



Болезнь Альцгеймера

Подготовила студентка 1.5.09 группы

Гайсенюк Екатерина Игоревна.

СНК кафедры неврологии Лечебного факультета



Определение

- Болезнь Альцгеймера – это нейродегенеративное заболевание, одна из распространенных форм деменции.
- Заболевание было известно еще врачам Древнего Мира, однако первый его анализ был проведён в начале двадцатого века немецким психиатром Алоисом Альцгеймером, пациентку звали Августа Детер. После этого в литературе появилось еще 11 подобных описаний, и авторы некоторых из них уже использовали термин «болезнь Альцгеймера»

Алоис Альцгеймер



Августа Детер, 1901 г



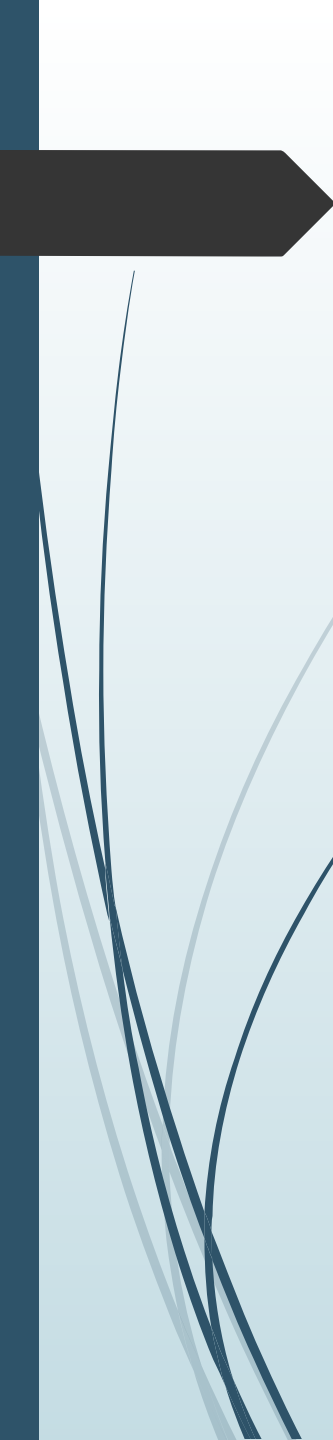
Эпидемиология

- По данным на сентябрь 2018 года, в России официально больны 1,8 млн человек. Всего же в мире зарегистрировано 44 млн больных.
- Наблюдается постоянный рост заболеваемости данной формой деменции. К примеру, в 2006 году было зарегистрировано 26 млн случаев в мире, таким образом, за 12 лет цифра выросла почти в 2 раза.
- Чаще всего болезнь начинает клинически проявляться после 65 лет, а после 85 лет, по некоторым данным, каждый пятый человек страдает болезнью Альцгеймера.
- Рост заболеваемости болезнью Альцгеймера, в первую очередь, связан с увеличением продолжительности жизни и, следовательно, населения пожилого и старческого возраста.

Немного истории

- Впервые Августа попала под наблюдение психиатров в Франкфурте-на-Майне с навязчивой идеей, что ее ревнует муж. В дальнейшем женщина быстро теряет память, дезориентируется в пространстве и времени, прячет вещи и потом не может их найти. Врачи получают ответы на свои вопросы не сразу, по несколько раз их повторяя.

Альцгеймер отмечает выраженную специфическую потерю памяти у больной: если ей показывали предмет, то Августа называла его правильно, но стоило предмет убрать, как просьба назвать только что показанный предмет ставило пациентку в тупик. При чтении она перескакивала со строчки на строчку, иногда читала отдельные слова и игнорировала знаки препинания. Все рефлексы у неё были в норме, зрачки реагировали на свет, в анализах не было никаких отклонений. Августа часто болела пневмонией, от которой и умерла. В последние дни она лежала в постели в позе младенца, не вставая и не реагируя на обслуживающий персонал.

- 
- На вскрытии у неё обнаружили атеросклероз крупных артерий и атрофические явления в головном мозге без макроскопических очагов дегенерации. Микроскопическое же исследование выявило нарушения в нейронах, а именно в т. н. «нейрофибриллах» — вспомогательных волокнистых структурах в цитоплазме этих клеток, не проводящих нервные импульсы.
 - Они были значительно утолщены по сравнению с таковыми в здоровых тканях, их структура нарушена. Альцгеймер пишет: «...так как эти структуры окрашиваются, несмотря на то, что в норме они окрашиваться не должны, это означает наличие биохимических изменений в структуре поврежденных нейрофибрилл. Некоторое вещество, накапливающееся в этих фибриллах и вызывающее их окрашивание, является причиной дегенеративного разрушения нейронов. Повреждению подверглось от 1/4 до 1/3 всех нейронов коры головного мозга. Изучить это вещество нам ещё предстоит»

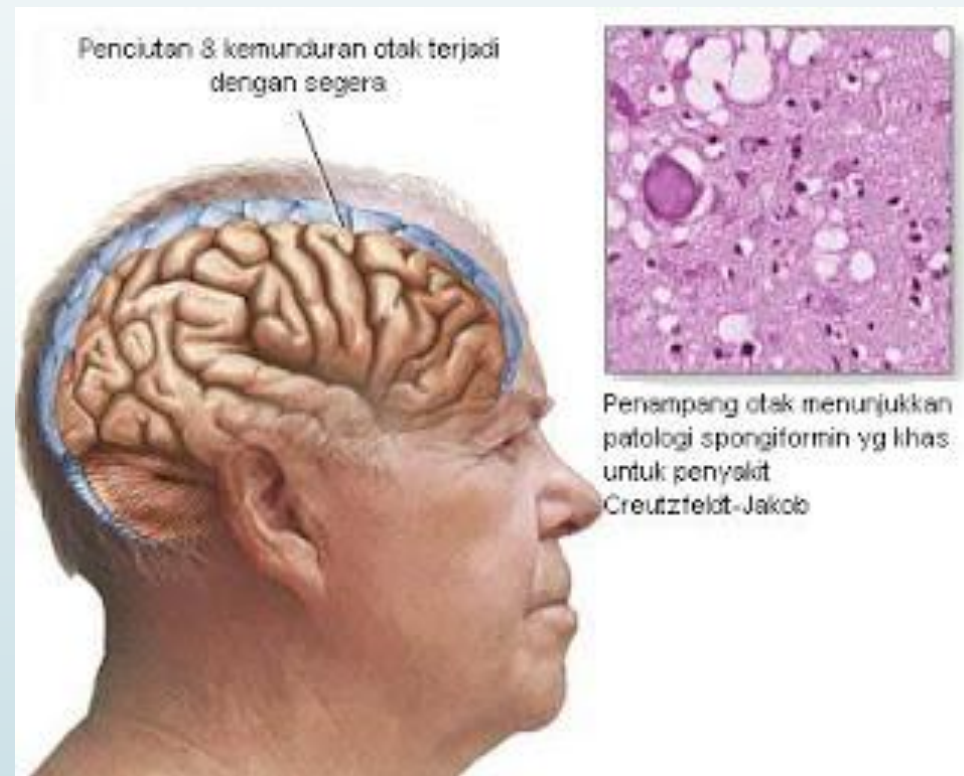
Этиология и патогенез

- Существует несколько гипотез возникновения болезни Альцгеймера.
- Хронологически первой была холинергическая гипотеза, согласно которой снижается синтез ацетилхолина, и, как следствие, замедляется передача нервных импульсов.

После попыток терапии препаратами, нормализующими синтез ацетилхолина, которые облегчали состояние больного, но не останавливали прогрессирование болезни, данная теория была отвергнута. Стало ясно, что дефицит ацетилхолина - это симптом, а не причина.

Амилоидная гипотеза

- Следующей была амилоидная гипотеза, заключающаяся в том, что причиной дегенеративных процессов являются так называемые сенильные бляшки-отложения белка бета-амилоида. Он может активировать каскад иммунных реакций, направленный на клетки с бляшками, а также нарушать кальциевый гомеостаз и индуцировать апоптоз поражённой клетки.

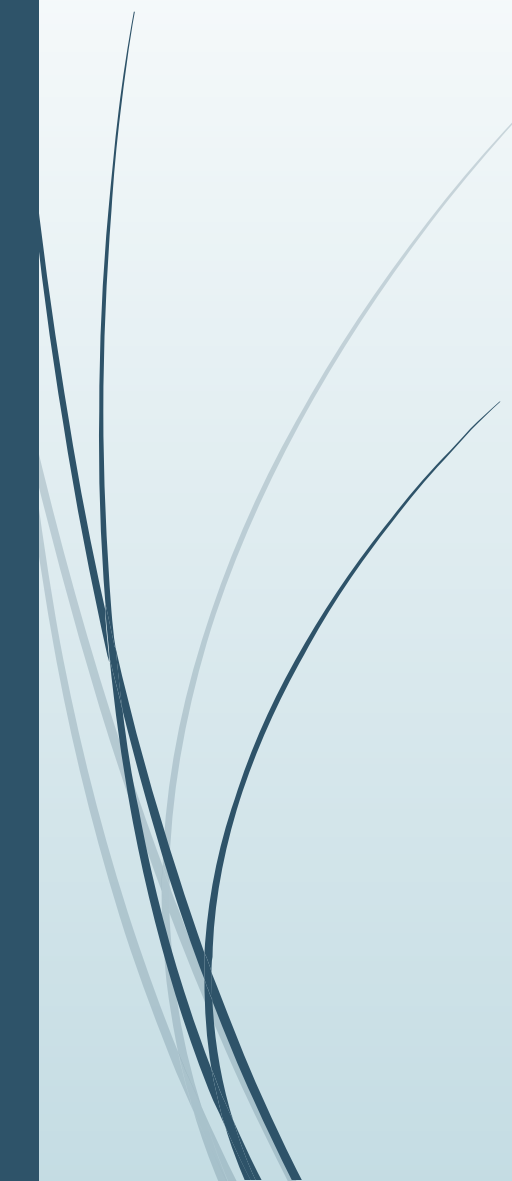


Амилоидная гипотеза

- Бляшки образуются из малых пептидов длиной в 39-43 аминокислоты, именуемых бета-амилоидом (тж. A-beta, A β). Бета-амилоид является фрагментом более крупного белка-предшественника — APP (*Amyloid precursor protein*). Этот трансмембранный белок играет важную роль в росте нейрона, его выживании и восстановлении после повреждений. При болезни Альцгеймера по неизвестным пока причинам APP подвергается протеолизу— разделяется на пептиды под воздействием ферментов. Бета-амилоидные нити, образованные одним из пептидов, слипаются в межклеточном пространстве.

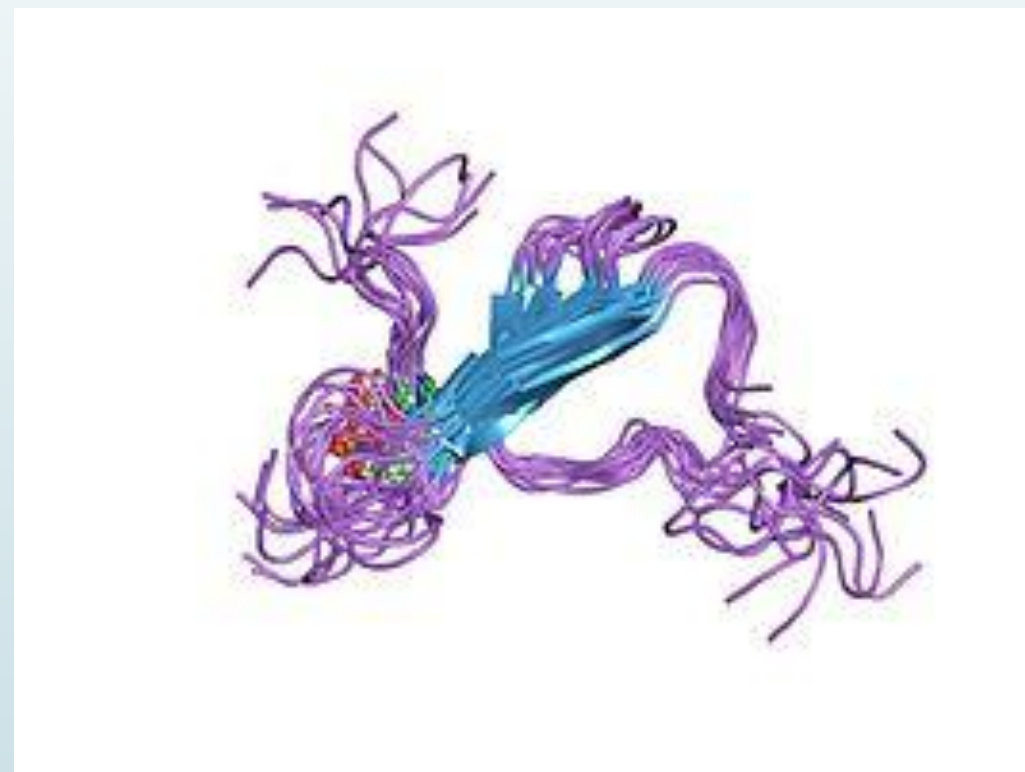


Тау-гипотеза

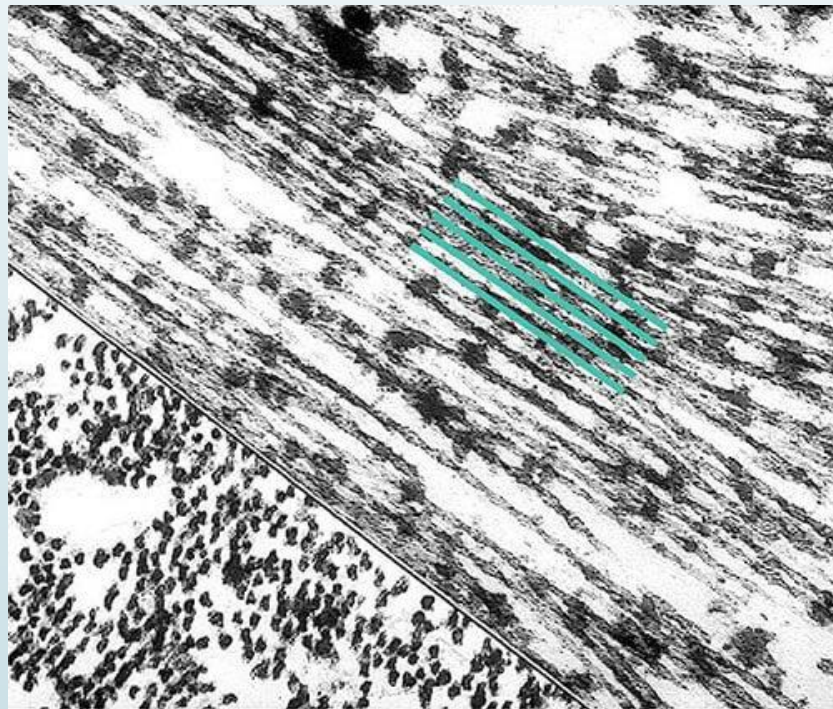
- Следующая гипотеза связана с гиперфосфорилированием тау-белка и образованием нейрофибрилярных клубков, которые приводят к прекращению транспорта питательных веществ в клетку и проведению нервных импульсов, что затем ведёт к гибели нейрона.
- 

Что такое тау-белок?

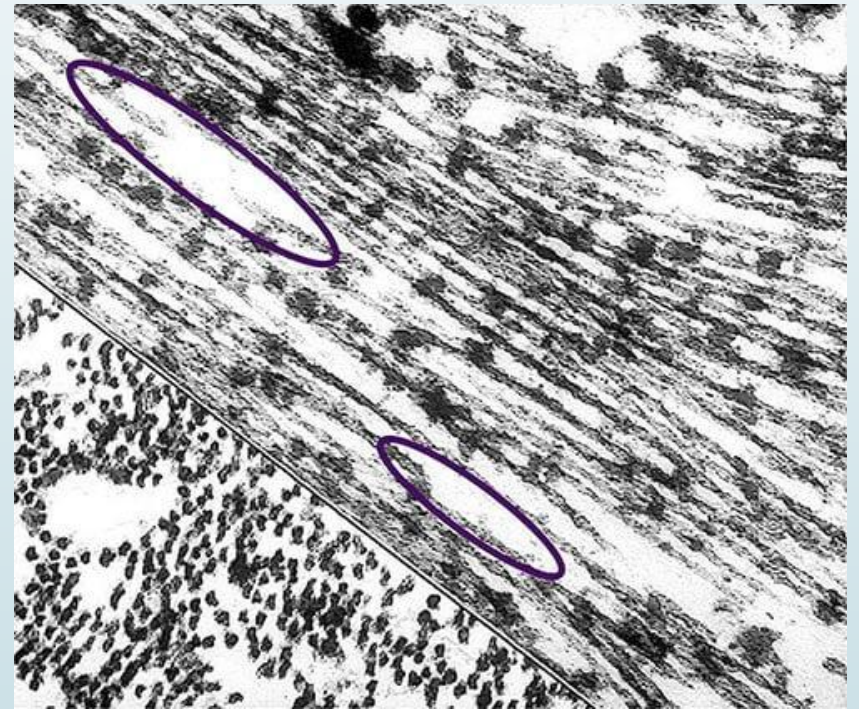
- Тау-белок принадлежит к группе белков, ассоциированных с микротрубочками, часто встречается в нейронах ЦНС.
- При болезни Альцгеймера избыточно фосфорилированный тау-белок прекращает стабилизировать микротрубочки, что приводит к образованию нейрофибриллярных клубков.
- Последние встречаются также при патологиях, называемых таупатиями.




Упорядоченные
параллельные
микротрубочки



Нейрофибрилярные
клубки



- 
- У многих пожилых людей в мозге образуются амилоидные бляшки и нейрофибрилярные клубки, но их количество невелико и они располагаются хаотично, в то время, как при болезни Альцгеймера они локализуются в определённых участках: височные и теменные доли, поясная извилина, фронтальная кора.

- Амилоидные бляшки и нейрофибрилярные клубки хорошо заметны при микроскопическом исследовании посмертного материала больных.
- Что именно приводит к их образованию и накоплению остается неизвестным.



Генетика

- Известны три гена, мутации которых в основном позволяют объяснить происхождение редкой ранней формы, однако распространенная форма болезни Альцгеймера не укладывается в рамки исключительно генетической модели. Наиболее выраженным генетическим фактором риска на данный момент считается АР0Е, но вариации этого гена ассоциированы лишь с некоторыми случаями болезни.
- Менее 10 % случаев в возрасте до 60 лет связаны с аутосомно-доминантными (семейными) мутациями, которые в общем массиве составляют менее 0,01 %¹. Мутации обнаружены в генах APP, пресенилина 1 и пресенилина, большинство из них усиливают синтез малого белка Abeta42, основного компонента сенильных бляшек.
- В роду большинства больных не отмечается предрасположенности к заболеванию, однако гены могут отчасти обуславливать риск. Самый известный генетический фактор риска — наследуемая аллель E4 гена АР0Е, с которой может быть связано до половины случаев поздней спорадической болезни Альцгеймера.



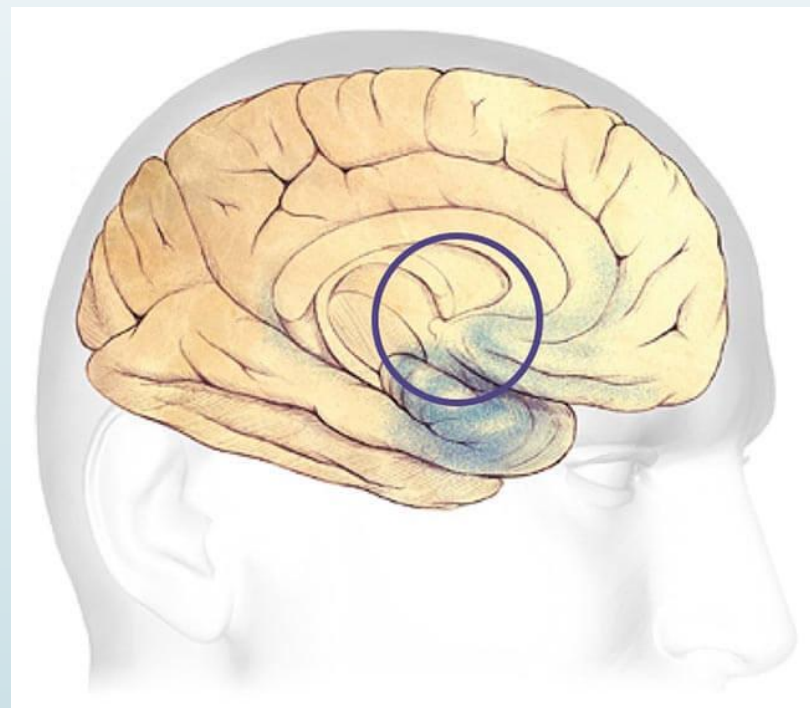
Клиника



- Болезнь Альцгеймера себя никак не проявляет в течение нескольких лет (по некоторым данным, 7, по другим- до 20) до первых симптомов.
- Ход болезни подразделяют на 4 стадии (предеменция, ранняя деменция, умеренная деменция, тяжёлая деменция), соответствующие патоморфологическим изменениям в веществе мозга.

На ранних стадиях дегенеративные процессы происходят в участках, отвечающих за

Обучение и память



Мышление и планирование



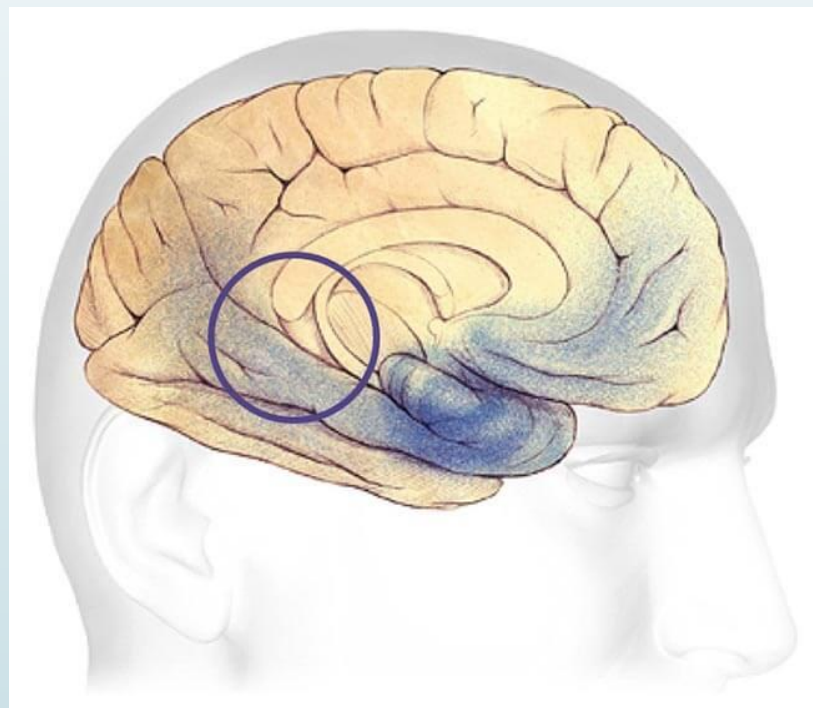


Предеменция

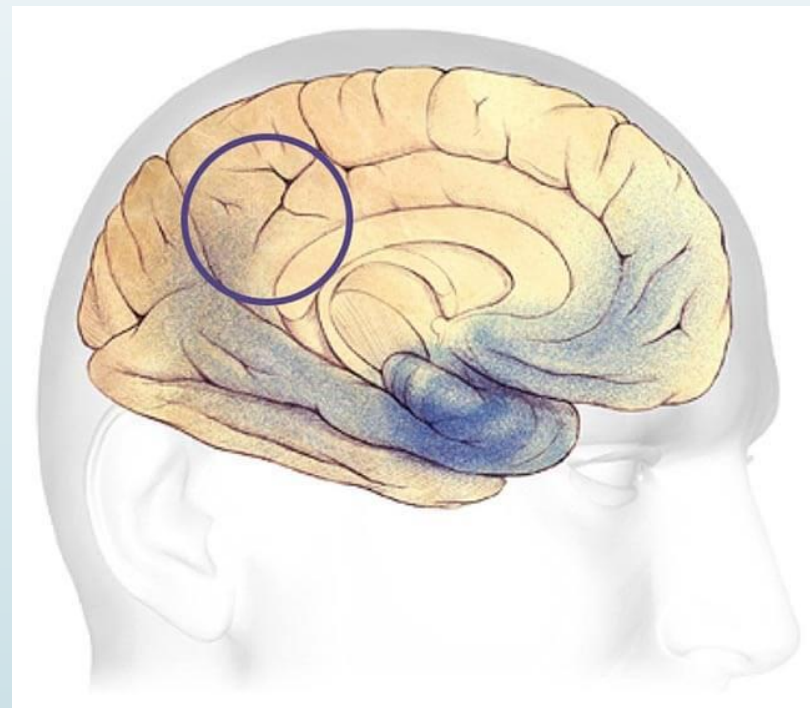
- На первой стадии больному становится трудно вспомнить недавно полученную информацию и усвоить новую. Появляются сложности с планированием своих действий, сосредоточенностью, страдает гибкость мышления, забывается значение некоторых слов. Нередко уже здесь появляется апатия, которая является устойчивым симптомом на всём протяжении заболевания.

Далее поражаются зоны, ответственные за

Понимание и воспроизведение речи



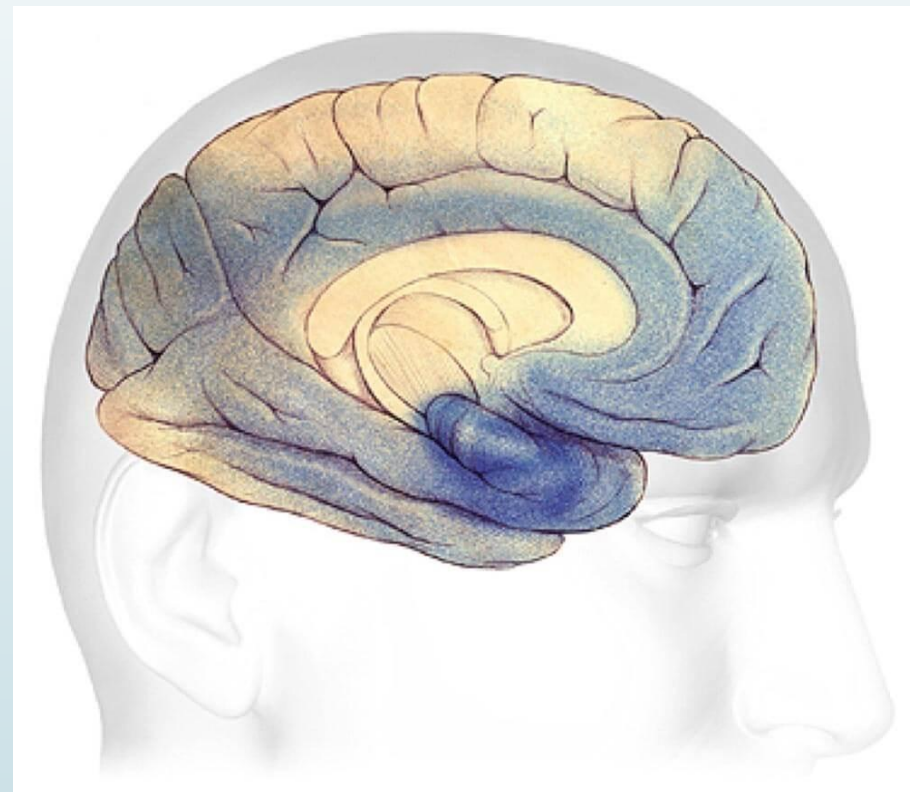
Ориентация своего тела в пространстве



Ранняя деменция

- Клинически это проявляется более серьёзной социальной дезадаптацией, в связи с чем на данном этапе наиболее часто обращаются к врачу.
- Новые факты и события больной забывает всё чаще, при этом хорошо помнит события своей молодости, заученную ранее информацию.
- На фоне усугубления расстройств памяти возникают расстройства речи: снижается её беглость, обедняется словарный запас, больному как будто трудно подобрать нужные слова для выражения своих мыслей, но его речь вполне понятна окружающим.
- Появляются расстройства исполнительных функций и двигательные нарушения, при одевании, письме, рисовании и других действиях, связанных с мелкой моторикой, человек выглядит неловким.

- При прогрессировании болезни Альцгеймера поражаются обширные участки коры, мозг «сморщивается» из-за масштабной гибели клеток.



Умеренная деменция

- Расстройства речи становятся очевидными: больной заменяет забытые слова похожими (парафазия), из-за чего смысл сказанного становится непонятен
- Происходит потеря навыков письма и чтения
- Усугубляются расстройства координации движений, и в связи с этим больному становится сложно выполнять повседневные действия без посторонней помощи
- Страдает до того нетронутая долговременная память. Больной может перестать узнавать близких родственников.
- Появляются такие отклонения в поведении, как бродяжничество, эмоциональная лабильность, раздражительность, спонтанная агрессия, сопротивление помощи и др.



Тяжёлая деменция

- На последней стадии пациент становится полностью зависимым от посторонней помощи, теряются навыки к самообслуживанию, питанию, страдают физиологические процессы (может быть недержание мочи, каловых масс)
- Речь ограничивается отдельными фразами или даже словами
- Могут сохраняться эмоциональная лабильность и агрессия, но чаще пациенты находятся в состоянии апатии и истощения
- Смерть наступает не непосредственно от болезни Альцгеймера, а от сопутствующих патологий.

Диагностика

- На первом месте в диагностике болезни Альцгеймера стоят сбор анамнеза (обычно со слов родственников, так как сам больной часто не замечает изменения в своём поведении), беседа и наблюдение.
- Для постановки диагноза необходимо выявить когнитивные нарушения и наличие синдрома деменции в ходе нейропсихологического тестирования.
- Чаще всего при болезни Альцгеймера страдают 8 доменов: память, речь, способность воспринимать окружающее, конструктивные способности, ориентация в пространстве, времени и собственной личности, навыки решения задач, функциональные нарушения, самообслуживание.
- Для окончательного подтверждения диагноза необходим гистопатологический анализ тканей мозга.

Нейропсихологические тесты

□ Разработано и используется в практике множество тестов, позволяющих дать оценку нарушения когнитивных способностей и памяти, например:

-MMSE (краткая шкала оценки психического статуса)- оцениваются арифметические способности, память, ориентация во времени и пространстве

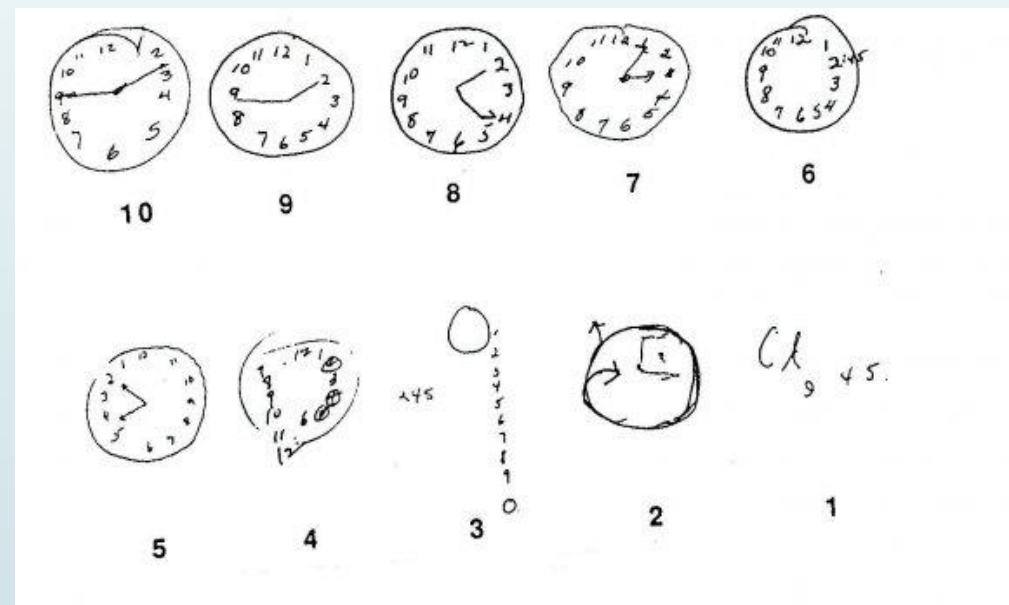
-MoCA (Монреальский когнитивный опросник)- позволяет оценить кратковременную память, внимание, концентрацию, исполнительные функции и т.д.

-MIS-тест

Также для изучения эмоциональной сферы используются различные шкалы оценки степени апатии и депрессии

Тест с часами

- 10 баллов – норма, все нарисовано правильно;
- 9 – допущены незначительные неточности в расположении стрелок;
- 8 – ошибки в расположении стрелок более заметны;
- 7 – стрелки часов показывают совершенно неправильное время;
- 6 – стрелки часов не выполняют своих функций
- 5 – числа на циферблате размещены неправильно
- 4 – нет целостности часов,
- 3 – циферблат и числа не связаны друг с другом
- 2 – пациент не может выполнить задание, хоть и пытается это сделать;
- 1 – пациент даже не делает попыток выполнить поставленное задание



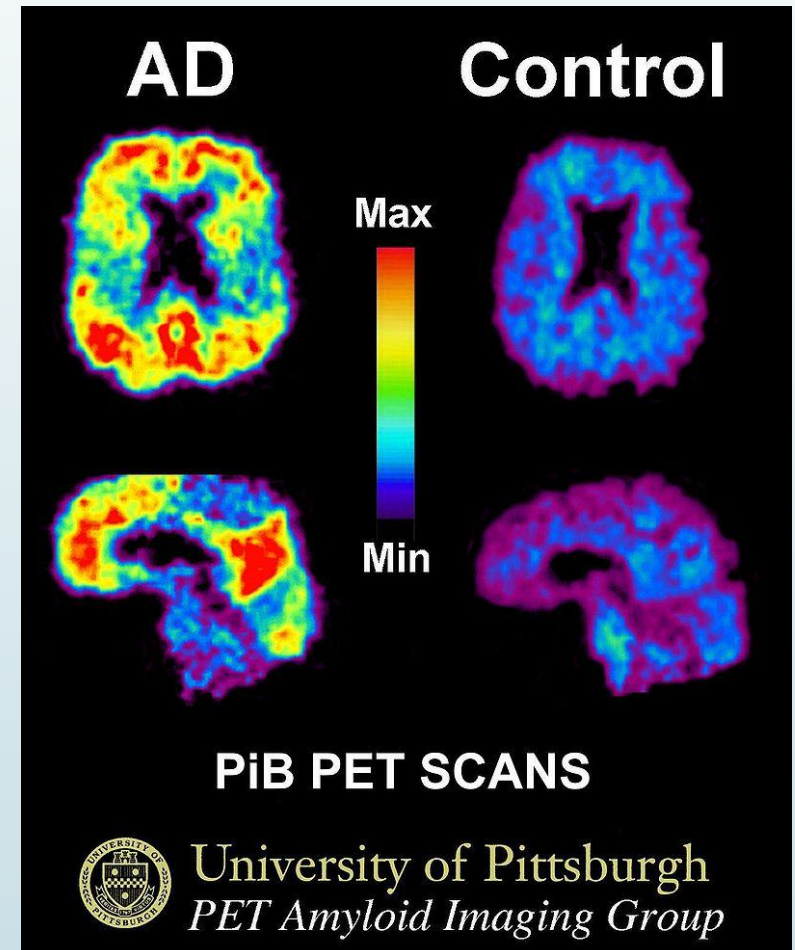
A dark blue arrow points to the right at the top left. Below it, several thin, curved lines in shades of blue and grey sweep across the left side of the slide.

Инструментальная диагностика

- Для дифференциальной диагностики могут быть использованы такие методы визуализации, как:
 - компьютерная томография
 - магнитно-резонансная томография
 - однофотонная эмиссионная компьютерная томография
 - позитронно-эмиссионная томография

Инструментальная диагностика

- Возможность наблюдать отложения бета-амилоида в мозге живых людей появилась благодаря созданию в Питтсбургском университете Питтсбургского состава, связывающегося с амилоидными отложениями при введении в организм. Короткоживущий радиоактивный изотоп углерод-11 в соединении позволяет определять распределение этого вещества в организме и получать картину амилоидных отложений в мозге больного с помощью ПЭТ-сканера.
- Показано также, что объективным маркером болезни может быть содержание бета-амилоида либо тау-белка в ликворе.





Профилактика



- Снижают риск развития и улучшают течение болезни Альцгеймера некоторые ингредиенты средиземноморской диеты, приём витаминов.
- Каприловая кислота, содержащаяся в кокосовом масле, уменьшает количество амилоидных бляшек в нейронах ствола мозга. В процессе метаболизма этого вещества образуются кетоновые тела, участвующие в энергетических процессах головного мозга. Лабораторные эксперименты подкрепляются практикой.
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как высокий уровень холестерина и гипертензия, диабет, курение, ассоциированы с повышенным риском и более тяжёлым течением болезни.
- Долговременное применение нестероидных противовоспалительных средств ассоциировано со сниженной вероятностью развития заболевания у некоторых людей.

Профилактика

- Интеллектуальные занятия, такие как чтение, разгадывание кроссвордов, игра на музыкальных инструментах, регулярное общение, возможно, способны замедлить наступление болезни либо смягчить её развитие
- Владение двумя языками ассоциируется с более поздним началом болезни Альцгеймера
- Влияние всех вышеперечисленных факторов на возникновение и прогрессирование заболевания не доказано.



Спасибо за внимание

