ALZHEIMERREN GAIXOTASUNA

BEGOÑA INDAKOETXEA
NEUROLOGOA
MENDAROKO OSPITALEA

Alzheimer-en gaixotasunaz hitz egiteko eskatu didate gaurkoan. Hain ugaria, zabala eta arlo desberdinetakoa denez gaur egun dugun informazioa, ezinezkotzat jo dut berrikusketa sakon bat egitea. Horregatik, iruditu zaizkidan alde nagusi edo oinarrizkoez mintzatuko naiz, beste hainbeste ikuspegi interesgarriak alde batera utzi arren.

Bestalde, barkaidazue gaiak erraztu nahian gehiegiko soilketan erortzen banaiz batzuetan. Azkenik oraintxe aipatutakoak gainditzeko, bukaerako bibliografi zerrendan aurki ditzakezue erabilitako lan batzuk.

DEFINIZIOA

Alzheimer-en gaixotasuna (A.G.) izate kliniko-patologiko bat da, dementzi endakatzaile primarioa, alegia.

Klinikoki, dementzi kortikal, progresibo eta hilkor bezala jokatzen du. Patologikoki, berriz, bere markatzaile patologikoak ondo ezarriak dauzka.

Ikusiko dugunez, ordea, AG-ren barruan desberdintasun ugari azaltzen dira: fenotipikoak, biologikoak, patologikoak eta genetikoak. Hala, eritasun heterogeneoa bezala agertzen zaigu eta beraz, sindrometzat jotzen hasia dugu. Biologia molekularraren azken ikerketen ondorioz berriz, baliteke ez hain epe luzean, AG amiloidosien artean sailkatzea. Oraingoz, ordea, gaixotasun ikaragarri hau Nerbio Sistemako eritasun endakatzaile sarriena eta garrantzitsuena dugu, dementzia guztien % 50etik-%70erainokoen iturburu (bakarrik edo elkarturik): dementzi kausa maizena beraz.

EPIDEMIOLOGIA

Une honetan AG hilkortasunaren 4. kausa da herrialde aurreratuenetan, eta datorren mendeko osasun publikoaren arazorik garrantzitsuena bihurtu daitekeela onartzen da.

Frekuentzia eta barreiaketa.

Dementziari buruzko ikerketa epidemiologikoen oztopo berberak edo handiagoak azalten dira, AGren frekuentzia eta prebalentzia ikertzerakoan. Eritasunaren hasiera berantiarra (60 urtetik gora gehienetan) eta diaganostikoen akatsak (% 9tik-%13raino egoera onenetan), ikerkuntza genetikoak eta epidemiologikoak zailtzen dituzte.

Epidemiologiaren ikuspegitik, gaixotasuna edukitzeko neurri epidemiologiko onena intzidentzia dela onartzen da. Arazoa berriz, neurri hau prebalentzia datuetatik atera beharra. Lehen eta bigarren irudietan, ikus daitekeen bezala, ikerketa desberdinetan bi parametro hauek franko parekatuak egoteaz gain, adinaren arabera hazten dira, emakumezkoetan pixka bat handiagoak direlarik.

Arrisku-faktoreak.

Duela gutxi, EURODEM-ek (European Community Concerted Action Epidemiology and Prevention of Dementia) gaur egungo hainbat kasu-kontrol lan epidemiologikoen berrikerketa egin ondoren, emaitzak argitaratu ditu (1. taula). Berriro arazo metodologikoengatik, datuen irakurketa zaildu egiten da.

Oraingoz, hiru arrisku-faktore azaltzen dira nagusiki: zahartzea, AGaren aurrekin familiarrak edukitzea eta Down sindromea izatea (Down gaixo guztiek, 40 urtetik aurrera, AG desarroilatzen baitute).

Beste faktore batzuk, birusak, aluminioa eta beste agente toxikoak, ez dira lehen aipaturiko berrikerketan AGrekin elkarturik aurkitu.

KLINIKA

AG 40 urtetik gorako dementzia isolatua dugu, ezarpen maltzurra eta eboluzio progresiboa izateaz gain, heriotzera (8 urtetan) daraman dementzia hain zuzen.

Beste dementzietan bezala, eta definizioz, eragozpen kognitiboak, neurologikoak, psikikoak eta jokaera aldaketak biltzen dira sindrome klinikoan. Baina AGean bi ezaugarri nagusi nabarmendu nahi nituzke: 1) Funtzio kortikalen narriadura ematen da «lau A»-ren sindromea osatuz, hau da, amnesia, afasia, apraxia eta agnosia biltzen dituen dementzia kortikala sortuz. 2) Dementzia isolatua bezala agertzen zaigu, maila aurreratura iritsi arte, beste eragozpen neurologikorik gabekoa. Une honetan azterketa neurologikoan geldotasuna eta zurruntasuna maiz azaltzen dira (% 25) edota eraso epilektikoak eta miokloniak gertatu daitezke (% 10).

Azterketa neuropsikologikoetan funtzio espezifiko desberdinetan aipatutako ezaugarriak eta beste batzuk nahiko nabari azaltzen dira, AGren perfil neuropsikologikoa konposatuz. Aurkikuntza neuropsikologiko nagusiak honako hauek ditugu:

- Aurreranzko eta atzeranzko amnesia latza.
  - Informazio-bilketaren gabetasuna
  - Intrusio-akats ugari
  - Ahaztuera arina
  - Atzeranzko amnesia zorrotza
  - Ezagupen semantikoaren urritzea.
- Arazoak konpontzeko akatsak.
- Hitzak aurkitzeko arazo afasikoak.
  - Konfrontazioan izentzeko hutsak
  - Semantikoki izentzeko hutsak
  - Ulermen-huts progresiboak
  - Kategori hitz isuera literala baino afektatuagoa

– Eraiketa-apra
– Gaitasun begi
– Nortasunaren
Perfil hau nahik
konparatuz gero.

Bestalde, goima
dementziaren zorrozt
ikus dezakegu gaixot

Gaixoak azken
bidez gehienetan.

Azpimarratu be
ugari azaltzen dira
goiztiarra (AGg) zorr
berriz, bost urteren ba
mailan eragozpen latz
bakarrik denbora lu
suposatzen du.

PROBA OSAGARI

Lehendabiziko,
Beraz, AGren diagn
oinarritu. Proba osag

1. Laborategia

Odol eta likid
GHR eman ondoren
erabiltzen da proba h

2. Elektrofisio

2.1. EEG. Geldi
eboluzioarekin, pseu
izan daitekeena.

Loaren erregist
aurka.

EEG kuantitat
metodologia eta aurk

2.2. EPB (Ebok
baina ez espezifikoa.

3. Erradiologi

3.1. Neuroirudi

– TAK. TAKek
batez ere lobulu tenp

– Eraiketa-apraxia
– Gaitasun begiespazialen galera
– Nortasunaren aldaketa (haserrekorraren gehikuntza, gogapen-eragozpenak).

Perfil hau nahiko espezifikoa da, eta beraz desberdina dementzia (D.) subkortikalekin konparatuz gero.

Bestalde, goimailako funtzioen narriadura hau progresiboa da, esan dugun bezala, eta dementziaren zorroztasuna aztertzeko beste test batzuk erabiltzen dira. Hirugarren irudian ikus dezakegu gaixotasunaren maila lau test ezagunetarikoetan neurturik.

Gaixoak azken finean zeharo jota hiltzen dira lau-hamar urteren barruan eta kutsadura bidez gehienetan.

Azpimarratu behar da, ordea, AG ez dela homogenoa klinikoki. Hala, desberdintasun ugari azaltzen dira gaixoengan, gaixotasuna goiztiarra eta berantiarra den kontu. AG goiztiarra (AGg) zorrotzagoa da: gaixoen %65a instituzionalizatzera behartzen du eta %25a, berriz, bost urteren barruan heriotzara darama. Halaber, perfil neuropsikologikoetan hizkera-mailan eragozpen latzagoak erakus ditzakete hasieran, edota beste funtzio isolatuen narriadura bakarrik denbora luzean, dementzia desaroilatu baino lehen. AGg-ek AGren %30-40 suposatzen du.

PROBA OSAGARRIAK

Lehendabiziko, esan beharra dago ez dagoela inolako markatzaile zinezkorik AGrentzat. Beraz, AGren diagnostikoa ez daiteke froga biologiko edo erradiologikoetan bakarrik oinarritu. Proba osagarrietan nagusiena D. eman lezaketen beste eritasunak baztertzea da.

1. Laborategia.

Odol eta likido zefalorrakideoaren ohizko azterketak normalak dira. AGg-an soilik GHR eman ondoren GHren igoera odolean mantendu egiten da. Hala ere oso gutxitan erabiltzen da proba hau.

2. Elektrofisiologia.

2.1. EEG. Gelditasun orokorra eta progresiboa azaltzen da erregistroetan gaixotasunaren eboluzioarekin, pseudodementzia eta zahartze normaletik AG desberdintzeko baliagarria izan daitekeena.

Loaren erregistroak, berriz, REM eta K onden galerarekin lagundu dezake depresioaren aurka.

EEG kuantitatuak ikerkuntza arloan bakarrik erabiltzea aitortzen da oraingoz, metodologia eta aurkikuntza nagusiak finkatu arte.

2.2. EPB (Ebokatutako Potentzial Bisualak). Latentzia batzuen luzapena aurkitzen da, baina ez espezifikoa.

3. Erradiologia.

3.1. Neuroirudi estatikoa.

– TAK. TAKek atrofia kortikala, ildoen eta bentrikuluen zabalkuntza erakusten du, batez ere lobulu tenporalean. Neurri bereziak erabili arren, AG normaltasunetik bereiztu

dezaken parametrurik ez da oraindik aurkitu. Aldaketa hauen eboluzioa azkarragoa TAK ebolutiboetan, Alzheimer Gaixotasunaren ezaugarri bakarra dugu. Hala, bentrikuluen eta ildoen zabalkuntza urteko % 9koa izaten da AGan eta %2koa, berriz, kontroletan.

Bestalde, «leukoaraiosia» sarritan ikusten da.

– EM. Erresonantzi Magnetikoa. Sentsibilitate handiagoko teknika denez, lehen aipatutako aldaketak argiago erakusteaz aparte, infartuak eta bentrikulu inguruko desmielinizazioa nabarmenagoak azaltzen dira irudietan. Honek AG dementzi infartuanitzetatik bereizteko oztopoak sor ditzake.

3.2. Neuroirudi funtzionala.

– PET. Ikerkuntzan bakarrik erabiltzen den teknika honetan, lobulu tenporal eta parietalen atzeko aldeetan, sentimen-elkarketako areetan, hipometabolismoa azaltzen da. Hipometabolismo hau, dementzia edo lekuko funtzio galeraren araberakoa da.

– SPECT. Teknika honek lekuko odol isuria neurtzen du. Ixuri jaitsiera agertzen du PETen hipometabolismoa azaltzen den area berdinetan. Teknikoki, SPECT PET baino merkeagoa eta errazagoa denez, eta metodo bien bitartez eskuratutako datuak bateratzen direnez, SPECT nagusituko dela dementzien azterketan ohizko proba bezala pentsatzen da.

DIAGNOSTIKOA

AG.ren diagnostiko klinikoa esklusiozko diagnostikoa da. Baieztapena anatomia patologikoan oinarritu behar da.

Ohi denez, NINCDS-ADRDAren irizpideak erabiltzen dira (1. anexua). Irizpide hauen bitartez adostasun kliniko-patologikoa %90ekoa lortzen da AG probablearentzat eta %60-70ekoa, berriz, AG posiblearentzat. Hitz batean, AG probablea lehen aipatutako ezaugarri guztiak betetzen dituen D. bat dela esan genezake.

Diagnostiko diferentziala beste inguruko 60 eritasun dementziagarrirekin egin behar da. Zailtasun handienak AGren hasieran sortzen dira, AG ahaztuera arin senilarekin eta depresioarekin bereizterakoan batez ere. Dementzia ezarrita dagoenean, berriz, D. baskularra baztertu behar da, baina askotan bi trastornoak elkarturik azaltzen direnez, ez da erraza erabakitzea bi prozesuetako zein den D.ren erantzule. Bestalde, AG beste D. endakatzaile primarioekin desberdintzea ezinezkoa izango da azterketa patologikorik gabe (datu histologiko espezifikorik gabeko D., Levy gorputz hedatuen eritasuna, etab.).

ANATOMIA PATOLOGIKOA

AGean bi markatzaile histopatologiko azaltzen dira nagusiki: plaka senila (PS) eta haril neurofibrilarra (HN).

PSak amiloidea dute osagarri berezitzat. Amiloidea, berriz, β proteinaz dago konposatua. PSak neuropiloan barreiatuak azaltzen dira bi mota desberdinetan:

PS hedatuak, β-proteina hidrosolugarriaz osatuak, ugari barreiatuak aurkitzen direlarik garunean.

PS helduak, β-proteina era ez-hidrosolugarrian beste proteina batzuei elkartuta matriza osatuz erdian, neurita, mikrogliako eta astrogliako zelula erreaktibo endakatuak inguratzen dutelarik .

Plakaz kanpo, ar

HNak neuronen
honetan ikusgarriak di
mota batzuetan. Mik
proteinaz osatuak dau
dute.

Bi lesio hauek e
eritasun desberdinetan
azaltzen direnez, zahar
patologikoan ere. Ho
oinarritzen dira gehier

Gauzak horrela, i
nagusienak parekatuta

Datu hauen irak
nituzke:

1. Atrofia.

Zaharrean, atrof
ematen da gehienbat,
gorputzadarrak gober

Alzheimer gaixo
berezien area, alegia.
ere, goiz eta latz afekta
ematen da. Kalte-bana

2. Neuronen gal

Zaharrean neuro
AGean galera hau zor
handien arteko zelula
proiekzio kortiko-kor
izeneko sindromea dal
dago.

Hipokanpoan et
HNei lotuta dago eta
ahaztuera arin senilare

Nukleo subkorti
areetako galera zelula
Meynert nukleoarekin
bertan baino handiago
bezala onartzen da, et

3. Haril Neurofi

Lehen aipatu
zorroztasuna oso lotur

Plakaz kanpo, amiloidea odol baso txiki kortikomeningeoetan ere agertzen da.

HNak neuronen zitoplasman eratzen dira. Zilar tindaketaren bitartez ikusten dira (era honetan ikusgarriak direlarik neurona hil ondoren ere) eta sekula ez dira aurkitzen zelula-mota batzuetan. Mikrotubuluei elkartzen den, gehiegi fosforilatutako, TAU izeneko proteinaz osatuak daude. Mikroskopio elektronikoan hariki helikoidal parekatuen itxura dute.

Bi lesio hauek ez dira bakarrak ezta espezifikoak ere AGan (HN bereziki beste 15 eritasun desberdinetan gutxienez aurkitu daitekeelako). Aitzitika, biak zaharren burmuinean azaltzen direnez, zahartzaroaren eta AGren arteko mugak nahiko nahasiak agertzen dira arlo patologikoan ere. Horrela, irizpide diagnostiko patologikoak PS eta HNen kopuruan oinarritzen dira gehienbat.

Gauzak horrela, interesgarria iruditu zait zahartzaroaren eta AGren aldaketa patologiko nagusienak parekatuta erakustea (2.taula).

Datu hauen irakurketa funtzional bat eginez, ondorengo puntuak azpimarratu nahi nituzke:

1. Atrofia.

Zaharrean, atrofia are parasagitalean eta inguruko lobulu frontalean eta parietalean ematen da gehienbat, hau da, «gorputzeko garunean» esate baterako (gorputzenbor eta gorputzadarrak gobernatzen dituen zerebroan).

Alzheimer gaixotasunean, berriz, lobulu tenporala suertatzen da apurtuena, zentzu berezien area, alegia. Bestalde, area honekin hain loturik dauden hipokanpoa eta amigdala ere, goiz eta latz afektatzen dira AGean. Horrela, AGean kalterik handiena «buru garunean» ematen da. Kalte-banaketa honek eragozpen motoreen gabezia edo eskasia adierazten du.

2. Neuronen galera.

Zaharrean neurokortexeko neuronen galerari buruz adostasunik ez dagoen bitartean, AGean galera hau zorrotza eta aukeratua dela ez dago dudarik. Bertan, neurona piramidal handien arteko zelula berezi batzuk % 80tik gorako jaitsiera sufritzen dute; zelula hauek proiekzio kortiko-kortikal luzeen iturburu direnez, beren galerak isolamendu neokortikal izeneko sindromea dakar ondorioz. Neuronen beherakada bertako HN kopuruarekin loturik dago.

Hipokanpoan eta amigdalan bi prozesuetan azaltzen da neuronen galera. Galera hau HNei lotuta dago eta berriro ere, askoz latzagoa da AGean. Bi estruktura hauen afektazioa ahaztuera arin senilaren eta AGaren amnesia zorrotzaren oinarri patologikotzat onartzen da.

Nukleo subkortikaletako neuronen beherakadak, horiek proiektatzen duten kortexeko areetako galera zelularrarekin eta HNen kopuruarekin zerikusi handia dauka. Bestalde, Meynert nukleoarekin loturik dagoen kortexean aldaketa biokimikoa (kolinergikoa) nukleoan bertan baino handiagoa dela ikusi da. Horrela, gaur egun AG, kortexeko eritasun primarioa bezala onartzen da, eta azpiko nukleoak ondorioz endakatzen direla pentsatzen da.

3. Haril Neurofibrilarra (HN).

Lehen aipatu dugun bezala, HN kopurua, neuronen galera, eta dementziaren zorroztasuna oso loturik daude. HNen agerpen kronologikoa hau da: kortex transentorrinal-

CA1-Kortex linbikoa-amigdala-lobulu tenporala-lobulu okzipitaleko eta lobulu frontaleko beheko konbexitatea. Dementzia klinikoa, HNak kortex linbikoan eta amigdalan agertzen direnean azaltzen da.

4. Plaka senila (PS).

PSak neokortex, hipokanpo eta amigdalan hedatuak azaltzen dira. Bere kopuruak ez dauka loturarik neuronen galera eta dementziaren zorroztasunarekin.

Azken finean, lesio patologiko zabal hauen ondorioz, hainbat neurotrasmisio-sistema apurtuak gelditzen dira. Oraingoz aztertutako neurotransmisio kimiko desberdinetan (kolinergikoa, monoaminergikoa, peptidergikoa, etab.etan) aldaketa nabariak azaldu dira.

Bukatzeko azpimarratu behar da, aipatutako lesio guztiak alderantzizko erlazioa erakusten dutela gaixoen adinarekin eta, beraz, askoz latzagoak direla kasu goiztiarretan.

GENETIKA

Duela denbora gutxi arte, AG, kasu gehienetan, eritasun generalizatutzat onartzen zen. Gaixoen famili azterketek, ordea, agudo erakutsi zuten % 25 kasutan beste senide dementziaturen bat aurkitzen zela. Bestalde, adineko populazioaren hazkundea dela medio, 80 urtetik gora hasten den AG gero eta sarriagotan diagnostikatzen hasi ginen. Horrela, azken urtetako famili ikerketen gorakadari esker alde batetik, eta genetika-ikerkuntzan lortutako aurrerapenei esker bestetik, gaur egun AG itxuraz oinarri genetikoduna % 60-70ekoa izan daitekela onartzen da.

AG arlo genetikoan ere heterogeneoa da, ordea. Populazio- azterketaren eta genetika molekularraren bidez, oraingoz eskuratutako emaitzak hauexek dira:

– AG goiztiar familiarretan AGrekin lotutako genea (AGF genea) 21 kromosoman kokatzen da. Apoproteinaren (APP) eta Down sindromearen geneak ere 21 kromosomaren beso luzean daude, baina hiru «locus» hauek desberdinak dira. Familia hauetan herentzia autosomiko dominantea da.

Familia batzuetan APP genearen barruan mutazio zehatzak aurkitu dira azken urteotan; hiru mutazio desberdin kodoi berean, beti balina aldatuz. Konkretuki, isoleuzina, glizina eta fenilalanina azaltzen dira balinaren ordez. Aurkikuntza honen garrantziaz ez dago dudarik. Nahiz eta oso famili kopuru txikia izan, lehendabizikoz aurkitu da AGren kausa molekular bat.

– AG noizbehinkakoan, hau da gaixo gehienetan, eta AG berantiar familiarretan berriz, ez da aurkitu inongo loturarik lehen aipatutako AGF genearekin. Horrela, ikerkuntza beste gene batzuen bilaketan ari da saiatzen.

Datu hauen irakurketa epidemiologikoa, alegia, AG sufritzeko arriskua ondorengo zifretan finkatu da:

– Populazio orokorrarentzat eta 90 urteko bizitza luzean, AG jasateko arriskua % 6,5 mailapekoa da.

– Lehendabiziko graduko senide afektatu batekin, eta gaixotasuna berarengan 70 urtetik behera hasi bada, arriskua % 19-23ra igotzen da.

– Bi senitarteko b
autosomiko dominante

ETIOPATOGENIA.

Alzheimer-en aur
ezagutu beharra dagoe
lehen aipatutako lesio
Azken hamarkadan ik
honetan, AG-az hitz
eskuratutako datu gene
besterik ez dute lortu.

Zer da amiloide
betaproteinaz (β-prot)
apoproteina izendatuar
osagai normala da, glil
hiru isoformetako (AP
hasi besterik ez gara
zeharkatzailearen zati
desberdinez (lisosomer
jariatzen da. Betaprote
eta bere funtzioa ondo
kantitate txikitan fakt
berriz. Toxizitate hau,
eta P - sustantziaren a

APP eta AGren lo
aparte, 1987. urtean aip
zuzen. Agerkunde hor
zelakoan. Gauzak han
zirela ikusi zenean, eta
zerikusirik jakin zenea

Gogoratuko zare
odol-basoetan aurkitze
Aipatu dugu ere, bet
hedatuetan eta basoeta
hau, urgarriezina, sue
zelularra ez da argitu
plaketak erabiltzen dir

Gaur egunn AG
azaltzea dela nahiko
ondoren gehienbat) et
hedatuak ez dira endak
Down sindromean bur
AG dementzia dakarre
Hala, oraindik erantzu

– Bi senitarteko badira afektatuak, orduan, arriskua % 45eraino handitzen da, herentzia autosomiko dominante baten arloan.

ETIOPATOGENIA. TRATAMENDUAREN OINARRIAK

Alzheimer-en aurkako tratamendu eraginkor bat lortzeko, gaixotasunaren etiopatogenia ezagutu beharra dagoela nabaria da. Nondik ekin, ordea, ikerketari? Ikasketa-ahaleginak lehen aipatutako lesio hispatologikoen adierazpena eta garrantzia aurkitzen saiatu dira. Azken hamarkadan ikerketa nagusienak amiloidean zentratu dira. Gaur egun, eta arlo honetan, AG-az hitz egitea amiloideaz aritzea dela esan dezakegu. Oraingoz, ordea, eskuratutako datu genetikoek eta molekular-biologikoek puzzle nahasi eta osagabeko bat besterik ez dute lortu.

Zer da amiloidea? Nolako zerikusia du AGkin? Amiloidea, esan dugun bezala, betaproteinaz (β-prot) konposatua dago. ß-prot beste proteina aitzindari luzeago baten, apoproteina izendatuaren (APP), 40 aminoazidozko hondakin bat da. APP gure gorputzeko osagai normala da, glikoproteina zelulen mintz- zeharkatzaile, hain zuzen (4. irudia). Bere hiru isoformetako (APP 695, APP 752, APP 770) funtzio biologiko desberdinak ezagutzen hasi besterik ez gara egin oraindik. Betaproteina zelula barneko eta APP mintz-zeharkatzailearen zatia da. APP, transkripzio genetikoa ondoren sintetizatu, bi bide desberdinez (lisosomena eta mintz zelularreko sekretasena) metabolizatu, eta zelula kanpora jariatzen da. Betaproteina ez da hondakin patologikoa -kontroletan aurkitzen delako-. Nahiz eta bere funtzioa ondo ezaguna ez izan, dirudienez, betaproteina-kopuruaren araberakoa da: kantitate txikitan faktore trofiko bezala jokatzen du, eta kopuru handitan toxiko bezala, berriz. Toxizitate hau, beste toxikoen kaltea (glutamatoarena, adibidez) gainditu z lortzen du eta P - sustantziaren antzeko aminoazido sekuentzia baten bidez dagokio.

APP eta AGren lotura estua aurkikuntza genetikoen ondotik ikusi zen, Down sindromez aparte, 1987. urtean aipatutako AGF eta APP geneak, 21 kromosoman kokatu zirenean, hain zuzen. Agerkunde honek egundoko itxaropena sortarazi zuen, AGren etiologia argitu ote zelakoan. Gauzak handik denbora gutxira okertu ziren, ordea, bi gene horiek desberdinak zirela ikusi zenean, eta AG noizbehinkakoak eta berantiarrak ez zeukatela AGF genearekin zerikusirik jakin zenean, batipat.

Gogoratuko zaretenez, betaproteina edo amiloidea PS hedatuetan, PS helduetan, eta odol-basoetan aurkitzen da meningeetako, larruko, estetako...baso txikietan ikusten delarik). Aipatu dugu ere, betaproteina bi era desberdinetan azaltzen dela: hidrosolugarria PS hedatuetan eta basoetan, eta ezhidrosoulugarria PS helduetan. Dirudienez, azkeneko forma hau, urgarriezina, suertatzen da kaltegarria inguruko zelulentzat. Betaproteinaren iturri zelularra ez da argitu oraindik, eta horrela, neuronak, gliako zelulak, endotelio-zelulak eta plaketak erabiltzen dira kandidatu gisa.

Gaur egunn AGren patogenian lehendabiziko urratsa amiloidea PS hedatuen eran azaltzea dela nahiko finkatua dago (Down sindromea eta amiloidosi holandarra aztertu ondoren gehienbat) eta beraz, PS hedatuen agerpena primariotzat onartzen da. Hau da, PS hedatuak ez dira endakapenaren ondorioa, kausa baizik. Ildo honetatik, jakina da baita ere, Down sindromean burmuinean oso goiz ematen den aldaketa honek (PS agerpenak, alegia) AG dementzia dakarren bitartean, amiloidosi holandarrean ez dela horrelakorik gertatzen. Hala, oraindik erantzunik ez duen galdera zorrotza sortzen da: Zergatik jarraitzen dute edo

eboluzionatzen dute aldaketa patologikoak AGan eta Down sindromean garunaren endakapeneraino? Betaproteina egotea bakarrik ez da arrazoi bakarra. Beste era batera esanda, zergatik heltzen dira PSak, HNak sortaraziz? Down sindromeen kasuan, APPren gainduragatik izan daitekeela nahiko arrazoi itxurazkoa azaltzen den bitartean, ez da berdin gertatzen AGan. Hala ere APPren gaindura eta, beraz, metabolizazio okerraren ondorioz sor lezakeen betaproteina gaindura azken finean, hipotesi nagusiena bezala erabiltzen da erantzun bilaketan. Uste hau AG gaixoen LZRan APP sekretatuen 3,5 aurkitu den beherakadak eusten du. Onartzen badugu APPren sintesia ez dagoela gutxitua AGan, argi dago beherakadak APPren metabolismo okerragatik izan behar duela. Lan-hipotesi bezala, garrantzitsua izateaz aparte, beherakada hau oraingoz AGan aurkitu den ezaugarri biologiko espezifikoena dugu eta, beraz, AGren markatzaile biologiko bihurtzeko hautagai nagusiena une honetan. Lehen aipatutako APP genearen barruan mutazioak dituzten familien ikerkuntzek, oraindik ilun dagoen bide hau nolabait argitzea espero da.

Oraingoz, ez dago erantzunik beste galdera handiarentzat ere, nolaz proteina ez-hidrosolugarri batek HNak eratzea eramaten duen, alegia. Hala eta guztiz, HNen eraiketa azken urrats edo erdiko bide inespezifiko bat besterik ez dela onartu samarra dago. HNak nola akabatu ditzakeen zelulak argitzen hasia da, eta APP eta proteinen fosforilazioaren elkarrekiko lotura aztertzen ere hasiak dira.

Bestalde, auskalo zenbat gene desberdinek parte hartzen duten eta, beraz, aurkitu behar ote diren halako prozesu nahasia erabat argitzeko. Ez da ahaztu behar AG kasu gehienentzat ez dela oraindik aldaketa genetikorik finkatu.

Hala eta guztiz, tratamenduari dagokionez, aztarna batzuk aurkitu direla esan dezakegu: APP genearen espresioa erreprimitu; APPren anderakuntzako edo metabolismoko sekretasen bidea gainditu eta lisosomena erreprimitu; TAUren fosforilazioa erreprimitu eta abar.

Dudarik gabe, datozen urteak «bero» azaltzen dira AGren ikerkuntza arloan. Agian, urte batzuk barru AG amiloidosien artean sailkatuko dugu, edota Alzheimer sindromeaz, eta bere azpimota desberdinez hitz egingo dugu. Beste hainbat eritasun endakatzaile neurologikorentzat bezala, etiologia, diagnostikoa, eta tratamendua galdera hutsak izatetik, ezagupen noiz bihurtuko diren zain dago sendagileen mundua. Gaixotasun honen kasuan, ordea, zalantza hau geure munduko populazio guztiari zabaldua dago. Gehiegitu gabe, enigma honen amaiera ezinbestekoa dela gizakiarentzat esan dezakegu.

Table 1. ***Majo***
of the EUROI

Possible Risk Factor
Family history of dementia
Family history of Down's syndrom
Family history of Parkinson's disea
Matemal age of 40 years and over
Head trauma (with loss of consciousn
History of depressi (before onset of Aizheir disease)
History of hypothyroidism
History of severe headache/migraine
Cigarette smoking (ever/never)

* In case-control studie
of disease in those wi

1. Taula

Table 1. ***Major Risk Factors for Aizheimer's Disease: Results of the EURODEM Collaborative Re-analysis of Case-Control Studies (van Duijn et al., 1991)***

Possible Risk Factor	Relative Risk * (Confidence Limits)	Comments
Family history of dementia	RR = 3.5 (2.6-4.6)	Risk decreases with increasing age of onset Risk increases with increasing number of relatives affected
Family history of Down's syndrome	RR = 2.7 (1.2-5.7)	Risk higher in familial cases
Family history of Parkinson's disease	RR = 2.4 (1.0-5.8)	Only 2 studies available
Matemal age of 40 years and over	RR = 1.7 (1.0-2.9)	Risk higher in women Risk higher in sporadic cases (Risk might be elevated also for age 15-19 years)
Head trauma (with loss of consciousness)	RR = 1.8 (1.3-2.7)	Risk higher in men Risk higher in sporadic cases Risk higher for more recent trauma (≤ 10 years)
History of depression (before onset of Aizheimer's disease)	RR = 1.8 (1.202.9)	Risk higher in late onset cases Risk similar for recent and more distant episodes
History of hypothyroidism	RR = 2.3 (1.0-5.4)	
History of severe headache/migraine	RR = 0.7 (0.501.0)	**Inverse association**
Cigarette smoking (ever/never)	RR = 0.8 (0.6-1.0)	**Inverse association** Risk decreases with increasing number of cigarettes per day Risk decreases with increasing number of pack-years Risk lower in familial cases

* In case-control studies, the relative risk is estimated through the odds ratio. The relative risk is the ratio of the risk of disease in those with the factor to the risk of disease in those without the factor.

1. Taula

2. Taula. Aurkipen neuropatologikoak

		ZAHARTZAROAN (> 80 URTE)	ALZHEIMER
GARUN PISUA		beherakada	Beherakada nabarmena
GIRIEN ATROFIA (*)		+ Konbexitate frontal, parasagital eta parietala	+++ Lobulu tenporala
BENTRIKULUEN ZABALKETA		+	++
NEURONEN GALERA	NEOKORTEX	?	+++ Kortex tenporal, frontal eta zingularra Zelula haundi piramidalak III eta V-en laminetan
	HIPOKANPO	+	+++ Kortex perirrinalean (CA1, subikulum) II eta IV-en laminetan
	AMIGDALA	+ Area aukeratuak	++
	MEYNERT-EN NUKLEOA	+	+++ Neokortexera proiektatzen duten area gehiago
	L. CAERULEUS L.C.	+	+++ " " "
	RAFEKO NUKLEOAK		+ " " "
	SEPTUM		++
	STRIATUM	+ Putamen	+ Neurona kolinergikoak
	NIGRA	+	+
	HIPOTALAMOA	+ N. Suprakiasmatikoa	++ Erritmo zirkadianoa
	PURKINJE	+	++
HARIL NEUROFIBRILARRA	NEOKORTEX	+ –	+++ Zelula haundi piramidalak. Zentzu berezien elkartzaileak linbiko eta tenporalak
	HIPOKANPOA	+	+++ Kortex perirrinalean
	AMIGDALA		+++
	MEYNERT N.		++
	L. CAERULEUS		++
	TALAMO		+
	STRIATUM		+ neurona handietan
PLAKA SENILA	NEOKORTEX		++ II, III, IV eta V laminetan, girien sakonean eta lobulu tenporal eta okzipitalean
	HIPOKANPO		++
	AMIGDALA		++

(*) Neuronen galera kopurura: +: % 15-30; ++: % 30-50; +++: % > 50

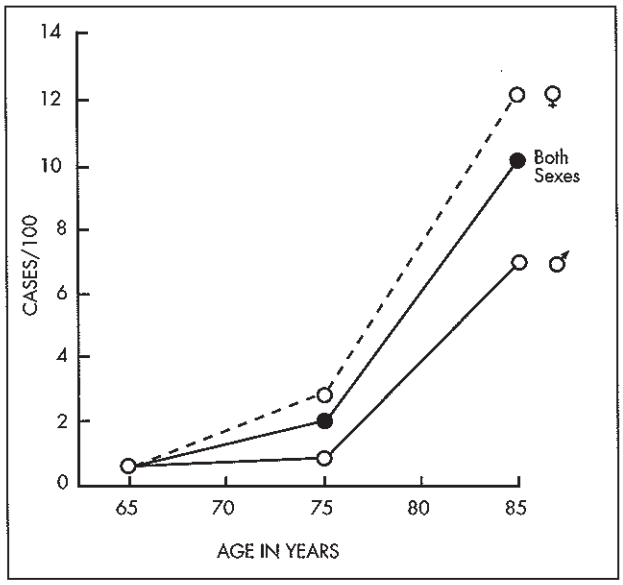
1. Irudia

Figure 1. *Age- and s*
from Rocca et al., 1

2. Irudia

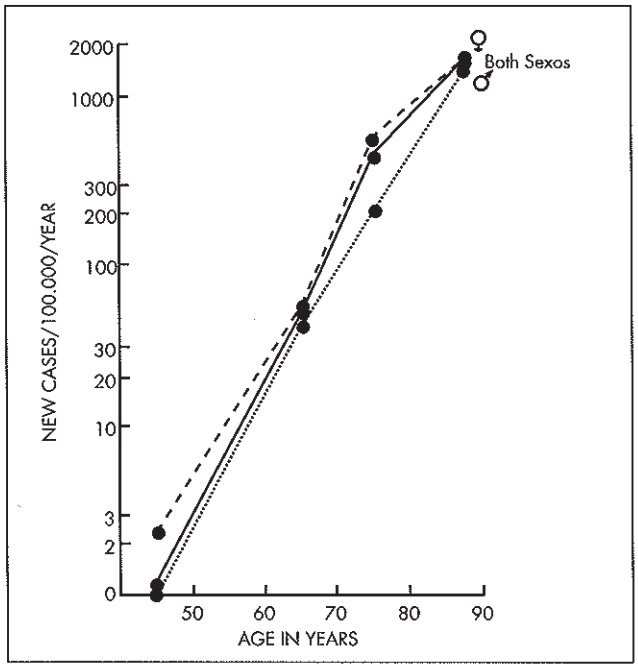
Figure 2. *Age- and*
(Data from Kokm

PERSON - Age and Sex Patterns



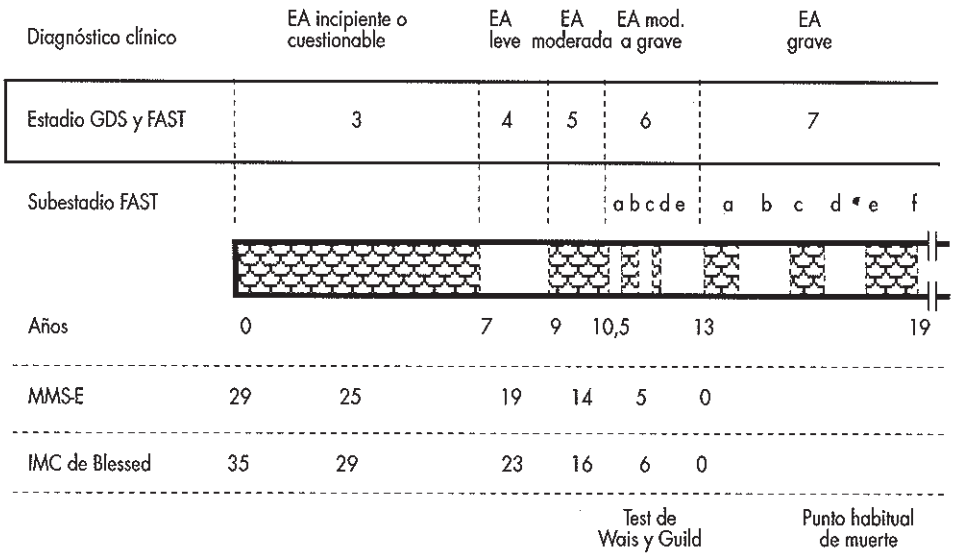
1. Irudia

Figure 1. *Age- and sex-specific prevalence of Alzheimer's disease in Appignano, Italy (Data from Rocca et al., 1990).*

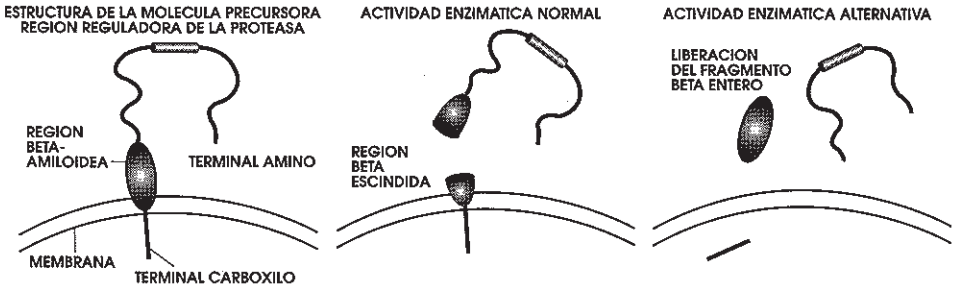


2. Irudia

Figure 2. *Age- and sex-specific incidence rate of Aizheimer's disease in Rochester, Minnesota (Data from Kokmen at al., 1988) (Semilogarithmic scale).*



3. Irudia



4. PROTEINA PRECURSORA DE LA PROTEINA BETA-AMILOIDEA.– (beta-APP). Esta molécula de membrana admite varias vías de metabolización *(izquierda)*. Las enzimas fragmentan la beta-APP por la mitad de la región *(centro)*; pero a veces liberan fragmentos completos de betaproteína mediante la intervención sobre uno de sus extremos *(derecha)*. Estos fragmentos se segregan y acumulan en los tejidos. Algunas formas de beta-APP contienen un regulador de la proteasa que podría estar relacionado con el funcionamiento normal de la proteína.

4. Irudia

1. ERANSKINA

ALZHEIMER G
IRIZPIDEAK

A) AG defini

1) Pazienteak

2) AGarekin b

B) AG probal

1) Dementzia
egiaztatu, berriz, m

2) Buruko go

3) Oroimen e

4) Kontzient

5) Gaixotasu

6) Pazientea
duen gaixotasun si

7) AG proba

– Hizkerare
(agnosia) hondake

– Jokaera-er

- Antzezko
neuropatologikoa

– Laboratego

– a) LZRare

– b) EEG n

– d) Neuroi
progresiboa.

D) AG posi

1) AGean e
edota eboluzioan
diagnostikoa).

2) Gaixoar
dementziagarriak

3) Goimaila

1. ERANSKINA

ALZHEIMER GAIXOTASUNA DIAGNOSTIKATZEKO NINCDS-ADRDA IRIZPIDEAK

A) AG definitiboa:

1) Pazienteak AG probablearen irizpide klinikoak biltzen ditu.

2) AGarekin bateragarri diren nabaritasun histopatologikoak (biopsia/autopsia) daude.

B) AG probablea:

1) Dementzia, egoera mentalari buruzko test standard batekin finkatzen da, eta egiaztatu, berriz, markatzaile neuropsikologikoen bidez.

2) Buruko goimailako bi funtzioren edota gehiagoren galera dago.

3) Oroimen eta bestelako funtzio kognitiboen hondatze progresiboa dago.

4) Kontzientziaren trastornorik ez dago.

5) Gaixotasunaren hasiera 40 urtetik aurrera ematen da.

6) Pazientearen egoera mentalaren hondatzea progresiboa da, eta hori justifikatzen duen gaixotasun sistemiko edo zerebralik ez dago.

7) AG probablearen diagnostikoa, ondorengo parametroetan oinarritzen da:

– Hizkeraren (afasia), gaitasun motoraren (apraxia), eta ezagutze perzeptiboaren (agnosia) hondaketa progresiboa.

– Jokaera-ereduen edo jarraibideen aldaketa eta ohizko betebeharrak egiteko ezintasuna.

- Antzezko eragozpen aurrerapen familiarrak positiboak, batez ere AGaren baieztapen neuropatologikoa egonez gero.

– Laborategiko azterketak:

– a) LZRaren azterketa normala.

– b) EEG normala edota gelditasun inespezifikoa.

– d) Neuroirudi tekniken bitartez zehaztutako atrofia zerebral edota hipometabolismo progresiboa.

D) AG posiblea:

1) AGean ezohizkoak diren aldaketak agertzen dira, dementziaren ezarpen moduan edota eboluzioan, baina ez da beste arrazoirik aurkitzen dementziarentzat (baztertze diagnostikoa).

2) Gaixoaren kasuan beste eragozpen zerebral edota sistemiko potentzialki dementziagarriak egon arren ez dira dementziaren iturburu nagusitzat jotzen.

3) Goimailako funtzio zerebralen narriadura progresiboa dago.

BIBLIOGRAFIA

- CACABELOS, R. (1991): **Enfermedad de Alzheimer**. J.R. Prous. Barcelona.
- ROCCA, W.A. (1992): Edidemiology of Alzheimer's Disease: Frequency, Distribution and Risk Factors. AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY: **Anual Courses. 1992**. AAN.
- BUTTERS, N. (1992): Neuropsychological Evaluation of Dementia. AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY: **Anual Courses**. 1992. AAN.
- SELKOE, D.(1992): Proteína amiloidea y enfermedad de Alzheimer. **Investigación y Ciencia**. Enero 92. 22-30 orriak.
- MURPHY, M. (1992): The molecular pathognesis of Alzheimer's disease: clinical prospects. **The Lancet**. 340 bol. 1512-1515 orriak.

NEUR

SARRERA

Zahartzaroan
gisa defini ditzake
%5ekoa da, 80 urte
gaixotasunak deme
garunean infartu ba
Alzheimer dementz
guztiei deritzogu.
honetan ikerketa kl

AD pairatzen
oroitzeko erabatek
adibidez, ez dituzte
ez dute inolako er
nahasketak pairatz
noraez geografikoa

Alzheimer d
anatomopatologiko
garunetan plaka ne
ikusi zuen. Plaka
osotuta daude. Tang
bikotez osatuta da
Alzheimer dement
dira AD-arentzako
gaixotasuna dutene
gain, sintoma klini
emateko (1).

Neurotransmisor

Aurrerago ai
ugaritu egin dira.
bere tratamendua
nahian, ikerlariak