizowanych na chromosomie 14 (Schellenberg i wsp. 1992; Scherrington i wsp. 1995). Obecnie wiemy, że mutacje APP przyczyniają się do powstania jedynie 0,1% przypadków AD (Reitz i wsp. 2011), natomiast główną przyczynę stanowią mutacje genów presenilin.

Amyloid powstaje na drodze proteolizy białka APP w wyniku cięcia przez alfa i gamma-sekretazy i większość znajduje się w cytozolu. Nie jest znana fizjologiczna rola amyloidu, jednak pełni on pewne funkcje w organizmach zdrowych, przypuszcza się, że może hamować aktywność gamma-sekretazy na drodze negatywnego sprzężenia zwrotnego (Kamenetz i wsp. 2003). APP jest białkiem transbłonowym, którego główną funkcją jest inicjowanie formowania się synaps oraz ich naprawa. Nadmierna ekspresja (np. w wyniku urazów) skutkuje z kolei nadmierną produkcją  $A\beta$ . Z drugiej jednak strony, sama kaskada  $A\beta$  oraz formowanie się płytek amyloidowych nie musi być czynnikiem zwiastującym późniejsze pojawienie się AD (Iqbal i wsp. 2014). Jest to zgodne z opisanym w dalszej części artykułu modelem Jacka (Jack i wsp. 2013).

Walsh uważał, że agregacja amyloidu jest główną przyczyną neurotoksyczności, a oligomery  $A\beta$  są jego najbardziej toksycznymi formami (Walsh i wsp. 2002). Mechanizm agregacji i kumulacji blaszek starczych jest wyjaśniany przez zaburzenie proporcji  $A\beta_{42}$  do  $A\beta_{40}$ . Prowadzi to do: apoptozy indukowanej reakcją receptorów i białek powierzchniowych komórek, stresu oksydacyjnego i kumulacji wolnych rodników, uszkodzeń błony komórkowej, bariery lipidowej, zaburzeń homeostazy Ca i Na, uszkodzeń DNA (Varadarajan i wsp. 2000), a także do reakcji układu odpornościowego, upośledzającej w konsekwencji oczyszczanie przestrzeni międzykomórkowych z amyloidu przez komórki mikroglejowe.

Amyloid degeneruje neurony cholinergiczne i uszkadza transmisję cholinergiczną na różnych jej etapach. Fragmenty peptydów uwalniane ze złogów amyloidu beta hamują syntezę

acetylocholinę i procesy oszczędzania tego neuroprzekaźnika (wychwyt zwrotny cholinowy). Dochodzi do znacznej redukcji wydzielania acetylocholinę w następstwie selektywnej śmierci neuronów jądra podstawnego Meynerta i innych jąder wysyłających aksony do hipokampa i kory skroniowej (Sobów 2013). Proces ten rozpoczyna się od redukcji syntezy acetylotransferazy cholinowej (*ChAT*).

### Białko tau

Białko tau jest białkiem związanym z mikrotubulami (*MAP*), formuje cytoskielet i zapewnia jego stabilność, warunkuje także średnicę aksonu i transport aksonalny (Avila i wsp. 2004). Występuje głównie w neuronach ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ale ślady jego ekspresji widoczne są także w astrocytach i oligodendrocytach OUN (Shin i wsp. 1991).

Białko to kontroluje stabilizację mikrotubuli na dwa sposoby: za pomocą izoform i fosforylacji. Fosforylacja tau jest regulowana przez kinazy GSK3 $\alpha$ , GSK3 $\beta$  i MAPK13 (Cavallini i wsp. 2013). GSK3, kinaza serynowo-treoninowa, powoduje fosforylację tau prowadzącą do zaburzeń w organizacji mikrotubuli (Taniguchi i wsp. 2001). Hiperfosforylacja tau powoduje agregację parzystych, skręconych włókienek tego białka, których wadliwa konformacja jest następnie przenoszona na okoliczne białka tau. Formacja spletków rozpoczyna się w korze węchowej, skąd rozprzestrzenia się do hipokampa i następnie do dalszych części kory (Braak i Braak 1991).

### Mapowanie zmian strukturalnych w chorobie Alzheimerera

Zmiany w objętości mózgu w AD są znane i dobrze opisane, niewiele natomiast wiadomo na temat zmian mikrostrukturalnych. W badaniu Canu i wsp., by zmapować zmiany mikrostrukturalne, wykorzystano rezonans magnetyczny, odpowiednio do obrazowania zmian mikro- i makrostrukturalnych, a następnie porównano mikrostrukturalne uszkodzenia tkanek z atrofią na poziomie całych struktur. Porównanie wyników pokazało, że istnieją rejony wykazujące zmiany atroficzne i nieuszkodzone oraz obszary z uszkodzeniami, które nie uległy jednak znaczącej atrofii (Canu i wsp. 2011).

Utratę objętości istoty szarej połączoną ze zmianami mikrostrukturalnymi odnotowano, zgodnie z przewidywaniami, w obszarach: hipokampa, środkowego płata skroniowego, zakrętu

obřęczy i płata ciemieniowego. Zmiany zarówno w objętości, jak i mikrostrukturze istoty białej były zgodne z wcześniejszymi badaniami i wystąpiły w odpowiednich pęczkach połączeń: ciało modzelowate (Chaim i wsp. 2007), okolice hipokampalne (Stoub i wsp. 2006), okolice zakrętu obřęczy (Villain i wsp. 2008).

Obszary, w których wystąpiły uszkodzenia na poziomie mikro (złogi amyloidowe, zwyrodnienia neurowłókienkowe i podwyższony poziom żelaza, który zakłóca prawidłową pracę mitochondriów) niezależne od atrofii, to: torebka wewnętrzna, konary środkowe mózdzku, prążkowie, wzgórze, kora ruchowa (rejon przedśrodkowy), włókna wzgórzowokorowe. Zmiany te są zgodne z wcześniejszymi spostrzeżeniami dotyczącymi problemów ruchowych postępujących wraz z rozwojem choroby (Xie i wsp. 2006), mianowicie u pacjentów w późniejszych stadiach choroby odnotowuje się zmiany w wyżej opisanych obszarach kory ruchowej (Frisoni i wsp. 2009). Oznacza to, że zmiany mikrostrukturalne niewpływające na objętość mogą być dobrym predyktorem rozwoju choroby.

### Etiologia choroby Alzheimerera

Aktualny stan wiedzy nie pozwala określić przyczyn AD i związanych z nią zaburzeń poznawczych. Istnieją dwie główne hipotezy służące wyjaśnieniu i zrozumieniu neurodegeneracji alzheimerowskiej.

#### Hipoteza amyloidowa

Wysunięta w 1984 r. hipoteza amyloidowa (Glennier i Wong 1984), wsparta w 1991 r. przez Hardy'ego i Allsopa, opiera się na odkryciu, że białko APP (prekursor A $\beta$ ) jest ulokowane na chromosomie 21, a osoby dotknięte trisomią tego chromosomu (zespół Downa) wykazują powszechnie zachorowalność na AD, co potwierdzają także późniejsze badania (Lott i Head 2005). Również *APOE4*, polimorfizm będący głównym genetycznym czynnikiem ryzyka zachorowania na AD, prowadzi do nagromadzenia się A $\beta$  jeszcze w stadium przedklinicznym tej choroby (Hardy i Allsop 1991). Natomiast nosicielstwo wariantu  $\epsilon 2$  jest związane z 50-procentową redukcją ryzyka zachorowania (Conejero-Goldberg i wsp. 2014).

W 2009 r. odkryto specyficzne receptory, do których przyłączają się oligomery amyloidowe i które wykazują powinowactwo z prionami odpowiedzialnymi za chorobę Creutzfeldta-Jakoba (Lauren i wsp. 2009), i teoria amyloidowa została zmodyfikowana. Wedle nowej hipotezy spo-

krewnione z amyloidem białko błonowe PrPC, a nie sam A $\beta$  ma wpływ na rozwój choroby (Liu i wsp. 2015).

### Hipoteza tau

W 2004 r. wykazano, że odkładanie się złożeń amyloidowych nie koreluje z utratą neuronów (Schmitz i wsp. 2004), co dało podstawy hipotezie, że głównym inicjatorem kaskady neurodegeneracyjnej jest białko tau, które, jeśli ulegnie hiperfosforylacji, tworzy zwyrodnienia neurofibrilarnych wewnątrz komórek nerwowych (Castellani i Perry 2014). Prowadzi to do uszkodzenia mikrotubuli i systemu transportu wewnątrzkomórkowego, a w końcu do apoptozy (Chun i Johnson, 2007).

W październiku 2015 r. ukazała się w „Nature Communications” publikacja wspierająca hipotezę tau i wyjaśniająca nieznanne dotąd mechanizmy rozprzestrzeniania się splotków – naukowcy z Massachusetts General Hospital odkryli bardzo specyficzny rodzaj białka tau, który w modelu mysim jako jedyny rozprzestrzenił się w neuronach, „zainfekowanych” tkanką zawierającą splotki charakterystyczne dla AD. Białko to ma dużą masę cząsteczkową, jest rozpuszczalne, ma wiele przyłączonych grup fosforanowych i chociaż stanowi niewielki procent całkowitej masy tau, jest łatwo transportowane aksonalnie i przekazywane poprzez synapsy do innych neuronów (Takeda i wsp. 2015).

### Model Jacka

W 2013 r. Jack i wsp. przedstawili uaktualniony, dwuosioły model przebiegu AD (Jack i wsp. 2010; Jack i wsp. 2013). Przedstawia on wzajemną relację poszczególnych biomarkerów oraz wpływ ich poziomów na postęp choroby w czasie. Model ten sugeruje, że w zależności od przypadku kolejność występowania oraz wykrywania markerów może być różna, i podkreśla wpływ dokładności urządzeń diagnostycznych na czas wykrycia choroby. Trzy wykresy przedstawione w artykule Jacka i wsp. (2013) obrazują różne warianty czasowe wystąpienia objawów.

### Profilaktyka i farmakologia

Systemowe podejście profilaktyczne realizowane w Stanach Zjednoczonych i krajach europejskich bazuje na badaniach populacyjnych i wysokim wskaźniku współwystępowania AD z takimi chorobami, jak cukrzyca/insulinooporność czy choroby układu krążenia. Kładzie się zatem nacisk na zdrowe odżywianie, ruch, ak-

tywność intelektualną (Reitz i wsp. 2011). Podkreśla się także znaczenie edukacji i dostępu do opieki medycznej (*The Population-based Health and Retirement Study* 2008 za: Opala 2014). Nie wypracowano natomiast metod profilaktyki specyficznych dla tej choroby, skutecznych stuprocentowo, co wielokrotnie podkreślane jest przez specjalistów.

Leczenie w AD polega jedynie na łagodzeniu objawów i obejmuje dwie grupy substancji aktywnych: inhibitory cholinesteraz (donepezyl, rywastygmina, galantamina) i antagonistów NMDA (memantyna). Duże nadzieje budzi opublikowana w 2016 r. praca Bredesena, która jest studium 10 przypadków pacjentów będących nosicielami allele APOE4. U 9 pacjentów spersonalizowane podejście terapeutyczne pozwoliło znacznie poprawić funkcjonowanie poznawcze mierzone za pomocą testów neuropsychologicznych (Bredesen 2016). Bredesen zwrócił również uwagę na heterogeniczność metaboliczną AD, co otwiera nowe obszary badań nad potencjalnymi terapiami (Bredesen 2015).

### Metody diagnostyczne

Zmiany obserwowane zarówno na poziomie neuronalnym, jak i strukturalnym oraz prowadzące do obniżenia funkcji poznawczych można aktualnie diagnozować na każdym etapie choroby (Reitz i Mayeux 2014). Do funkcji poznawczych można zaliczyć pamięć, uwagę oraz funkcje wykonawcze, które są związane ze złożonym przetwarzaniem informacji docierających ze środowiska. Funkcje wykonawcze, takie jak myślenie, procesy hamowania (nie-reagowanie na pojawiające się bodźce, gdy nie jest to wskazane) czy przełączanie stylu przetwarzania informacji ze względu na dostępną kategorię, ulegają pogorszeniu w wyniku progresji zmian charakterystycznych dla AD (Albert i wsp. 2011).

### Biomarkery

#### Osocze krwi

Osocze zdrowych osób zawiera stały poziom cząsteczek A $\beta$  regulowany przez fizjologiczną produkcję i odkładanie się w mózgu w postaci płytek. Natomiast w przypadku rodzinnie dziedzicznego AD stężenie A $\beta$  w osoczu jest zwiększone (Lui i wsp. 2010). Z kolei w przypadku sporadycznego AD wyniki są kontrowersyjne ze względu na różne protokoły prowadzenia badań, np. używanie różnych przeciwciał w celu zlokalizowania A $\beta$  (Reitz i Mayeux 2014).

### Płyn mózgowo-rdzeniowy

Badanie cząstek białka  $A\beta_{1-42}$ , sfosforylowanego tau ( $p$ -tau) oraz ogólnej liczby cząstek tau ( $t$ -tau) pozwala rozpoznawać AD już we wczesnych stadiach rozwoju choroby. U osób chorujących na AD stężenie  $A\beta$  jest zmniejszone, natomiast stężenia tau są zwiększone (Schmand i wsp. 2010). Stężenie tau w płynie mózgowo-rdzeniowym wzrasta wraz z wiekiem (od poniżej 300 pg/ml do 500 pg/ml odpowiednio wśród osób od 50. do 70. roku życia), co jest związane z procesem neurodegeneracyjnym. Badania pokazują również, że sfosforylowana forma tau jest czynnikiem różnicującym pomiędzy zdrowym starzeniem się a AD. Treonina 231 ( $p$ -tau<sub>231P</sub>) jest aminokwasem, podtypem sfosforylowanego tau, mającym największe znaczenie w procesie tworzenia się splątków neurofibrylarnych (Hampel i wsp. 2008). Niektóre badania prezentują sprzeczne wyniki, dlatego należy badać również czynniki wpływające na poziom tych biomarkerów, np. apolipoproteiny E (*APOE4*) (Reitz i Mayeux 2014).

### Magnetyczny rezonans jądrowy

Strukturalny magnetyczny rezonans jądrowy pozwala zlokalizować struktury ulegające atrofii. W AD zmiany strukturalne rozpoczynają się od okolic hipokampalnych, ciała migdałowatego i kory śródwężowej. Nie są to zmiany specyficzne dla tej choroby, pozwalają jednak ustalić wstępne kryteria diagnostyczne (Reitz i Mayeux 2014). Z kolei obrazowanie tensora dyfuzji umożliwia zróżnicowanie pomiędzy AD a łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (ŁZP) na podstawie zmian gęstości istoty białej w wyniku AD (Zhang i wsp. 2007).

Techniką z użyciem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego bada się sygnał BOLD, czyli rozkład utlenowanej i nieutlenowanej krwi w mózgu, co odpowiada badaniu aktywności danego rejonu (Bondi i wsp. 2005). Dlatego też zmniejszona aktywność obszarów odpowiedzialnych za pamięć (okolice hipokampalne) może zwiastować obniżanie się funkcji poznawczych w wyniku AD (Sperling 2011).

### Markery poznawcze

Najczęstszymi deficytami poznawczymi występującymi w AD są zaburzenia pamięci i są one pierwotne w stosunku do deficytów w zakresie innych funkcji poznawczych. Obniżenie sprawności poznawczej następuje zazwyczaj przed rozpoznaniem pełnoobjawowej AD. Proces dia-

gnostyczny obejmuje wywiad, w którym ocenia się, czy deficyty utrudniają codzienne funkcjonowanie, oraz różnicuje występujące objawy z objawami innych zaburzeń (np. uzależnienia od substancji psychoaktywnych). Badanie neuropsychologiczne obejmuje wywiad oraz testy przesiewowe, na podstawie których stwierdza się deficyty, głównie w zakresie pamięci, uwagi oraz funkcji wykonawczych (Albert i wsp. 2011).

Pogarszanie się funkcjonowania poznawczego może być powolne i postępować przez wiele lat, zanim objawy osiowe będą zauważalne do tego stopnia, aby móc rozpoznać AD (Kirova i wsp. 2015). Utrata sprawności procesów poznawczych jest charakterystyczna również dla zdrowego starzenia się oraz łagodnego obniżenia funkcji poznawczych (ŁZP, ang. *mild cognitive impairments* – MCI), dlatego też we wczesnych stadiach diagnostyka powinna obejmować różnicowanie pomiędzy AD a ŁZP (Geerlings i wsp. 1999). Do niedawna uważano, że kluczowe dla AD jest pogorszenie pamięci. Aktualnie nie tylko pamięć epizodyczna, lecz także inne procesy poznawcze (uwaga czy pamięć operacyjna) są wskaźnikami zarówno samej AD, jak i progresji ŁZP do AD (Summers i Saunders 2012).

### Pamięć epizodyczna

Deficyty pamięciowe są jednym z głównych objawów oraz pierwszym zwiastującym pojawienie się AD. Ma to związek z odkładaniem się  $A\beta$  w obszarach przyhipokampalnych (zakręt przyhipokampalny, kora śródwężowa), które na poziomie funkcjonalnym odpowiadają za przekazywanie informacji do pamięci długotrwałej (Mormino i wsp. 2009). Subiektywne odczucia dotyczące pogarszania się pamięci komunikowane przez pacjentów okazują się istotnym predyktorem późniejszego pojawienia się AD (Geerlings i wsp. 1999). Nowsze badania pokazały, że istnieje zależność pomiędzy zgłaszaniem obniżenia sprawności poznawczej a poziomami biomarkerów (Risacher i wsp. 2015).

### Pamięć robocza

Pamięć robocza jest nie tylko buforem pomiędzy uwagą a pamięcią krótkotrwałą, lecz także kontroluje same procesy uwagi. W związku z tym uważana jest za jeden z procesów należących do funkcji wykonawczych (Kirova i wsp. 2015). Zaburzenia pamięci roboczej są charakterystyczne dla AD, ponieważ z jednej strony wpływają na pojemność pamięci krótkotrwałej (utrzymanie elementów w pamięci), a z drugiej strony na procesy uwagowe. W celu sprawdzenia

pojemności pamięci roboczej przeprowadza się testy badające pojemność pamięci roboczej, czyli zdolność utrzymania w zasobach pamięciowych określonej liczby informacji (Redick i wsp. 2012).

### Funkcje wykonawcze

Funkcje wykonawcze, takie jak podejmowanie decyzji, planowanie czy hamowanie, również ulegają pogorszeniu w miarę pogłębiania się AD. Badania pokazują związek pomiędzy postępującymi deficytami funkcji wykonawczych a pamięcią epizodyczną. Jednak nie we wszystkich przypadkach można traktować to jako marker ze względu na niejednoznaczne wyniki wśród badanych pacjentów (Baudic i wsp. 2006).

Najpopularniejszym testem do badania funkcji wykonawczych jest Test sortowania kart z Wisconsin, który polega na dopasowaniu karty do poprzedniej na podstawie jednej z trzech cech (kolor, kształt lub liczba elementów). Okazuje się, że istnieją różnice dotyczące poprawności wykonania tego testu pomiędzy różnymi kohortami wiekowymi. Wyniki te są istotne zarówno dla osób mających, jak i niemających genotypu *APOE ε4* (Caselli i wsp. 2014).

### Omówienie

W ciągu ostatniej dekady można było zaobserwować ogromny postęp w badaniach nad AD. Rozpoczęty w 2012 r. *Alzheimer's Disease Sequencing Project* pozwolił m.in. odkryć 14 nowych genów związanych z rozwojem i postępem choroby (NIH 2015) oraz przyjrzeć się zmianom epigenetycznym w starzejącym się mózgu (De Jager i wsp. 2014). Coraz więcej badań wskazuje na heterogeniczność AD, a uaktualniony model Jacka podkreśla trudności diagnostyczne. Brak obecnie narzędzi, które pozwoliłyby odpowiednio wcześnie i pewnie zdiagnozować chorobę. Konieczne są dalsze badania nad profilaktyką i farmakologią.

### Piśmiennictwo

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-279.
2. Avila J, Lucas JJ, Perez M, et al. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev* 2004; 84: 361-384.
3. Barcikowska-Kotowicz M. Obraz kliniczny choroby Alzheimera – charakterystyka trzech stadiów choroby. W: Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimera. Raport RPO. Szczudlik A (red.). Polskie Towarzystwo Alzheimerowskie, Warszawa 2014; 19-21.
4. Bartzokis G, Cummings JL, Sultzer D, et al. White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2003; 60: 393-398.
5. Baudic S, Dalla Barba G, Thibaudet MC, et al. Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21: 15-21.
6. Bondi MW, Houston WS, Eyler LT, et al. fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. *Neurol* 2005; 64: 501-508.
7. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Act Neuropathol* 1991; 82: 239-259.
8. Bredesen DE. Metabolic profiling distinguishes three subtypes of Alzheimer's disease. *Aging* 2015; 8: 595-600.
9. Bredesen DE, Amos EC, Canick J, et al. Reversal of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Aging* 2016; 8: 1250-1258.
10. Brun A, Englund E. Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: neuronal loss and histopathological grading. *Histopathol* 1981; 5: 549-564.
11. Burdick S, Kwon D, Soreghan B, et al. Assembly and aggregation properties of synthetic Alzheimer's A4/beta amyloid peptide analogs. *J Biol Chem* 1992; 267: 546-554.
12. Canu E, McLaren DG, Fitzgerald ME, et al. Mapping the structural brain changes in Alzheimer's disease: the independent contribution of two imaging modalities. *J Alzheimers Dis* 2011; 26: 263-274.
13. Caselli RJ, Locke DE, Dueck AC, et al. The neuropsychology of normal aging and preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 84-92.
14. Castellani RJ, Perry G. The complexities of the pathology – pathogenesis relationship in Alzheimer disease. *Biochem Pharmacology* 2014; 88: 671-676.
15. Cavallini A, Brewerton S, Bell A i wsp. An unbiased approach to identifying tau kinases that phosphorylate tau at sites associated with Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 2013; 288: 23331-23347.
16. Chaim TM, Duran FL, Uchida RR, et al. Volumetric reduction of the corpus callosum in Alzheimer's disease in vivo as assessed with voxel-based morphometry. *Psych Res* 2007; 154: 59-68.
17. Chun W, Johnson GV. The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death. *F Biosc* 2007; 12: 733-756.
18. Conejero-Goldberg C, Gomar JJ, Bobes-Bascaran T, et al. APOE2 enhances neuroprotection against Alzheimer's disease through multiple molecular mechanisms. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 1243-1250.
19. De Jager PL, Srivastava G, Lunnon K, et al. Alzheimer's disease: early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci. *Nat Neurosci* 2014; 17: 1156-1163.
20. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614-629.
21. Frisoni GB, Prestia A, Rasser PE, et al. In vivo mapping of incremental cortical atrophy from incipient to overt Alzheimer's disease. *J Neurol* 2009; 256: 916-924.
22. Geerlings MI, Jonker C, Adèr HJ, et al. Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 531-537.
23. Glenner GG, Wong, CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 1131-1135.

24. 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: 704-706.
25. Gravina SA, Ho L, Eckman CB, et al. Amyloid beta protein (A beta) in Alzheimer's disease brain. Biochemical and immunocytochemical analysis with antibodies specific for forms ending at A beta 40 or A beta 42(43). *J Biol Chem* 1995; 270: 7013-7016.
26. Hampel H, Bürger K, Teipel SJ, et al. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 38-48.
27. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 383-388.
28. Hensley K. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: mechanisms, pathologic consequences, and potential for therapeutic manipulation. *J Alzheimers Dis* 2010; 21: 1-14.
29. Herculano-Houzel S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci* 2009; 3: 31.
30. Iqbal K, Liu F, Gong CX. Alzheimer disease therapeutics: focus on the disease and not just plaques and tangles. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 631-639.
31. Iwatsubo T. The gamma-secretase complex: machinery for intramembrane proteolysis. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14: 379-383.
32. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology* 2010; 9: 119-128.
33. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013; 12: 207-216.
34. Kadowaki H, Nishitoh H, Urano F, et al. Amyloid beta induces neuronal cell death through ROS-mediated ASK1 activation. *Cell Death Diff* 2005; 12: 19-24.
35. Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H. APP processing and synaptic function. *Neuron* 2003; 37: 925-937.
36. Kirova AM, Bays RB, Lagalwar S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 748212.
37. Lauren J, Gimbel D, Nygaard HB, et al. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers. *Nature* 2009; 457: 1128-1132.
38. Li H, Sun X, Xiao J. Impacts of clustering on noise-induced spiking regularity in the excitatory neuronal networks of subnetworks. *Front Comput Neurosci* 2015; 9: 85.
39. Liu P, Amar F, Ashe K, et al. Cellular prion protein and class-specific Aβ oligomers mediate plaque-associated cytopathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Assoc* 2015; 11: 504.
40. Lott IT, Head E. Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 383-389.
41. Lui JK, Laws SM, Li QX, et al. Plasma amyloid-beta as a biomarker in Alzheimer's disease: the AIBL study of aging. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 1233-1242.
42. Madeo J, Elsayad C. The role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2013; 3: 2.
43. Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 2009; 132: 1310-1323.
44. National Institute of Aging. 2014-2015 Alzheimer's Disease Progress Report: Advancing Research Toward a Cure. National Institutes of Health. U.S. Department of Health and Human Services 2015.
45. Opala G. Starzenie się społeczeństwa – aktualne dane, prognozy demograficzne i rekomendacje wynikające z polskiej prezydencji w Radzie Unii Europejskiej. W: Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimerza. Raport RPO. Szczudlik A (red.). Polskie Towarzystwo Alzheimerowskie, Warszawa 2014.
46. Piaceri I, Nacmias B, Sorbi S. Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. *F Biosci* 2013; 1: 167-177.
47. Redick TS, Broadway JM, Meier ME, et al. Measuring working memory capacity with automated complex span tasks. *Eur J Psychol Ass* 2012; 28: 164-171.
48. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 137-152.
49. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 640-651.
50. Risacher S, Kim S, Nho K, et al. APOE effects on Alzheimer's biomarkers in older adults with significant memory concerns. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 1417-1429.
51. Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, et al. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* 1992; 258: 668-671.
52. Sherrington R, Rogaeve EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-760.
53. Schmand B, Huizenga HM, van Gol WA. Meta-analysis of CSF and MRI biomarkers for detecting preclinical Alzheimer's disease. *Psychol Med* 2010; 40: 135-145.
54. Schmitz C, Rutten BP, Pielon A i wsp. Hippocampal neuron loss exceeds amyloid plaque load in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2004; 164: 1495-1502.
55. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Persp Biol* 2011; 1: a006189.
56. Shin RW, Iwaki T, Kitamoto T, et al. Hydrated autoclave pretreatment enhances tau immunoreactivity in formalin-fixed normal and Alzheimer's disease brain tissues. *Lab Invest* 1991; 64: 693-702.
57. Sperling R. The potential of functional MRI as a biomarker in early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 37-43.
58. Sobów T. Kliniczne aspekty stosowania memantyny w monoterapii i politerapii choroby Alzheimerza. *Psychiatria* 2013; 10: 24-31.
59. Stoub TR, deToledo-Morrell L, Stebbins GT, et al. Hippocampal disconnection contributes to memory dysfunction in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 10041-10045.
60. Summers MJ, Saunders NL. Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychol* 2012; 6: 498-508.
61. Takeda S, Wegmann S, Cho H, et al. Neuronal uptake and propagation of a rare phosphorylated high-molecular-weight tau derived from Alzheimer's disease brain. *Nat Commun* 2015; 6: 8490.
62. Taniguchi T, Kawamata T, Mukai H, et al. Phosphorylation of tau is regulated by PKN. *J Biol Chem* 2001; 276: 10025-10031.
63. Varadarajan S, Yatin S, Aksenova M, et al. Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. *J Struct Biol* 2000; 130: 184-208.
64. Villain N, Desgranges B, Viader F, et al. Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption,

- and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2008; 28: 6174-6181.
65. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, et al. Naturally secreted oligomers of *amyloid beta* protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 2002; 416: 535-539.
66. Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psych* 2003; 64: 7-10.
67. Xie S, Xiao JX, Gong GL, et al. Voxel-based detection of white matter abnormalities in mild Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 66: 1845-1849.
68. Yong-ming Z, Da L, Li-ping L, et al. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 869-875.
69. Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 68: 13-19.