

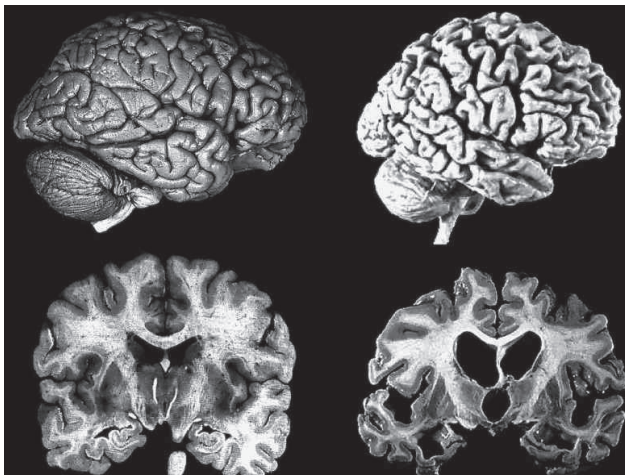
Ewa Wolańska
(Uniwersytet Warszawski)

NOWE FORMY REHABILITACJI NEUROLOGOPEDYCZNEJ JAKO ODPOWIEDŹ NA NOWE FORMY FARMAKOTERAPII W CHOROBY ALZHEIMERA

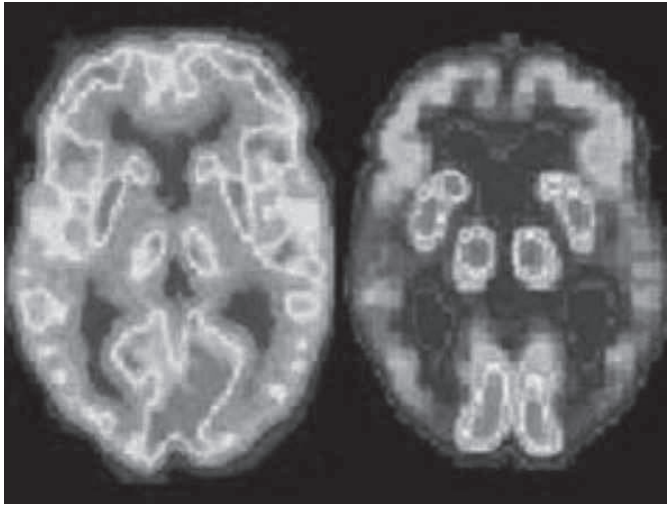
CHARAKTERYSTYKA CHOROBY ALZHEIMERA I JEJ PRZYCZYNY

Choroba Alzheimer'a (ang. *Alzheimer's Disease* – AD) to postępująca i nieuleczalna na obecnym poziomie rozwoju nauki choroba neurodegeneracyjna. Charakteryzuje się utratą neuronów i synaps kory mózgu i pewnych regionów podkorowych [Wenk 2003, 7–10]. Badania z użyciem rezonansu magnetycznego (MRI) oraz pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) udokumentowały redukcję rozmiarów płatów skroniowych i ciemieniowych oraz płatów czołowych mózgu osób chorych na AD w porównaniu ze zdrowymi ludźmi w podeszłym wieku [Desikan i in. 2009, 2048–2057; Moan 2009] (por. ryc. 1. i 2.).

Ryc. 1. Porównanie budowy mózgu osoby zdrowej (po lewej) i osoby z AD (po prawej). Znamienne jest zmniejszenie wielkości hipokampu (nawet o 40–50%), wzrost objętości komórek mózgu, jak również znaczny ubytek istoty szarej



Ryc. 2. Porównawczy skan PET mózgu osoby zdrowej (po lewej) i osoby z AD (po prawej), u której widoczna jest utrata funkcji w płatach skroniowych



Przyczyna choroby Alzheimera nadal pozostaje nieznana. Zaledwie ok. 5% przypadków AD stanowią formy rodzinne, w których można mówić o wpływie czynników wynikających z określonej mutacji genów [Borchelt i in. 1996, 1005–1013]. Pozostałą większość stanowią – *nomen omen* – tzw. zachorowania sporadyczne, do których mogło się przyczynić wiele potencjalnych czynników, jak np. współistniejące choroby (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia snu), styl życia (niewłaściwa dieta, mała aktywność fizyczna, długotrwały stres) czy nawet mechaniczne urazy mózgu.

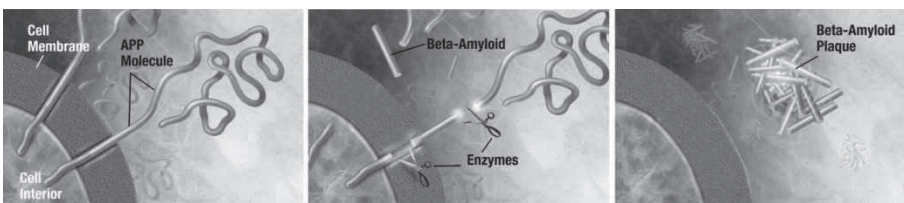
Przyczynę AD – w odniesieniu do tzw. zachorowań sporadycznych – próbuje wyjaśnić kilka konkurencyjnych hipotez patomechanizmu choroby. Najważniejsze z nich to hipoteza cholinergiczna, amyloidowa oraz tau. Najstarsza z hipotez – cholinergiczna – zakłada, iż za AD stoi zmniejszona synteza neurotransmitera acetylocholin (ACh). W wyniku AD dochodzi do redukcji aktywności neuronów cholinergiczných. Inhibitory acetylocholinoesterazy zmniejszają tempo rozkładu acetylocholin, w związku z czym podnoszą stężenie tego neuroprzekaźnika w mózgu i przeciwdziałają utracie acetylocholin spowodowanej śmiercią neuronów cholinergiczných [Shen 2004, 308–321; Wenk 2003, 7–10].

Na hipotezie cholinergicznej opierają się dostępne obecnie formy farmakoterapii [por. Francis i in. 1999, 137–147]. Chorem podaje się odwracalne inhibitory acetylocholinoesterazy, takie jak: galantamina (sprzedawana np. pod nazwą handlową Nivalin), donepezil (np. Aricept, Cogiton, Donectil, Donepezil, Pamigen, Ricordo, Symepezil, Yasnal) czy

rywastygmina (np. Exelon, Nimvastid, Ristidic, Rivaldo, Symelon). Leki te nie dopuszczają do rozpadu acetylocholinyl – substancji biorącej udział w komunikowaniu się komórek nerwowych. Wpływa to korzystnie na przekaźnictwo w układzie cholinergicznym ośrodkowego układu nerwowego, co skutkuje nieznaczną poprawą funkcji poznawczych, a szczególnie pamięci [por. np. Bilikiewicz i in. 2003]. Hipoteza cholinergiczna nie ma jednak mocnego oparcia, ponieważ stosowane od połowy lat 80. XX wieku inhibitory acetylocholinoesterazy – pierwszym była takryna (nieużywana obecnie z powodu hepatotoksyczności) – nie okazały się zbyt skuteczne. Nie zatrzymują progresji choroby, a jedynie krótkotrwale łagodzą jej objawy u niektórych osób.

Druga w kolejności powstania hipoteza – amyloidowa – głosi, że fundamentalną rolę w patogenezie choroby odgrywają złoży β-amyloidu (Aβ). W chorobie Alzheimera nieznaną bliżej proces powoduje, iż białko zwane APP (ang. *amyloid precursor protein* – białko prekursorowe amyloidu), które pełni istotną rolę we wzroście neuronu, jego przeżyciu oraz naprawie po uszkodzeniu, zostaje podzielone przez enzymy na mniejsze fragmenty. Jeden z powstałych tak fragmentów daje początek włóknom amyloidowym, które tworzą skupiska odkładające się na zewnątrz neuronów w gęstych tworach zwanych płytkami starczymi (ang. *senile plaques*). Prowadzi to do dezintegracji układu transportującego w neuronie, a z czasem do jego śmierci [Hardy, Allsop 1991, 383–388; Nikolaev i in. 2009, 981–989; Polvikoski i in. 1995, 1242–1247] (por. ryc. 3.).

Ryc. 3. W AD nieznaną bliżej proces powoduje, że białko APP pod wpływem działania enzymów dzieli się na fragmenty β-amyloidowe, z których formują się płytki starcze

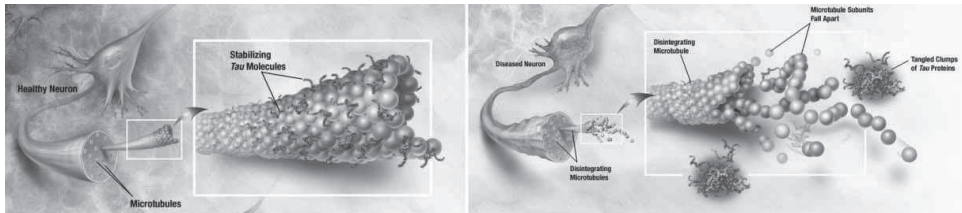


Źródło: Wikicommons (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amyloid_01big1.jpg; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amyloid_02big1.jpg; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amyloid_03big1.jpg).

Jedną z najnowszych hipotez – zwaną tau – zakłada, iż to nieprawidłowości białka tau (τ) rozpoczynają chorobowy łańcuch zdarzeń w przebiegu AD. W modelu tym nici białka tau zaczynają łączyć się ze sobą, tworząc wewnątrz ciał neuronów sploty neurofibrylarne (ang. *neurofibrillary tangles* – NFT). Powoduje to dezintegrację mikrotubuli, co prowadzi do niszczenia systemu transportu neuronalnego. W konsekwencji powoduje to najpierw upośledzenie funkcjonowania komunikacji biochemicz-

nej pomiędzy neuronami, a później śmierć komórek mózgowych [Chun, Johnson 2007, 733–56; Goedert, Spillantini, Crowther 1991, 279–286; Iqbal i in. 2005, 198–210; Mudher, Lovestone 2002, 22–26] (por. ryc. 4.).

Ryc. 4. W AD zmiany białka tau prowadzą do dezintegracji mikrotubuli neuronów mózgu, a w konsekwencji do śmierci komórek mózgu



Źródło: Wikicommons (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:TANGLES_HIGH.jpg).

AD jest złożoną, wieloobjawową i progresywną chorobą, wywołującą zaburzenia poznawcze, a w dalszej kolejności otępienie w typie alzheimerskim (ang. *Dementia of the Alzheimer Type* – DAT). Chociaż choroba przebiega inaczej u każdego pacjenta, występuje wiele często spotykanych objawów. AD zwykle rozwija się bez widocznych objawów przez 15–20 lat. Pierwsze symptomy choroby pojawiają się na ogół wówczas, gdy dojdzie do zniszczenia kilkudziesięciu procent neuronów (40–50%) [Waldemar i in. 2007, 1–26]. Medycyna nadal nie zna metod pozwalających na wczesne wykrywanie AD. Szczegółowe testy neuropsychologiczne mogą ujawnić łagodne zaburzenia sfery poznawczej do ośmiu lat przed spełnieniem przez pacjenta klinicznych kryteriów pozwalających na postawienie diagnozy AD [Bäckman i in. 2004, 195–204].

Wczesne objawy AD związane są zazwyczaj z ubytkami pamięci krótkoterminowej. Chory ma trudności z przypominaniem sobie niedawno zapamiętanych zdarzeń czy nazwisk i nie może zapamiętać nowych informacji na dłużej [Arnáiz, Almkvist 2003, 34–41]. Spowodowane jest to tym, że w początkowym stadium AD największej degeneracji ulegają struktury przyśrodkowe płata skroniowego, a szczególnie hipokamp i okoliczna kora śródwęchowa, które odgrywają ważną rolę w przenoszeniu informacji z pamięci krótkotrwałej do pamięci długotrwałej.

Osoby z wyższym wykształceniem, o dużym potencjale intelektualnym, zazwyczaj w tym początkowym okresie choroby kompensują ubytki pamięci i bez problemu wykonują codzienne czynności, które są zautomatyzowane, a nawet obowiązki zawodowe, z którymi są doskonale obeznane. Zaburzenia pamięci ujawniają się dopiero w sytuacjach, które wymagają uczenia się nowego materiału.

Wraz z upływem czasu degeneracja obejmuje coraz większe obszary kory mózgowej, co wywołuje osłabienie w zakresie innych procesów, które

prowadzą do obecności mniej lub bardziej specyficznych objawów, takich jak: afazja (zaburzenia mowy i języka), agnozja (niezdolność do rozpoznawania przedmiotów mimo braku zaburzeń czucia, wzroku, słuchu itp.), apraksja (zaburzenie zdolności wykonywania precyzyjnych czynności ruchowych przy niewystępowaniu np. niedowładów czy porażań mięśni) oraz zaburzenia funkcji wykonawczych (niezdolność do planowania, organizacji, porządkowania czynności, zaburzenia myślenia abstrakcyjnego). Deficyty te powodują upośledzenie funkcjonowania społecznego, obniżając znacznie jego poziom w porównaniu z okresem wcześniejszym [por. DSM-IV-TR 2000]. Objawom osiowym towarzyszą zazwyczaj zmiany behawioralne i neuropsychiatryczne (labilność afektu, niekontrolowane wybuchy agresji, opór stawiany opiekunom, urojeniowy syndrom błędnej identyfikacji i inne objawy urojeniowe). W końcowym okresie AD chorzy nie są w stanie wykonać samodzielnie nawet najprostszego zadania bez pomocy opiekuna. Choroba prowadzi do śmierci pacjenta [Förstl, Kurz 1999, 288–290].

ZABURZENIA KOMUNIKACJI JĘZYKOWEJ W CHOROBIE ALZHEIMERA

Choroba Alzheimera tworzy unikatowy kompleks współwystępujących zaburzeń pamięci, intelektu i osobowości oraz objawów „afazjopodobnych”. Celowo używamy określenia „afazjopodobnych”, ponieważ do opisu upośledzenia funkcji językowych w chorobach otępiennych, w tym AD, przeniesiono w literaturze medycznej i neuropsychologicznej paradygmat i nomenklaturę zaburzeń afatycznych. Tymczasem – w odróżnieniu od afazji, w której mamy do czynienia zazwyczaj z uszkodzeniami o charakterze ogniskowym – w otępieniu uszkodzenia dotyczą rozległych obszarów mózgu. Nomenklatura kliniczna określająca objawy u chorych z ograniczonymi uszkodzeniami mózgu może być zatem nieadekwatna wobec występujących częstokroć łącznie deficytów pamięciowych, zaburzeń praktyki, gnozy i języka oraz upośledzenia orientacji wzrokowo-przestrzennej.

Zaburzenia funkcji mownych pogłębiają się – podobnie jak i innych funkcji poznawczych – w kolejnych trzech stadiach choroby Alzheimera: wczesnym, umiarkowanym (pośrednim) i zaawansowanym (ciężkim). W etapie wczesnym AD, który trwa od dwóch do pięciu lat, trudności językowe zdarzają się w małym odsetku przypadków. Jeśli się pojawiają, chory ma zazwyczaj kłopoty z płynnością mowy, objawiające się trudnościami z doborem odpowiednich słów. Zubożeniu ulega również język pisany [Taler, Phillips 2008, 501–556]. Rzadko zdarzają się u pacjenta parafazje semantyczne, tj. zastępowanie właściwych słów innymi, np. chory, widząc łyżkę, mówi *widelec*. Na tym etapie choroby pacjent nie ma też problemów z adekwatnym komunikowaniem swoich podstawowych myśli. Rozumie także, nawet złożone, komunikaty kierowane do niego.

W etapie umiarkowanym AD, który może trwać od dwóch do nawet dwunastu lat, objawy językowe, początkowo dyskretne, stają się coraz wyraźniejsze. Przede wszystkim u chorego pojawiają się regularne kłopoty z nazywaniem (anomia). Skutkuje to quasi-nominacją, czyli zastępowaniem rzeczowników zaimkami, tworzeniem peryfraz, czyli opisywaniem przedmiotu, którego pacjent nie może nazwać (np. zamiast *krzesło* mówi *no ten... to... no... do siedzenia*), przeniesieniem nazwy wskutek podobieństwa relacji semantycznych (np. *posadzić poduszkę* zamiast *położyć poduszkę*, *ciasne* zamiast *gęste*), przeniesieniem nazwy wskutek podobieństwa bądź styczności nazw (np. *zdemaskowany* zamiast *zde-wastowany*, *operowana* zamiast *zaaferowana*), a także błędnym użyciem związków frazeologicznych lub tzw. defrazeologizacją (np. *uśmiech od buzi do buzi* zamiast *od ucha do ucha*). Rozregulowaniu ulega nie tylko podsystem leksykalno-semantyczny, lecz także inne systemowe sprawności językowe. Na poziomie fleksyjnym przejawia się to m.in. problemami z kategorią aspektu (np. formy typu: *wyleczają się*) czy złym doborem końcówek rzeczownika, na poziomie słowotwórczym niezgodnymi z normą konstrukcjami typu: *wnuczek*, *dobroć*, *pitki* (w znaczeniu 'napoje'), *ciepłość*, *podklinać*, a na poziomie składniowym – z zaburzeniami struktur połączeń wyrazowych [Domagała 2000, 297–311; 2007; Jodzio, Nyka 2008, 14–22; Marczevska, Osiejuk 1994; Nocoń 2009, 15–18; Panasiuk 2015, 955–992; Szepietowska, Daniluk 2000, 117–135]. Wraz z upływem czasu w stadium tym wypowiedzi chorych stają się coraz bardziej fragmentaryczne, urywane. Pacjenci często gubią wątek i powtarzają fragmenty zdań. Jeśli chodzi o zakres tematyczny wypowiedzi, to chorzy zazwyczaj przejawiają skłonności do mówienia o przeszłości (z uwagi na lepiej zachowaną pamięć długoterminową) bądź o sprawach błażych.

W etapie umiarkowanym AD pojawiają się również zaburzenia rozumienia mowy przy względnie zachowanej zdolności powtarzania. Zaburzenia rozumienia mogą także dotyczyć komunikatów przekazywanych drogą pozawerbalną (np. gestami). Daje to kliniczny obraz tzw. transkrowej afazji sensorycznej. Zaburzenia rozumienia są bowiem skutkiem uszkodzeń korowych płatów skroniowych. W tej fazie choroby progresywnie tracone są także umiejętności pisania (agrafia) i czytania (aleksja) [Frank 1994, 417–423]. Zaburzenia rozumienia czytanego tekstu wskazują na uszkodzenie dolnej części płata ciemieniowego i okolicy zakrętu kąтового.

W ostatnim, trzecim stadium AD, które trwa od roku do trzech lat, z powodu głębokich zaburzeń pamięci zniesiona jest zdolność nazywania czy wręcz werbalizowania własnych myśli. Chory zazwyczaj nie jest już w stanie skonstruować najprostszej wypowiedzi bądź też jego wypowiedzi są pozbawione znaczenia. Język pacjenta ulega redukcji do kilku pojedynczych zwrotów bądź słów. Nierzadko te szczątkowe wypowiedzi ograniczone są do echolalii – bezwiednego powtarzania usłyszanego słów

i zwrotów (bez zrozumienia). Zaburzeniu ulega także komunikacja na poziomie niewerbalnym. Chory przejawia trudności z wyrażaniem swoich myśli za pomocą mowy ciała, gestów, mimiki czy kontaktu wzrokowego. U niektórych chorych zachowane zostaje rozumienie sygnałów emocjonalnych [Frank 1994, 417–423; Förstl, Kurz 1999, 288–290].

NOWE FORMY FARMAKOTERAPII

Według danych US National Institutes of Health z 2012 r. sposoby leczenia AD próbowano znaleźć w ponad tysiącu badań klinicznych o różnym zasięgu. Próby te zakończyły się fiaskiem, ponieważ albo testowane substancje prowadziły do wystąpienia niespodziewanych ciężkich zdarzeń niepożądanych (np. zapalenie opon i mózgu, obrzęk naczyń-pochodny mózgu, mikrokrwotoki), albo też nie spowalniały postępu deterioracji funkcji poznawczych. W efekcie od 2000 r., tj. od chwili wprowadzenia do obrotu farmaceutycznego memantyny (antagonista receptora NMDA stosowany jako lek prokognitywny w AD) – żaden nowy lek nie został zarejestrowany i wprowadzony do terapii AD.

W ostatnich kilku latach prowadzi się zaawansowane badania kliniczne nad dwoma całkiem nowymi substancjami – inhibitorami β -sekreazy (ang. *beta secretase cleaving enzyme* – BACE) oraz przeciwciałami monoklonalnymi (ang. *monoclonal antibody* – mAb). Obie substancje mają usuwać z płynu mózgowo-rdzeniowego blaszki β -amyloidu (grupa peptydów i białek, charakteryzujących się wspólnym motywem strukturalnym, zawierającym struktury β -wałdowe równoległe lub prostopadłe do osi włókien), które mają szkodliwy wpływ na neurony i powodują ich uszkodzenie na drodze niewyjaśnionych do dziś mechanizmów.

Najbardziej zaawansowane testy dotyczą inhibitorów β -sekreazy o nazwie verubecestat (MK-8931) firmy Merck Laboratories oraz lanabecestat (AZD3293) firmy Eli Lilly and Company. Zadaniem inhibitora BACE jest dołączenie się do enzymu i uniemożliwienie mu odcinania białka APP, co powoduje powstawanie β -amyloidu. Obie substancje są już po pierwszej i drugiej fazie badań klinicznych na zwierzętach i u ludzi. W obu wypadkach nie zaobserwowano szczególnie toksycznego czy niepożądanego wpływu leków na organizm. U osób z wczesnym i umiarkowanym stadium AD, które przyjmowały leki, zauważono zmniejszenie ilości β -amyloidu w płynie mózgowo-rdzeniowym [Alexander i in. 2014, S2; Eketjäll i in. 2016, 1109–1123; Forman i in. 2013, 139; Haeberlein i in. 2013, P813; Höglund i in. 2014, P447; Yan, Vassar 2014, 319–329].

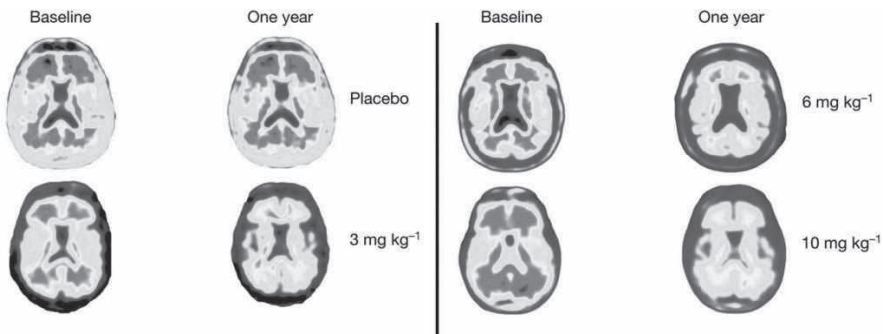
Obecnie trwają już wieloośrodkowe i randomizowane badania, których głównym celem jest ocena skuteczności w zakresie funkcji poznawczych oraz codziennych aktywności i bezpieczeństwa leku w porównaniu z placebo u pacjentów z wczesną chorobą Alzheimera na etapie łagodnych zaburzeń poznawczych i wczesnym etapie lekkiego otępienia. Ba-

danie oceni również bezpieczeństwo i tolerancję leku, tj. określi działania niepożądane wynikające z długotrwałego przyjmowania określonych dawek leku.

Innego rodzaju badania eksperymentalne prowadzi zespół amerykańskich i szwajcarskich naukowców z firm US Biotech, Biogen i Neurimmune. W marcu 2015 r. ogłoszono wyniki randomizowanego, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanego placebo badania skuteczności przeciwciała monoklonalnego o nazwie aducanumab (BIIB037). Jest to pierwsze przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko β -amyloidowi, które wykazało skuteczność w badaniach klinicznych (wcześniej – bez pozytywnych wyników – badano bapineuzumab, solanezumab, gantenerumab) [Sevigny i in. 2015, P277].

Szczegółowe dane z eksperymentu z aducanumabem opublikowano we wrześniu 2016 r. w piśmie „Nature”. Do badania przystąpiło 165 pacjentów leczonych na AD w 33 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. Przez rok podawano im lek w formie zastrzyków. Po rozpoczęciu farmakoterapii 40 osób zostało wykluczonych z badania z powodu odczuwanych skutków ubocznych, takich jak bóle głowy. U pozostałych pacjentów zaobserwowano po roku redukcję złogów β -amyloidu w badaniu PET zależną od dawki leku (por. ryc. 5.). Ponadto testy wykazały pozytywne działanie leku na poprawę zdolności kognitywnych pacjentów, choć – jak zastrzegają autorzy – potrzebne są większe badania kontrolne w celu potwierdzenia korzyści [Sevigny i in. 2016, 50–56].

Ryc. 5. Porównawcze skany PET mózgu czworga pacjentów. Po lewej stronie na każdej z par skanów widać mózg chorych przed rozpoczęciem terapii, a po prawej – obraz mózgu po roku leczenia w zależności od zastosowanej dawki leku. Im większa była dawka leku, tym więcej złogów β -amyloidu (oznaczonych kolorem ciemnoszarym) zostało usuniętych z mózgu. U pacjenta przyjmującego placebo nie widać różnicy



Źródło: „Nature”.

NOWE FORMY REHABILITACJI NEUROLOGOPEDYCZNEJ

Choroba Alzheimera stanowi najczęstszą postać spośród wszystkich typów chorób i zespołów otępiennych. W trakcie kohortowych badań longitudinalnych ustalono, iż współczynnik zapadalności wynosi 10–15 na 1000 osobolet dla otępień w ogólności oraz 5–8 dla AD. Oznacza to, iż połowa nowo rozpoznawanych corocznie przypadków otępień powodowana jest przez AD [Bermejo-Pareja i in. 2008, 63–72; Di Carlo i in. 2002, 41–48]. Szacuje się, iż obecnie na świecie na AD cierpi blisko 44 miliony ludzi. Co roku przybywa około 7,7 miliona nowych przypadków.

W Polsce badania epidemiologiczne dotyczące choroby Alzheimera nie są prowadzone. Z danych pozarządowej organizacji Alzheimer Europe wynika, że w Polsce było w 2014 r. co najmniej 310 tys. osób z AD. Zaledwie 15% pacjentów z AD ma właściwe rozpoznanie i wdrożoną farmakoterapię. Wskazują na to dane aptek dotyczące sprzedaży leków stosowanych w leczeniu AD. Preparaty te może bowiem przepisać tylko specjalista, który najpierw musiał rozpoznać tę chorobę.

Liczba osób zapadających na AD będzie lawinowo wzrastać. Wynika to z najważniejszego czynnika zachorowalności, którym jest zaawansowany wiek. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2050 r. na całym świecie będzie 115 mln chorych na AD. W Polsce będzie ich w tym czasie ok. 1 mln. Dane o rozpowszechnieniu AD oraz prognozy dotyczące liczby zachorowań pozwalają na uzmysłowienie sobie skali problemu, z którym przyjdzie się zmierzyć w nieodległej przyszłości. Problem dotyczy nie tylko lekarzy specjalistów (neurologów, psychiatrów czy geriatrów), lecz także neuropsychologów, neurologopedów oraz przedstawicieli nowo tworzącej się subspecjalizacji logopedycznej, którymi są gerontologopedzi.

Jeśli po zakończeniu prób klinicznych okaże się, że nowe leki zatrzymują lub znacząco spowalniają neurodegenerację, rehabilitanci różnych specjalności staną przed zupełnie nowym zadaniem. Dotąd bowiem w obliczu niezwykle trudnej sytuacji terapeutycznej – wynikającej z niepomysłnych rokowań w AD, częstego braku motywacji u chorego itp. – starali się jedynie stabilizować funkcje poznawcze oraz możliwości komunikacyjne pacjenta. Teraz natomiast celem rehabilitacji stanie się umożliwienie pacjentom powrotu do względnej samodzielności poprzez pobudzanie naturalnej odbudowy uszkodzonych funkcji oraz uczenie pacjentów sposobów kompensacji tych deficytów, które okażą się trwałe.

Nie można obecnie wykluczyć, iż stan pacjenta z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi w przebiegu AD albo z łagodnym otępieniem w AD, u którego progres choroby uda się farmakologicznie zatrzymać (lub ustabilizować na dłuższy czas), nie jest ostateczny i może ulec poprawie za sprawą plastyczności mózgu. Inicjowanie oraz podtrzymywanie tego procesu stanie się istotą rehabilitacji neurologopedycznej.

Szczegółowe opisanie zjawiska neuroplastyczności przekracza ramy niniejszego artykułu, niemniej należy tu koniecznie przypomnieć podstawowe ustalenia badawcze. Do lat 70. XX wieku dominowało przekonanie o stałości połączeń w układzie nerwowym dorosłych ssaków. Przyczyniło się do tego sławne stwierdzenie wielkiego neuroanatora i wizjonera Santiago Ramona y Cajala, który na początku XX wieku napisał: „W dorosłych ośrodkach nerwowych szlaki nerwowe są ustalone, zakończone, nie do zmienienia. Wszystko może umrzeć, nic nie zregeneruje” [Ramon y Cajal 1928]. Dopiero w 1969 r. Geoffrey Raisman udowodnił empirycznie, przedstawiając zdjęcia z mikroskopu elektronowego, że uszkodzenie mózgu w rejonie formacji hipokampu prowadzi do powstawania nowych synaps. W 1998 r. udowodniono, że w dorosłym ludzkim mózgu powstają nowe neurony [Eriksson i in. 1998, 1313–1317]. Dziś przyjmuje się już powszechnie, że podstawowy wzorzec połączeń pomiędzy ośrodkami w mózgu człowieka kształtuje się w okresie rozwoju, lecz obwody neuronalne są plastyczne i modyfikowalne przez całe życie.

W rehabilitacji neurologopedycznej pacjentów z AD należy opierać się przede wszystkim na wiedzy o mechanizmach neuroplastyczności naprawczej i kompensacyjnej. W uszkodzonej chorobą tkance mózgowej można zaobserwować zarówno spontaniczne, jak i dodatkowo pobudzone rehabilitacją zmiany plastyczne. Możliwe warianty strategii naprawczej to przejście przez nieuszkodzone ośrodki sterowania zaburzoną funkcją mózgu lub wytworzenie nowego ośrodka sterowania tą funkcją z wykorzystaniem pozostałych fragmentów starego. Innym mechanizmem, który należy brać pod uwagę, jest plastyczność związana z uczeniem się i pamięcią. Poprzez powtarzanie czynności i utrwalanie jej w pamięci tworzą się nowe ścieżki neuronalne [por. Frost i in. 2003, 3205–3214; Kempermann, Gast, Gage 2002, 135–143; Liu i in. 2009, 3221–3231; Merzenich i in. 1983, 33–55; Pąchalska 2009].

Programując nowe formy rehabilitacji neurologopedycznej chorych z AD, należy rozważyć to, czy terapia powinna mieć charakter indywidualny, czy grupowy. Najczęściej stosowaną metodą rehabilitacji neurologopedycznej jest terapia indywidualna. Główną korzyścią z tego typu podejścia jest dostosowanie terapii do stanu konkretnego pacjenta. Alternatywną metodą prowadzenia rehabilitacji neurologopedycznej osób z AD może być terapia grupowa z wykorzystaniem metody warsztatowej. Metoda ta – mimo oczywistych ograniczeń – może przynieść pacjentom wiele korzyści. Przede wszystkim trzeba tu wymienić: wzrost mobilizacji, co może prowadzić do osiągania większych postępów, generowanie większej liczby rozwiązań, a także dostarczenie pacjentom możliwości uzyskiwania wsparcia od osób znajdujących się w bardzo podobnej sytuacji życiowej [por. Kot-Bryćko, Pietraszkiewicz 2012, 344–347].

Ponadto postulowana, nowa rehabilitacja neurologopedyczna powinna obejmować nie tylko odtwarzanie utraconych sprawności komunikacyjnych, lecz także uwzględnić rehabilitację deficytów poznawczych

(takich jak uwaga, pamięć, gnoźja, funkcje wykonawcze) w formie różnego rodzaju ćwiczeń werbalnych i niewerbalnych [Bąbel, Baran 2011; Kądziaława 2008, 56–71; Łojek 2008, 72–95; Mroziak 2008, 96–122]. Zawsze bowiem należy mieć na uwadze to, że w wypadku AD deficyty pamięciowe, zaburzenia praktyki, gnoźji i języka oraz upośledzenie orientacji wzrokowo-przestrzennej występują łącznie.

Bibliografia

- R. Alexander i in., 2014, AZD3293. *A novel BACE1 inhibitor: safety, tolerability, and effects on plasma and CSF A β peptides following single- and multiple-dose administration*, „Neurobiology of Aging” 35, s. S2.
- E. Arnáiz, O. Almkvist, 2003, *Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer’s disease*, „Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum” 179, s. 34–41.
- P. Bąbel, A. Baran, 2011, *Trening pamięci*, Warszawa.
- L. Bäckman i in., 2004, *Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer’s disease*, „Journal of Internal Medicine” 256(3), s. 195–204.
- F. Bermejo-Pareja i in., 2008, *Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain*, „Journal of the Neurological Sciences” 264(1–2), s. 63–72.
- A. Bilikiewicz i in., 2003, *Psychiatria*, t. III, Wrocław.
- D.R. Borchelt i in., 1996, *Familial Alzheimer’s disease-linked presenilin 1 variants elevate β A1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo*, „Neuron” 17(5), s. 1005–1013.
- W. Chun, G.V. Johnson, 2007, *The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death*, „Frontiers in Bioscience” 12, s. 733–56.
- R.S. Desikan i in., 2009, *Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease*, „Brain” 132(8), s. 2048–2057.
- A. Di Carlo i in., 2002, *Alzheimer’s disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study*, „Journal of the American Geriatrics Society” 50(1), s. 41–48.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*, 2000, Arlington.
- A. Domagała, 2000, *Standard postępowania logopedycznego w przypadku zaburzeń mowy w otępieniu alzheimerowskim*, „Logopedia” t. XXXVII, s. 297–311.
- A. Domagała, 2007, *Zachowania językowe w demencji*, Lublin.
- S. Eketjäll i in., 2016, AZD3293: *A novel, orally active BACE1 inhibitor with high potency and permeability and markedly slow off-rate kinetics*, „Journal of Alzheimer’s Disease” 50(4), s. 1109–1123.
- P.S. Eriksson i in., 1998, *Neurogenesis in the adult human hippocampus*, „Nature Medicine” 4(11), s. 1313–1317.
- M. Forman i in., 2013, *The novel BACE inhibitor MK-8931 dramatically lowers CSF beta-amyloid in patients with mild-to-moderate Alzheimer’s disease*, „Alzheimer’s & Dementia” 9(4), s. 139.
- H. Förstl, A. Kurz, 1999, *Clinical features of Alzheimer’s disease*, „European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience” 249(6), s. 288–290.

- P.T. Francis i in., 1999, *The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress*, „The Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry” 66(2), s. 137–147.
- E.M. Frank, 1994, *Effect of Alzheimer's disease on communication function*, „Journal of the South Carolina Medical Association” 90(9), s. 417–423.
- B. Frost i in., 2003, *Reorganization of remote cortical regions after ischemic brain injury: a potential substrate for stroke recovery*, „The Journal of Neurophysiology” 89(6), s. 3205–3214.
- M. Goedert, M.G. Spillantini, R.A. Crowther, 1991, *Tau proteins and neurofibrillary degeneration*, „Brain Pathology” 1(4), s. 279–286.
- S.B. Haeblerlein i in., 2013, *AZD3293, a potent and selective orally active, brain-permeable BACE1 inhibitor*, „Alzheimer's & Dementia” 9(4), s. P813.
- J. Hardy, D. Allsop, 1991, *Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease*, „Trends in Pharmacological Sciences” 12(10), s. 383–388.
- K. Höglund i in., 2014, *Monitoring the Soluble Amyloid Precursor Protein Alpha (SAPPA) and Beta (SAPPB) fragments in plasma and CSF from healthy individuals treated with bace inhibitor AZD3293 in a multiple ascending dose study: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic correlate*, „Alzheimer's & Dementia” 10(4), s. P447.
- K. Iqbal i in., 2005, *Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies*, „Biochimica et Biophysica Acta” 1739(2–3), s. 198–210.
- K. Jodzio, W.M. Nyka, 2008, *Zaburzenia językowe oraz mowy w praktyce ogólnolekarskiej*, „Forum Medycyny Rodzinnej” nr 2, s. 14–22.
- D. Kadzielawa, 2008, *Rehabilitacja osób z uszkodzeniami lewostronnymi mózgu* [w:] E. Łojek, A. Bolewska (red.), *Wybrane zagadnienia rehabilitacji neuropsychologicznej*, Warszawa, s. 56–71.
- G. Kempermann, D. Gast, F.H. Gage, 2002, *Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment*, „Annals of Neurology” 52(2), s. 135–143.
- K. Kot-Bryćko, F. Pietraszkiewicz, 2012, *Psychologia w medycynie. Część 2 – rehabilitacja neuropsychologiczna po udarze mózgu*, „Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu” nr 4, s. 344–347.
- Y.F. Liu i in., 2009, *Differential effects of treadmill running and wheel running on spatial or aversive learning and memory: roles of amygdalar brain-derived neurotrophic factor and synaptotagmin I*, „The Journal of Physiology” 587(13), s. 3221–3231.
- E. Łojek, 2008, *Rehabilitacja neuropsychologiczna osób z uszkodzeniami prawej półkuli mózgu* [w:] E. Łojek, A. Bolewska (red.), *Wybrane zagadnienia rehabilitacji neuropsychologicznej*, Warszawa, s. 72–95.
- H. Marczevska, E. Osiejuk, 1994, *Nie tylko afazja... O zaburzeniach w demencji Alzheimerera, demencji wielozawałowej i przy uszkodzeniach prawej półkuli mózgu*, Warszawa.
- M. Merzenich i in., 1983, *Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation*, „Neuroscience” 8, s. 33–55.
- R. Moan, 2009, *MRI software accurately IDs preclinical Alzheimer's disease*, „Diagnostic Imaging” July 20.

- J. Mroziak, 2008, *Rehabilitacja neuropsychologiczna osób z zaburzeniami pamięci* [w:] E. Łojek, A. Bolewska (red.), *Wybrane zagadnienia rehabilitacji neuropsychologicznej*, Warszawa, s. 96–122.
- A. Mudher, S. Lovestone, 2002, *Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands?*, „Trends in Neurosciences” 25(1), s. 22–26.
- A. Nikolaev i in., 2009, *APP binds DR6 to cause axon pruning and neuron death via distinct caspases*, „Nature” 457(7232), s. 981–989.
- P. Nocoń, 2009, *Zaburzenia komunikacji w zespołach otępiennych*, „MEDI – Forum Opieki Długoterminowej” nr 2, s. 15–18.
- M. Pachalska, 2009, *Rehabilitacja neuropsychologiczna*, Lublin.
- J. Panasiuk, 2015, *Postępowanie logopedyczne w przypadkach chorób neurodegeneracyjnych* [w:] S. Grabias, J. Panasiuk, T. Woźniak (red.), *Logopedia. Standardy postępowania logopedycznego. Podręcznik akademicki*, Lublin, s. 955–992.
- T. Polvikoski i in., 1995, *Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein*, „The New England Journal of Medicine” 333(19), s. 1242–1247.
- S. Ramon y Cajal, 1928, *Degeneration and Regeneration of the Nervous System*, London.
- J. Sevigny i in., 2015, *Aducanumab (BIIB037), an anti-amyloid beta monoclonal antibody, in patients with prodromal or mild Alzheimer's disease: Interim results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1b study*, „Alzheimer's & Dementia” 11(7), s. P277.
- J. Sevigny i in., 2016, *The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease*, „Nature” 537, s. 50–56.
- Z.X. Shen, 2004, *Brain cholinesterases: II. The molecular and cellular basis of Alzheimer's disease*, „Medical Hypotheses” 63(2), s. 308–321.
- E.M. Szepietowska, B. Daniluk, 2000, *Zaburzenia językowe w demencji w ujęciu neuropsychologii klinicznej* [w:] *Audiofonologia* t. XVI, Lublin, s. 117–135.
- V. Taler, N.A. Phillips, 2008, *Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review*, „Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology” 30(5), s. 501–556.
- G. Waldemar i in., 2007, *Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline*, „European Journal of Neurology” 14(1), s. 1–26.
- G.L. Wenk, 2003, *Neuropathologic changes in Alzheimer's disease*, „The Journal of Clinical Psychiatry” 64 (supl. 9), s. 7–10.
- R. Yan, R. Vassar, 2014, *Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy*, „The Lancet Neurology” 13(3), s. 319–329.

New forms of speech-language pathology therapy as a response to new forms of pharmacotherapy in Alzheimer's disease

Summary

Alzheimer's disease (AD) is one of neurodegenerative diseases causing progressive and irreversible loss of neurons in various regions of the brain. It is characterised by memory deficits and disorders such as aphasia, apraxia, and agnosia. Cognitive impairment results in deteriorated functioning of the patient with respect to the initial condition to the extent debilitating their everyday functioning. The paper presents the initial results of the research on new types of medications used to treat AD. If, after completing clinical trials, it proves that the new substances stop or significantly slow the progression of neurodegeneration, physical therapists or various specialties, including speech-language pathologists, will deal with a completely new task. This is because in the face of an extremely difficult therapeutic situation, resulting from unfavourable prognosis in AD, the patient's frequent demotivation, etc., they have endeavoured only to stabilise the patient's cognitive functions and communication capabilities to this date. Now in turn the therapy's aim will be to enable the patient to regain a relative independence through stimulation of the natural reconstruction of the damaged functions and teaching the patient how to compensate for the deficits which prove permanent.

Trans. Monika Czarnecka