

Patologie – Úvod do Alzheimerovy choroby

Prof. James Vickers

Dobrý den, vážení účastníci kurzu. Dnes jsme zde s paní prof. Annou King, která je neurovědkyní ve Wickingově centru. Budeme si s vámi povídat o nemocech a poruchách, které mohou způsobovat demenci.

Prof. Anna King

Zdravím vás všechny. Dnes si budeme povídat o patologii demence. Jamesi, nemocí a poruch, které mohou vést až k demenci je hodně. Byl bys tak hodný a o některých nám řekl?

Prof. James Vickers

Ano, rád. Existuje řada onemocnění, většinou souvisejí se stárnutím, které mohou vést k syndromům podobným demenci. Ale v podstatě jsou čtyři hlavní příčiny demence u starších lidí, dospělých v seniorském věku, a to jsou ty, na které se dnes soustředíme. Také protože o nich se již nejvíce ví.

Tato čtyři onemocnění jsou Alzheimerova choroba, frontotemporální degenerace, nemoc s Lewyho tělísky a vaskulární onemocnění. A z nich se toho nejvíce ví o Alzheimerově chorobě, která je předmětem výzkumu nejdéle.

Prof. Anna King

Alzheimerova choroba je jasně tou největší příčinou demence u lidí nad 65 let. Mohl bys nám říct něco o klinických příznacích, které si s touto nemocí spojujeme?

Prof. James Vickers

Ano, jistě. Máš úplnou pravdu. Kolem 60 až 70 % případů demence u starších lidí je pravděpodobně kvůli Alzheimerově chorobě. I když je třeba zmínit, že také vidáme překryv těchto onemocnění, takže buď se mohou objevit samotné anebo společně, v kombinaci.

Alzheimerova choroba je zkoumána nejvíce, a to v laboratořích po celém světě – v současné době doslova tisíci lidí pracují na výzkumu Alzheimerovy choroby. Takže už o ní hodně víme. Také víme dost o klinických příznacích, čímž ale nechceme říci, že se každý případ Alzheimerovy choroby bude projevovat stejnými změnami, ubírat se stejnou cestou.

Prof. Anna King

Mezi těmi nemocemi je tedy velký překryv.

Prof. James Vickers

To ano. Proto někdy může být velmi obtížné je od sebe odlišit, a to především v raných stádiích. Jednu věc o Alzheimerově chorobě víme – týká se to právě obtížného záchytu – jedná se o její kradmý, nenápadný počátek. Proto bývá velmi těžké přesně stanovit, od kdy začal člověk jevit známky demence.

Další věc, kterou o Alzheimerově chorobě víme, a týká se i frontotemporální degenerace a nemoci s Lewyho tělísky, že jsou to progresivní degenerativní onemocnění. Pokud byste si měli zapamatovat jedinou věc z naší části v tomto modulu – pak to, že nemocem trvá nějaký čas, aby se rozvinuly – aby se v mozku vytvořily patologické změny, které se během času akumulují, až v souhrnu poškodí části mozku, a že je to tato progres, ten postup, který vyvolává projevy v podobě určitých příznaků.

Prof. Anna King

V zásadě se během času zhoršují a šíří.

Prof. James Vickers

Právě tak. Bohužel je to tak, že se nikdo s těmito neurodegenerativními onemocněními nezlepší. Je to skutečně jednosměrná cesta. U někoho dochází k degeneraci velmi rychle, takže mezi nástupem nemoci a smrtí uplyne jen pár let. U někoho trvá mnoho let, než se nemoc naplno rozvine.

Další důležitou věcí je, že tato hlavní neurodegenerativní onemocnění mají své specifické patologické rysy. Anna vám pak řekne hodně právě o změnách, ke kterým dochází u frontotemporální degenerace a nemoci s Lewyho tělísky. O těchto specifických rysech pak mluvíme někdy jako o poznávacích znameních těchto onemocnění. Po úmrtí někoho, kdo trpěl demencí, pak může patolog prohlédnout mozek a najít v něm různé patologické změny.

Prof. Anna King

Tímto způsobem se vlastně stanovují definitivní diagnózy, při pitvě mozku po smrti člověka. Hledají se různé známky patologie.

Prof. James Vickers

Ano, právě tak. V posledních letech je velká snaha zviditelnit aspoň některé z těchto patologických změn mozku již za života člověka. K tomu se dostaneme o něco později.

Vraťme se k Alzheimerově chorobě a její progresivní povaze. Vyvine se spektrum klinických příznaků neboli syndrom, které se mezi jednotlivci budou lišit. Ty rozdíly mohou vyplývat z nejrůznějších faktorů životního stylu před onemocněním, z genetických předpokladů a podobně. Zjednodušeně můžeme říci, že nevíme, proč se klinický obraz, příznaky, liší u různých lidí, ale víme, že se liší.

A tady máme snímek, myslím, snímek, který ukazuje změny charakteristické pro středně pokročilá stádia choroby. První, co lidi napadá, když se řekne Alzheimerova choroba, je ...

Prof. Anna King

Paměť.

Prof. James Vickers

Paměť. Opravdu. Schopnost vytvářet nové vzpomínky je mezi prvními oblastmi, které jsou zasaženy již v počátcích onemocnění. O něco méně se to dotýká dlouhodobé paměti a staropaměti. Vzpomínky a vědomosti staré několik desetiletí mohou být velmi dobře uchovány. Ale schopnost ukládání nových vzpomínek se čím dál více zhoršuje, takže si nemusíš dobře vybavovat, co jsi dělal před pár hodinami, týdny či měsíci. Přestože vzpomínky na dětství a mladou dospělost mohou být spolehlivě vybavovány i v pokročilejších stádiích. Jak o tom ještě uslyšíme, vyplývá to ze specifických patologických změn v určitých částech mozku.

Další problémy mohou lidé mít v doméně, které se často říká exekutivní funkce. Patří mezi lidské schopnosti vyššího řádu, vyšší kognitivní funkce. Exekutivní funkce jako schopnost naplánovat si den, logicky přemýšlet o svém životě, organizovat se a podobně, se mohou tedy také zhoršit. Lidé se pak mohou cítit ztraceni v čase i místě, jejich důvěrně známé prostředí se jim najednou jeví jako neznámé. Nejsou schopni zpracovat zrakové informace a zorientovat se na daném místě, takže se ztrácejí, dokonce i v běžných, známých prostředích jako je domov nebo místní nákupní středisko.

Narušen bývá cirkadiánní rytmus (*pozn. překl.: rytmus spánek-bdění*), neboli můžeme říct, že je narušena orientace v čase. Mohou třeba vstát uprostřed noci a začít dělat rodinně večeři, protože prostě ztratili pojem o čase.

Raná či střední stádia stavu demence mohou být charakterizována i obtížemi s řečí. Bývá to schopnost se vyjádřit, ale někdy se jedná i o obtíže s porozuměním řeči. Mění se osobnost. Což je bohužel častý projev i u ostatních typů demence. Osobnost člověka se může změnit velmi dramaticky, takže kdo byl vždy tichý, rezervovaný člověk, může najednou být extravertovaný, může se chovat až nevhodně. Naopak, celoživotní extravert, král večírků, se

může stáhnout do sebe a být apatický, a tak podobně. To jsou právě některé z věcí, se kterými pak pečující a rodina často bojují.

Ještě zmíním, že lidé žijící s Alzheimerovou chorobou jsou často zmateni. Jde o integraci (spojování) informací přicházejících smyslovými drahami do mozku, se kterou mají problém. Proto někdy působí dezorientovaně, nebo jsou rozrušení, protože nejsou schopni si dát věci dohromady, nejsou schopni pochopit, co se s nimi děje.

Prof. Anna King

Všechny tyto změny, všechny tyto příznaky se mohou objevit u člověka, který má Alzheimerovu chorobu, a to jako důsledek změn v určitých částech mozku. Jaký typ změn můžeme očekávat v mozku člověka s Alzheimerovou chorobou?

Prof. James Vickers

Myslím, že jedna ze zajímavostí Alzheimerovy choroby je, že člověka dokáže připravit o tyto vyšší mozkové funkce, které jsou záhadným způsobem usídleny v nejvyšších patrech mozku, obzvláště v mozkové kůře, jak je vidět tady na našem plastickém modelu.

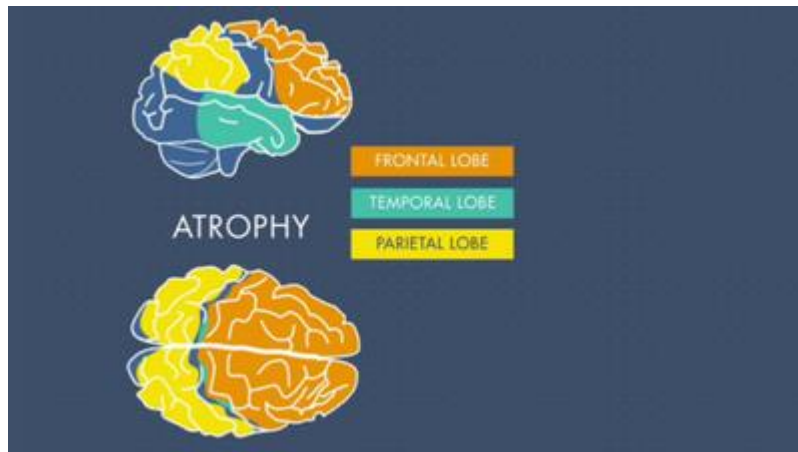
Prof. Anna King

Tedy zde ve vnější části mozku?

Prof. James Vickers

Ano. Vypadá jako nějaké schoulené stvoření, hlavně protože to je ve skutečnosti velikánský plát buněk, který se musí vejít do lebky. Proto má takový pomačkaný vzhled, vytváří závitky a rýhy. Víme, že u Alzheimerovy choroby není zasažena pouze mozková kůra, ale některé specifické části mozkové kůry. A ty, když jsou poškozeny, tak se začnou zmenšovat, čemuž pak říkáme atrofie. Atrofií bývají u Alzheimerovy choroby zasaženy především čelní (*frontální*) a temenní (*parietální*) lalok, a obzvláště spánkový (*temporální*) lalok. Myslíme si, že toto zmenšování či ubývání odráží postupnou progresi choroby. Poměrně brzy v raných stádiích bývá zasažen spánkový lalok, a z něj se patologie šíří do dalších částí mozku, včetně čelního a temenního laloku.

Jen jako příklad, když začneš pozorovat poškození či atrofii, což znamená ztrátu nervových buněk a jejich spojení, v čelním laloku, to je doba, kdy začneš pozorovat deficity (nedostatky) jako jsou problémy s myšlením, plánováním, organizováním a v pracovní paměti.



Prof. Anna King

To znamená, že části mozku zodpovědné za tyto funkce, jsou ty části, které v průběhu choroby degenerují.

Prof. James Vickers

Přesně tak. Je důležité si pamatovat, že tam nesídlí jen zmíněné funkce. Víme, že neokortex neboli mozková kůra, dělá všechny ty skvělé věci a dává nám úžasné lidské kvality, protože ty části jsou propojené. U Alzheimerovy choroby jsou tyto části poškozené patologií, ale kromě toho také člověk přichází o propojení těch částí mozku. Proto se o Alzheimerově demenci uvažuje také v souvislosti s diskonekčními syndromy (soubory příznaků souvisejícími s poruchou spojení). Každá část jednotlivě je chorobou zasažena, zmenšuje se, ale i když v ní buňky stále jsou, ztrácí se propojení s ostatními částmi mozku.

Prof. Anna King

Takže si mozek nepovídá – různé části mozku si přestanou správně povídat.

Prof. James Vickers

Ano. To se děje na makroskopické úrovni pohledu. Také víme, že Alzheimerova choroba je spojena se dvěma specifickými patologickými změnami, ke kterým dochází uvnitř mozku. Takže kdybychom si mohli vzít mikroskop a podívat se dovnitř do mozkové kůry, našli bychom patologické struktury. A díky nim je nemoc nazývána Alzheimerovou chorobou. Protože to byl Alois Alzheimer, který mezi prvními objevil souvislost demence jako klinického syndromu s těmito patologickými změnami.

Prof. Anna King

To bylo již více než před sto lety, že?

Prof. James Vickers

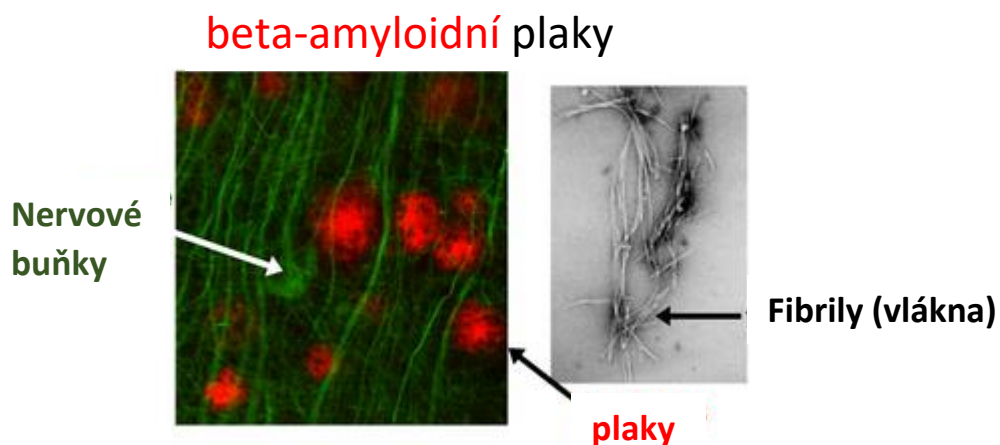
Ano.

Prof. Anna King

To je opravdu úžasné.

Prof. James Vickers

Ano. Jsou dva typy patologických známek, které jsou specifické pro Alzheimerovu chorobu. Kdyby se měl do mozku podívat patolog, bude hledat právě tyto dvě histologické změny (*pozn. překladatele rozbor odebraného vzorku tkáně*). Jedním ze znaků je přítomnost beta-amyloidních plaků, které jsou vidět zde na obrázku. Je to fotografie z preparátu z lidského mozku, který jsme získali. Díváme se tedy na mozkovou kůru na mikroskopické úrovni. Zelenou barvu jsme použili pro označení nervových buněk a jejich dlouhých výběžků. Vypadají všechny docela normálně, ale mezi nimi jsou tyto červené chuchvalce, které jsme obarvili fluorescentním červeným barvivem. To jsou beta-amyloidní plakky. Na tom obrázku jich je vidět hodně.



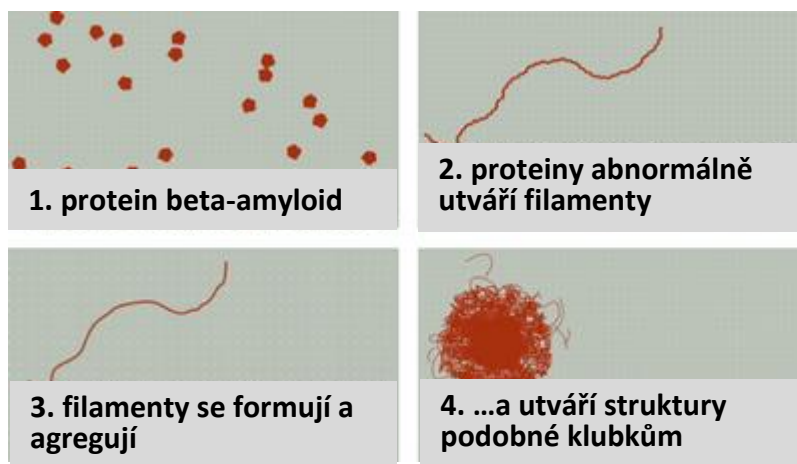
Prof. Anna King

V mozku je spousta věcí, které nemůžeme přímo vidět, takže musíme použít barviva, která se na ně navážou a zviditelní je. Jako například amyloidní plakky.

Prof. James Vickers

Ano, je to tak. Na těchto amyloidních placích je zajímavé jednak že jsou abnormální, takže bychom nečekali, že je najdeme u mladších lidí. Jenže ve skutečnosti jsou tvořené proteinem, který si náš mozek vyrábí pořád. Beta-amyloid je normální bílkovina – protein. Má normální funkci. Jen ještě nechápeme úplně přesně, jakou.

Někteří kolegové se domnívají, že by mohl být důležitý pro synaptický přenos, komunikaci nervových buněk mezi sebou. Jenže kvůli nějakým patologickým procesům spojeným s Alzheimerovou chorobou dojde ke změně. Na obrázku z elektronového mikroskopu pak vidíme, že začne utvářet vláčénka a agregovat (shlukovat) se v chuchvalce – plaky, které se pak objevují všude v mozkové kůře.



Prof. Anna King

Za normálních okolností by se jich mozek zbavil, že, ale z nějakého důvodu, kterému zatím nerozumíme, u Alzheimerovy choroby místo toho agreguje a tvoří tyto chuchvalce?

Prof. James Vickers

Ano. Domníváme se, že se tyto chuchvalce z mozku začínají tvořit mnoho let předtím, než se otevřeně projeví příznaky. Dokonce možná celá desetiletí. A postupem času se v mozku hromadí.

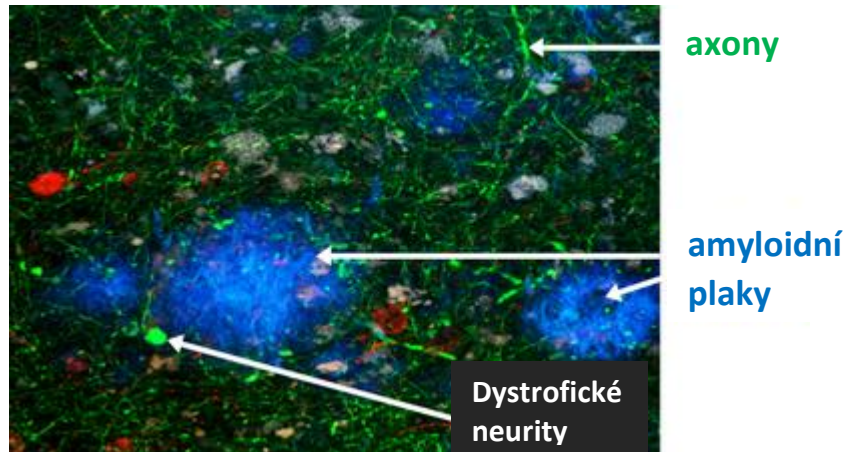
Prof. Anna King

Ve skutečnosti má mnoho lidí v mozku tyto agregované látky, ale nevykazují žádné změny v kognitivních (poznávacích) funkcích.

Prof. James Vickers

Ano, to je pravda. Takže nestačí jen mít amyloidní plaky v mozku. Ještě musí být přítomen druhý patologický znak, a to neurofibrilární klubka. Ještě si velmi rychle ukážeme, jak

vypadají ty plaky, které jsme obarvili na modro. Vidíme, že mají velmi hustou strukturu. Vlákna drží pospolu, takže vytvářejí kulovité chuchvalce, některé malé, jiné větší. Na tomto obrázku máme obarvené i axony, výběžky neuronů, o kterých jste v kurzu již slyšeli. Je tu spousta axonů, tady nahoře, jak vidíte, zeleně obarvených. A tam, kde je to modré, kde jsou plaky, tam vidíme jen několik normálních axonů. Ty jsou někdy nahrazeny takovými abnormálně nateklými axony, kterým říkáme dystrofické neurity.



Domníváme se, že u Alzheimerovy choroby dochází k tomu, co zde vidíme – nervové buňky jsou propojeny, pak se uvnitř mozku začnou tvořit plaky (červeně) a ty naruší dlouhé výběžky, axony, které poté degenerují.

Prof. Anna King

Na tomto obrázku vidíme, že neurony vysílají signály, a že to může pozměnit právě tuto jejich schopnost přenosu signálů.

Prof. James Vickers

Ano. Vracíme se k myšlence, že přicházíš o konektivitu mezi neurony, schopnost propojovat se, která může být důvodem rozvoje těch hlavních klinických příznaků.

Shrnutí

- Je mnoho onemocnění, která mohou způsobit demenci. Čtyři nejrozšířenější příčiny demence jsou Alzheimerova choroba, frontotemporální degenerace, nemoc s Lewyho tělísky a vaskulární onemocnění.
- Alzheimerova choroba je progresivní degenerativní onemocnění, což znamená, že během ní dochází k postupné degeneraci nervových buněk a jejich spojů (*pozn.překl.: zhoršení jejich stavu a funkce, až k zániku*), což během času vyvolá otevřené projevy určitých příznaků.

- Alzheimerova choroba je charakterizována zmenšením neboli atrofií určitých částí mozkové kůry, jako je čelní, temenní a spánkový lalok.
- Uvnitř mozkové tkáně jsou patrné dva charakteristické znaky, amyloidní plaky a neurofibrilární klubka.
- Amyloidní plaky nalézáme mezi nervovými buňkami. Sestávají z pozměněné formy proteinu beta-amyloidu.