

Jerzy Daniluk, Alina Borkowska

Zakład Neuropsychologii Klinicznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Zaburzenia funkcji poznawczych i depresja w chorobie Alzheimera, zagadnienia neurobiologiczne

Cognitive dysfunctions and depression in Alzheimer's disease, the neurobiological aspects

Abstract

Cognitive dysfunctions are core element of clinical picture of the Alzheimer's Disease (AD) and may occurred few years before full AD as a mild cognitive impairment (MCI). The more frequent psychiatric disturbance coexisted with AD is depression, which may increase cognitive dysfunctions especially connected with abnormal activation of the frontal cortex. The current data indicated the importance of cognitive and affective endophenotypes of AD, which may be known as a markers of progression MCI to AD. In etiopathogenesis of cognitive dysfunctions and affective symptoms in AD the serotonin transporter gene and BDNF, especially of Val66Met polymorphism may play important role. *Psychiatry 2008; 5: 43–50*

key words: Alzheimer's disease, cognitive functions, neurobiology

Wstęp

Choroba Alzheimera (ChA) jest najczęstszą przyczyną otępienia u osób starszych. Szacuje się, że ChA stanowi 60–70% wszystkich zaburzeń otępiennych i dotyczy 5–10% osób powyżej 65. roku życia i aż 50% osób powyżej 85. roku życia [1, 2]. Choroba Alzheimera jest zaburzeniem neurodegeneracyjnym o stosunkowo szybkim przebiegu. Powoduje postępujące zmiany w zakresie czynności psychicznych i funkcji neurologicznych, doprowadzając w ciągu kilku lat do inwalidztwa psychofizycznego i śmierci. W większości przypadków ChA rozwija się po 65. roku życia, ale u 5–10% chorych początek choroby występuje znacznie wcześniej (ChA o wczesnym początku

— WChA). W USA rocznie rejestruje się 100 000 zgonów z powodu ChA [3].

Pomimo ustalonych kryteriów klinicznych i neuropatologicznych ChA, nie jest do końca jasna jej etiologia i patogeneza. Wśród wielu mechanizmów prowadzących do rozwoju choroby, istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne i środowiskowe [4, 5]. U większości chorych na WChA stwierdza się rodzinne występowanie ChA z autosomalnym dominującym typem dziedziczenia. Nieprawidłowości dotyczące genów na chromosomach 21, 14 i 1 występują u większości chorych na rodzinną postać ChA o wczesnym początku [6–8]. Zaburzenia poznawcze oraz codziennego funkcjonowania odgrywają kluczową rolę w ChA, w wielu badaniach zwraca się również uwagę, że nawet u 90% chorych mamy do czynienia ze współwystępowaniem zaburzeń psychicznych. Jednym z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych, zwłaszcza w początkowym okresie choroby, jest depresja, która

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Alina Borkowska
Zakład Neuropsychologii Klinicznej UMK,
Collegium Medicum w Bydgoszczy
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
e-mail: alab@cm.umk.pl

w istotny sposób pogarsza funkcje poznawcze i funkcjonowanie codzienne osób chorych [9].

Zaburzenia funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera

Zaburzenia funkcji poznawczych są w ChA jednym z podstawowych objawów klinicznych i wynikają z postępującego uszkodzenia mózgu w wyniku procesu neurodegeneracyjnego.

Zaburzenia te dotyczą wszystkich obszarów kognitywnych, takich jak odbiór i przetwarzanie informacji, pamięć, uwaga, orientacja, funkcje werbalne, procesy przestrzenne, a także zaburzenia funkcji czołowych — pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Dysfunkcje w zakresie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych odpowiedzialne są za prawidłowy przebieg złożonych procesów psychicznych i są najczęstszą przyczyną problemów w adaptacji do zmieniających się warunków otoczenia u chorych z ChA. Wpływają też one także na sprawność innych złożonych procesów poznawczych, przede wszystkim pamięci długotrwałej, w tym również autobiograficznej. Dzieje się to głównie za przyczyną procesów *on-line* umożliwiających włączanie istotnych w danej chwili informacji, co jest niezbędne dla poprawnego reagowania w sytuacji oraz wydobywania potrzebnych w danym momencie informacji z pamięci długotrwałej.

W chorobie Alzheimera deficyty czołowe mogą pojawiać się w bardzo wczesnych stadiach choroby i obok osłabienia pamięci, mogą dominować wśród innych obszarów dysfunkcji kognitywnych. Z reguły mają one charakter postępujący i stanowią odzwierciedlenie zmian strukturalnych w korze czołowej mózgu.

Pierwsze objawy zaburzeń poznawczych można zaobserwować nawet kilka lat przed rozpoznaniem ChA, zaś początek choroby można podejrzewać już na etapie tak zwanych łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*). W zaburzeniu tym dochodzi do osłabienia funkcji poznawczych w wielu obszarach, ale w zależności od typu MCI profil neuropsychologiczny tych dysfunkcji jest zróżnicowany. U części chorych z rozpoznaniem MCI zaburzenia poznawcze mogą utrzymywać się na podobnym poziomie przez wiele lat, natomiast u około 50% stanowią one zapowiedź późniejszego pojawienia się otępienia, przede wszystkim choroby Alzheimera i otępienia naczyniowego. Współczesne dane wskazują, że w ciągu kolejnych 5 lat od rozpoznania MCI u ponad połowy chorych rozwinie się otępienie. W związku z tym, w ostatnim okresie prowadzone są inten-

sywne badania nad neuropsychologicznymi markerami progresji MCI do poziomu otępienia.

Jednym z najbardziej znaczących zaburzeń związanych z progresją MCI są zaburzenia pamięci bezpośredniej oraz dysfunkcje czołowe — głównie w zakresie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Deficyty czołowe mogą doprowadzać do upośledzenia takich zdolności, jak planowanie, rozwiązywanie problemów złożonych, korzystanie z bieżących informacji, czy rozumienie i orientacja w aktualnej sytuacji. Są one również związane z upośledzeniem tak zwanej plastyczności procesów psychicznych (*mental flexibility*), które uniemożliwia cierpiącym na ChA radzenie sobie w codziennych sytuacjach oraz adaptację do zmieniających się warunków otoczenia, a także odpowiada w znacznej mierze za szybkie tempo deterioracji kognitywnej [10, 11].

Jak wspomniano, ostatnio zwraca się szczególną uwagę na wczesne przewidywanie rozwoju ChA już na etapie wystąpienia MCI. Okazuje się bowiem, że specyficzne dla tego okresu dysfunkcje poznawcze mogą stanowić czynnik prognostyczny progresji MCI w ChA [11]. Obok zaburzeń pamięci bezpośredniej markerem takim mogą być zaburzenia przetwarzania informacji oraz dysfunkcje czołowe. Na istotne znaczenie deficytów czołowych i nieprawidłowości w zakresie potencjałów wywołanych w MCI i ChA wskazują badacze z Austrii. Zaobserwowali oni, że zaburzenia wczesnych potencjałów wywołanych w trakcie wykonywania testów pamięci operacyjnej są u chorych z MCI zwiastunem późniejszego szybkiego pogorszenia funkcji poznawczych i progresji do choroby Alzheimera. Zastosowali oni badanie wczesnych potencjałów wywołanych w trakcie wykonywania testu N-back. Wszyscy chorzy z MCI, u których po roku od badania nastąpiła wyraźna progresja zaburzeń poznawczych do poziomu otępienia, prezentowali wyraźne zaburzenia w zakresie potencjałów wywołanych zarówno podczas wykonywania testu 1-back, jak i 2-back. Badania takie mogą być niezwykle użyteczne w określaniu wskaźników neurofizjologicznych progresji MCI do ChA [12].

Większość badaczy wskazuje, że w profilu neuropsychologicznym MCI najczęściej obserwuje się istotne osłabienie funkcji pamięciowych (nawet na poziomie podobnym jak w otępieniu), podczas gdy inne obszary funkcji poznawczych mieszczą się w granicach normy. Najczęściej ChA rozwija się u osób z tak zwaną amnestyczną postacią MCI, gdzie zaburzenia pamięci stanowią objaw dominujący [13, 14]. Wykazano, że etiologia tych zaburzeń może być związana z określonymi zmianami w poszczególnych obszarach mózgu,

przede wszystkim w płatach czołowych i układzie limbicznym. U pacjentów z MCI najczęściej stwierdza się w badaniach neuroobrazowych zaniki hipokampa i kory wężomózgowia, a w badaniach neurofunkcjonalnych obniżenie perfuzji w okolicach ciemieniowo-skroniowych. W badaniach pośmiertnych wykonanych u osób, które zmarły w okresie, gdy rozpoznawano u nich amnestyczne postaci MCI, wykazano, że zmiany neuropatologiczne były bardzo podobne do zmian u osób z pełnoobjawową chorobą Alzheimera.

Zaburzenia depresyjne w chorobie Alzheimera

W ostatnim czasie wiele badań dotyczy związku pomiędzy ChA a zaburzeniami depresyjnymi. Brassen i wsp. [15] zwracają uwagę na bardzo powszechne występowanie objawów MCI w depresji o późnym początku, które mogą stanowić predyktor rozwoju ChA (około 60% przypadków). Również w badaniach innych autorów objawy MCI stwierdzono u około 40–50% chorych na depresję w podeszłym wieku [16]. Niektórzy autorzy uważają, że depresja znacznie zwiększa ryzyko nasilenia się zaburzeń funkcji poznawczych u osób starszych, szczególnie z tak zwaną subkliniczną postacią choroby Alzheimera [13, 17]. Depresja należy do najczęstszych zaburzeń stwierdzanych w ChA. Z analizy badań klinicznych wynika, że ryzyko wystąpienia epizodu depresji w przebiegu ChA wynosi 20–25% [18]. Inne źródła oceniają ryzyko zachorowania od 0 do 86%, najczęściej w przedziale 30–50% [19, 20]. Wśród czynników ryzyka wystąpienia depresji w ChA wymienia się: występowanie zaburzeń nastroju (lub chorób afektywnych) u krewnych pierwszego stopnia, wcześniejsze wystąpienie epizodu depresji, płeć żeńska i wczesny początek ChA [21, 22]. Depresja często może być pierwszym objawem ChA. Na podstawie danych epidemiologicznych sugeruje się, że zaburzenia nastroju częściej dotyczą łagodnej i umiarkowanej postaci choroby, a rzadziej ciężkiej [23]. Z badań Zubenko i wsp. wynika, że połowa pacjentów z ChA doświadcza epizodu depresji w okresie całego życia, a u 1/3 dochodzi do epizodu depresji w okresie otępienia [24].

Interesujący jest też związek pomiędzy depresją a zaburzeniami funkcji poznawczych w ChA. Zaburzenia te mogą w depresji osiągać poziom pseudootępienia depresyjnego i dotyczą większości obszarów kognitywnych, szczególnie często obserwowane jest spowolnienie psychomotoryczne, znaczne spowolnienie procesów przetwarzania informacji, zaburzenia uwagi, funkcji przestrzennych oraz wykonawczych. U części chorych na depresję o późnym początku nasilone dysfunkcje poznawcze, zwłaszcza w zakresie odtwarza-

nia bezpośredniego i funkcji wykonawczych mogą być wskaźnikiem rozpoczynającej się ChA. W badaniu, w którym określono profil neuropsychologiczny chorych na depresję bez objawów zaburzeń poznawczych, chorych na depresję z objawami MCI i pacjentów z rozpoznaną chorobą Alzheimera, wykazano znacząco lepsze wykonanie testów neuropsychologicznych przez chorych na depresję bez objawów MCI, w porównaniu z osobami cierpiącymi na depresję i MCI oraz z chorymi na ChA. Jedynie pamięć świeża oceniana na podstawie odtwarzania bezpośredniego słów nie różnicowała obu tych grup chorych.

W opublikowanym badaniu polskich autorów wykazano, że testy neuropsychologiczne mogą być szczególnie przydatne do różnicowania typowych dla depresji i otępienia dysfunkcji poznawczych. Przebadano grupę osób powyżej 50. roku życia chorych na depresję nawracającą z objawami pseudootępienia depresyjnego i porównano ich wyniki z grupą osób z MCI, u których nie stwierdzono objawów depresji oraz z wynikami osób zdrowych — dobranych pod względem płci, wieku i wykształcenia. Obie grupy badanych prezentowały istotnie gorsze wykonanie testów neuropsychologicznych, oceniających funkcje kory czołowej, w porównaniu z osobami zdrowymi. Okazało się natomiast, że niektóre parametry testów N-back i testu Sortowania Kart Wisconsin okazały się najbardziej przydatne w ocenie zmian charakterystycznych dla otępienia. W szczególności różnicujące okazały się: liczba poprawnych reakcji na bodźce wzrokowe w teście N-back oraz odsetek błędów perseweryacyjnych i liczba kart potrzebna do ułożenia 1 kategorii w teście WCST, która stanowi odzwierciedlenie trudności w formułowaniu koncepcji logicznej [25]. Etiologia i patofizjologia zaburzeń depresyjnych w ChA jest wciąż niejasna. Wydaje się, że wgląd w chorobę nie zwiększa ryzyka wystąpienia depresji [26], nie należy więc traktować jej jako reakcji na świadomość zachorowania na ChA czy wynikającą z niej niesprawność. Natomiast w wielu badaniach oceniających *post mortem* pacjentów cierpiących na depresję w ChA wykazano ubytek neuronów noradrenergicznych w obrębie miejsca sinawego (LC, *locus ceruleus*) mózgu [27, 28]. W badaniu wielośrodkowym porównującym cechy kliniczne epizodu depresji w przebiegu ChA zaobserwowano lżejsze nasilenie depresji, w porównaniu z grupą kontrolną (bez cech ChA), natomiast znacznie częściej występowały objawy psychotycznych w postaci omamów i urojeń [24]. Ma to najprawdopodobniej związek z podwyższonym stężeniem dopaminy w regionie hipokampa, co wykazywano już we wcześniejszych badaniach neurobiochemicznych [29].

We współczesnych badaniach wskazuje się wyraźnie, że depresja występująca u osób starszych może być zapowiedzią procesu otępiennego i zwraca się uwagę na możliwość związku depresji ze zmianami mózgowymi w zakresie tych samych struktur, które mogą stanowić biologiczną przyczynę zarówno depresji, jak i otępienia.

Genetyczne uwarunkowania zaburzeń depresyjnych i dysfunkcji poznawczych w chorobie Alzheimera

Objawy depresyjne u pacjentów z ChA mogą stanowić marker fenotypu charakteryzującego się szybkim spadkiem zdolności kognitywno-czynnościowych oraz zaburzeniami zachowania. Mogą one mieć związek z polimorfizmem genów związanych z układami neuroprzekątnikowymi mózgu, jak na przykład z układem serotonergicznym, dopaminergicznym mózgu oraz z genami związanymi z rozwojem mózgu.

Największe skupisko komórek serotonergicznymi w mózgu zlokalizowane jest w obrębie jądra szwu (*raphe nuclei*), skąd następuje projekcja do kory czołowej (istotna w regulacji nastroju) oraz innych struktur mózgowia.

Serotonina powstająca w wyniku hydroksylacji, a następnie dekarboksylacji tryptofanu, oddziałuje na szereg podtypów receptora serotoniny, odgrywając istotną rolę w patogenezie wielu zaburzeń psychicznych, takich jak: zaburzenia lękowe, schizofrenia, zaburzenia odżywiania, zaburzenia snu i chronobiologii, autyzm, choroby neurodegeneracyjne, a także depresja. Przeprowadzono wiele badań wyjaśniających rolę serotoniny w patogenezie depresji, istotnych również w aspekcie mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych interferujących z transporterem serotoniny, jak też i znaczenia polimorfizmu genu transportera serotoniny jako mechanizmu wpływającego na regulację ilości serotoniny w synapsie [30]. Transporter serotoniny kodowany jest przez pojedynczy gen (*SLC6A4*) znajdujący się na chromosomie 17q11.1–17q12. Opisano polimorfizm tego genu w postaci zmiennej liczby podwójnych powtórzeń (VNTR) w obrębie intronu 2 oraz jako wariant insercji/delecji (5-HTTLPR) w regionie promotora. Oba polimorfizmy nie wpływają na strukturę białka, ale w istotny sposób mogą wpływać na ekspresję genu, zwłaszcza polimorfizm 5-HTTLPR z odmianą allelu s, prowadzący do zmniejszenia ekspresji transportera serotoniny w neuronie.

Sweet i wsp. [32] zaobserwowali związek pomiędzy obecnością u pacjentów z ChA objawów psychotycznych i agresywnego zachowania, a polimorfizmem

w zakresie insercji/delecji długiego allelu (l) promotora transportera serotoniny (5-HTTPR). W swoich badaniach wykazali, że obecność allelu l lub genotypu ll istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia u pacjentów objawów psychotycznych i agresywnego zachowania (2,6-krotny wzrost w przypadku genotypu ll). Obecność allelu długiego (l) lub krótkiego (s) określa różnicę w biologicznej aktywności transportera serotoniny. Podstawowa aktywność transkrypcyjna allelu l jest około 3-krotnie wyższa niż allelu s. To z kolei powoduje zmniejszenie ilości miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny o 40% w przypadku osoby homozygotycznej ss i 30% w przypadku heterozygoty sl [33]. W szeregu badań klinicznych wykazano, że obecność allelu s osłabia skuteczność przeciwdepresyjną inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny [34–36]. Być może wynika to z większej aktywności transkrypcyjnej allelu l [37–40], chociaż w badaniu na koreańskiej populacji, właśnie obecność allelu s związana była z lepszą reakcją na podanie leków przeciwdepresyjnych [41].

Dotychczas nie ma jednoznacznych wyników badań nad rolą transportera serotoniny w powstawaniu objawów afektywnych, głównie depresji i lęku w chorobie Alzheimera, natomiast w licznych badaniach wykazano jego rolę w powstawaniu zaburzeń agresywnych i objawów psychotycznych. Autorzy japońscy wykazali związek polimorfizmu 5-HTTVNTR a z objawami agresji u chorych ze średnio nasilonymi objawami ChA [42], zaś badacze włoscy dowiedli, że interakcja genu 5-HTTLPR i COMT jest znacząca w powstawaniu tak zwanego endofenotypu afektywnego, związanego z zaburzeniami nastoju i zachowania oraz endofenotypu kognitywnego związanego z zaburzeniami czynności kory czołowej [43]. Serretti i wsp. [44] wykazali znaczenie tego genu w reakcji terapeutycznej na leki u chorych na ChA. Autorzy włoscy zwracają uwagę na możliwość interakcji pomiędzy genem transportera serotoniny i genem Catechol-O-Metylotransferazy (COMT) w powstawaniu zaburzeń psychotycznych u osób z ChA [45].

W badaniach przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów z ChA (394 przypadków) nad rolą polimorfizmu genów 5HT2A i 5HT2C w powstawaniu zaburzeń zachowania i objawów psychologicznych (BPSD, *behavioral and psychological symptoms in dementia*) wykazano pewien związek z tymi zaburzeniami, jednakże asocjacja ta nie była silna. Stwierdzono, że allel C polimorfizmu T102C genu 5HT2A jest związany z częstszym występowaniem omamów i innych objawów psychotycznych, zaburzeń aktywności ruchowej oraz wykazano częstsze występowanie allelu

C polimorfizmu cys23ser genu *5HT2c* u osób z ChA prezentujących większe nasilenie lęku i zaburzeń jedzenia (głównie zależność ta wystąpiła u chorych kobiet) [46]. W innych badaniach natomiast nie potwierdzono związku polimorfizmu genu transportera serotoniny z depresją w chorobie Alzheimera. Michelli i wsp. [47] nie wykazali asocjacji pomiędzy polimorfizmem genu transportera serotoniny oraz genu receptora serotoninowego A2 a depresją, natomiast wykazali taką zależność z zaburzeniami funkcji poznawczych oraz objawami psychotycznymi. Zasugerowali, że system serotonergiczny nie jest bezpośrednio związany z etiopatogenezą depresji u chorych z ChA, natomiast może odgrywać istotną rolę w etiologii dysfunkcji poznawczych, behawioralnych i innych zaburzeniach funkcjonowania. W najnowszych badaniach nad przyczynami zaburzeń poznawczych i psychicznych w ChA wskazano na możliwość udziału neurotrofin w ich etiopatogenezie. Szczególną rolę przypisuje się czynnikowi neurotrofowemu pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain derived neurotrophic factor*). Czynnikiem BDNF jest silnym modulatorem przewodnictwa synaptycznego, a jego aktywność ma również związek z procesami uczenia się i pamięci [48, 49]. Gen kodujący BDNF u człowieka znajduje się w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 11 [50]. Opiszono kilka rodzajów polimorfizmu tego genu, takich jak:

- zamiana waliny na metioninę w kodonie 66 (Val66Met), co ma funkcjonalne konsekwencje w postaci zmiany sekrecji białek [51];
 - polimorfizm C270T, czyli zamiana cytozyny na tyminę [52],
 - polimorfizm substytucji adeniny tyminą w pozycji 374 [53],
 - polimorfizm powtórzeń dinukleotydowych [54].
- Z ostatnich badań wynika, że polimorfizm Val66Met genu BDNF ma istotny wpływ na predyspozycje do wystąpienia choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) [55, 56]. W ocenie funkcji kory przedczołowej z użyciem testu sortowania kart Wisconsin (WCST, *Wisconsin Card Sorting Test*), pacjenci z ChAD o genotypie Val/Val (Val66Met polimorfizm) uzyskiwali zdecydowanie lepsze wyniki we wszystkich obszarach testu [5]. Może to wskazywać na znaczący wpływ czynnika BDNF na funkcje poznawcze związane z aktywnością kory przedczołowej u pacjentów z ChAD. Istnieją też doniesienia o zmniejszeniu objętości hipokampa u pacjentów z ChAD będących jednocześnie nosicielami allelu Val66Met [58]. Czynnikiem BDNF jest białkiem o masie cząsteczkowej 13 kDa oczyszczoną w 1982 roku przez Barde'a

i wsp. [59], a w pełni sklonowaną w 1989 roku przez Leibrock'a i wsp. [60]. Czynnikiem BDNF działa jako stymulator wzrostu i podtrzymywania wielu systemów neuronalnych, modulator neuroprzekazników, odgrywa rolę w mechanizmie plastyczności neuronalnej i procesach rozwoju mózgu oraz neuroprotekcyjnych [61]. Wykazano jego związek z mechanizmami uczenia się i zapamiętywania [62]. Występuje w prawie wszystkich regionach mózgu, ze szczególnym nasileniem aktywności w obrębie kory mózgowej i hipokampa [63]. Wraz z czynnikiem wzrostowym nerwu, neurotrofiną-3 i neurotrofiną-4/5, tworzy tak zwaną rodzinę czynników wzrostowych nerwu.

W wielu pracach wykazano istotną rolę czynnika BDNF w patogenezie chorób afektywnych. W dużym badaniu, które obejmowało ponad 2000 osób (chorych na schizofrenię, chorobę afektywną jedno- i dwubiegunową oraz osoby zdrowe) wykazano związek polimorfizmu genu BDNF z zaburzeniami depresyjnymi, szczególnie u chorych z wcześniejszymi objawami depresji oraz ze schizofrenią [64].

Na modelu zwierzęcym depresji wykazano wzrost stężenia BDNF w obrębie kory czołowej i skroniowej oraz obniżenie stężenia w obrębie hipokampa, w porównaniu z grupą kontrolną [65]. Neurotrofowa hipoteza depresji poparta została wynikami badań demonstrujących, że w wyniku stresu dochodzi do obniżenia ekspresji czynnika neurotrofowego i atrofii komórek nerwowych mózgu w regionie odpowiedzialnym za nastrój [66]. Podawanie leków przeciwdepresyjnych szczurom prowadziło z kolei do zahamowania spadku BDNF mRNA w obrębie hipokampa wywołanego reakcją na stres [67]. W badaniach pośmiertnych ofiar samobójstw z depresją wykazano obniżone stężenie BDNF w korze przedczołowej i hipokampie w porównaniu z grupą kontrolną oraz osobami, które w chwili śmierci przyjmowały leki przeciwdepresyjne [68]. W badaniach Chen i wsp. [69] wykazali, że stężenie BDNF jest podwyższone u osób przyjmujących leki przeciwdepresyjne w chwili śmierci. Być może obniżenie BDNF w przebiegu depresji jest wynikiem podwyższonego stężenia glikokortykoidów, które, jak wykazano w badaniach na gryzoniach, obniżają stężenie BDNF [71]. Niemniej fakty te wskazują na silny związek pomiędzy genem BDNF a patogenezą depresji.

W wynikach wielu badań wykazano również na istotną rolę BDNF w patogenezie ChA, co między innymi objawia się obniżeniem jego stężenia w obrębie kory skroniowej i ciemieniowej u pacjentów z ChA [72, 73]. Istotne korelacje zaobserwowano pomiędzy polimorfizmem genu BDNF w postaci zamiany

aminokwasu Val66Met, a występowaniem ChA. W badaniach dotyczących włoskiej populacji osób z ChA Ventriglia i wsp. wykazali, że istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia ChA u homozygot typu 66Val w porównaniu z grupą kontrolną [73]. Z kolei doniesienia tego nie potwierdzają badania dotyczące polimorfizmu genu BDNF w chińskiej populacji [75]. W badaniu tym również nie stwierdzono korelacji pomiędzy grupami genotypowymi a początkiem wystąpienia ChA. W ostatnio opublikowanych wynikach badań również nie wykazano istotnego związku pomiędzy polimorfizmem genu BDNF w zakresie pojedynczego nukleotydu, a występowaniem ChA [76]. W innym badaniu włoskim wykazano związek pomiędzy polimorfizmem Val66Met genu BDNF, a występowaniem depresji w chorobie Alzheimer'a, podczas gdy nie stwierdzono takiej asocjacji z genem apolipoproteiny E (APOE) [45].

Podsumowując, można stwierdzić, że w chorobie Alzheimer'a dysfunkcje poznawcze i depresja związane

są z wystąpieniem podobnych zmianami w mózgu, szczególnie w obrębie kory czołowej i hipokampa. Obie te struktury mózgu wiążą się bowiem zarówno z procesami pamięci i funkcji wykonawczych, jak również z przetwarzaniem informacji emocjonalnych. Obraz i przebieg choroby jest natomiast znacznie różnicowany zarówno pod względem szybkości narastania zmian kognitywnych, pojawiania się zaburzeń behawioralnych, jak i obecności zaburzeń psychicznych, głównie zaburzeń depresyjnych i lękowych. Z klinicznego punktu widzenia interesujące byłoby określenie zależności pomiędzy występowaniem depresji w ChA, a polimorfizmem genów 5HTTLPR i BDNF. Jeżeli określony genotyp stanowiłby marker występowania zaburzeń depresyjnych w przebiegu ChA, to być może umożliwiłoby to odpowiednio wczesne zaplanowanie i wdrożenie właściwego postępowania terapeutycznego. Wyniki dotychczasowych badań niejednoznacznie określają te zależności, więc problem ten wymaga dalszych badań.

Streszczenie

Zaburzenia funkcji poznawczych w chorobie Alzheimer'a (ChA) stanowią podstawowy element obrazu klinicznego i mogą pojawić się kilka lat przed wystąpieniem pełnoobjawowej choroby pod postacią łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI). Najczęściej współwystępującym objawem psychicznym jest depresja, która może nasilać dysfunkcje poznawcze, zwłaszcza związane z nieprawidłową czynnością kory czołowej mózgu. W wynikach współczesnych badań wskazuje się na znaczenie endfenotypów kognitywnych i afektywnych ChA, które mogą być uznane jako markery progresji MCI do ChA. W etiopatogenezie dysfunkcji poznawczych i objawów afektywnych w ChA wskazuje się na rolę genu transportera serotoniny oraz neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), szczególnie polimorfizmu Val66Met. *Psychiatria 2008; 5: 43–50*

słowa kluczowe: choroba Alzheimer'a, funkcje poznawcze, neurobiologia

PIŚMIENICTWO

- Hendrie H.C. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatr.* 1998; 6 (2 supl. 1): 3–18.
- Evans D.A., Funkenstein H.H., Albert M.S. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. *JAMA*, 1989; 262: 2551–2556.
- Evans D.A. Estimated prevalence of Alzheimer's disease in the US. *Milbank Q.* 1990; 68: 267–289.
- Small G.W., Rabins P.V., Berry P.P. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders: consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association and the American Geriatrics Society. *JAMA*. 1997; 278: 1363–1371.
- Hardy J. The Alzheimer family of disease: many etiologies, one pathogenesis? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94: 2095–2097.
- Goate A., Chartier-Harlin M.C., Mullan M. Segregation of a missense mutations in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991; 349: 704–706.
- Sherrington R., Rogaev E.I., Liang Y. Cloning of a gene bearing a missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995; 375: 754–760.
- Levy-Lahad E., Wasco W., Poorkaj P. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*. 1995; 269: 973–977.
- Lyketsos C.G., Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol. Psychiatry* 2002; 52: 243–252.
- Ready R.E., Ott B.R., Grace J., Cahn-Weiner D.A. Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2003; 11: 222–228.
- Bäckman L. Memory and cognition in preclinical dementia: what we know and what we do not know. *Can. J. Psychiatry*. 2008; 53: 354–360.
- Missonnier P., Gold G., Fazio-Costa L., Michel J.P., Mulligan R., Michon A., Ibanez V., Ginnakopoulos P. Early event-related potential changes during working memory activation predict rapid decline in Mild Cognitive Impairment. *J. Gerontol.* 2005; 5: 600–606.

13. Dierckx E., Elgelborghs S., De Raedt R., De Deyn P.P., Ponjaert-Kristoffersen J. Mild cognitive impairment: what's in a name? *Gerontology* 2007; 53: 28–35.
14. Fischer P., Jungwirth S., Zehetmayer S. i wsp. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*. 2007; 68: 288–291.
15. Brassen S., Braus D., Weber-Fahr W., Tost H., Moritz S., Adler G. Late-onset depression with mild cognitive deficits: electrophysiological evidences for a preclinical dementia syndrome. *Dement. Geriatr. Cognit. Disord.* 2004; 18: 271–277.
16. Adler G., Chwalek K., Jajcevic A. Six-month course of mild cognitive impairment and affective symptoms in late-life depression. *Eur. Psychiatry*. 2004; 19 (8): 502–505.
17. Kelly B.J., Petersen R.C. Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. *Neurol. Clin.* 2007; 25: 577–609.
18. Olin J.T., Katz I.R., Meyers B.S., Schneider L.S., Leibowitz B. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer's disease: rationale and background. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2002; 10: 129–141.
19. Zubenko G.S., Moosy J. Major depression in primary dementia: clinical and neuropathologic correlates. *Arch. Neurol.* 1988; 45: 1182–1186.
20. Zubenko G.S. Neurobiology of major depression in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 2000; 10: 129–141.
21. Harwood D.G., Baker W.W., Ownby R.L., Duara R. Association between premorbid history of depression and current depression in Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurology*. 1999; 12: 72–75.
22. Migliorelli R., Tesona L., Petracchi M., Leiguarda R., Starkstein S.E. Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*. 1995; 152: 37–44.
23. Lyketsos C.G., Steinberg M., Tschantz J., Norton M., Steffens D., Breitner J.C.S. Mental and behavioral disturbances in dementia. *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157: 708–714.
24. Zubenko G.S., Zubenko W.N., McPherson S., Spoor E., Marin D.B., Farlow M.R., Smith G.E., Geda Y.E., Cummings J.L., Petersen R.C., Sunderland T. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*. 2003; 160: 857–866.
25. Borkowska A., Drózd W., Jurkowski P., Rybakowski J.K. The Wisconsin Card Sorting Test and the N-back test in mild cognitive impairment and elderly depression. *World J. Biol. Psychiatry*. 2007; 12: 1–7.
26. Arkin S., Mahendra N. Insight in Alzheimer's patients: results of a longitudinal study using three assessment methods. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dem.* 2001; 16: 211–224.
27. Forstl H., Burns A., Luther P. Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol. Med.* 1992; 22: 877–884.
28. Zubenko G.S. Biological correlates of clinical heterogeneity in primary dementia. *Neuropsychopharmacology*. 1992; 6: 77–93.
29. Zubenko G.S., Moosy J., Kopp U. Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 209–214.
30. Cryan J.F., Leonard B.E. 5-HT1A and beyond: the role of serotonin and its receptors in depression and the antidepressant response. *Human Psychopharmacology*. 2000; 15: 113–135.
31. Lesch K.P., Bengel D., Heils A. i wsp. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274: 1527–1531.
32. Sweet R.A., Pollock B.G., Sukonick D.L. i wsp. The 5-HTTPR polymorphism confers liability to a combined phenotype of psychotic and aggressive behavior in Alzheimer disease. *International Psychogeriatrics* 2001; 13 (4): 401–409.
33. Heils A., Teufel A., Petri S., Stober G., Riederer P. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of Neurochemistry*. 1996; 66: 2621–2624.
34. Collier D.A., Stober G., Li T., Heils A., Catalano M. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular Psychiatry* 1996; 1: 453–460.
35. Smeraldi E., Zanardi R., Benedetti F., Di Bella D., Perez J., Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol. Psychiatry* 1998; 3: 508–511.
36. Zanardi R., Serretti A., Rosini D. i wsp. Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 323–330.
37. Pollock B.G., Ferrell R.E., Mulsant B.H. i wsp. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 587–590.
38. Pollock B.G., Ferrel R.E., Muslant B.H. i wsp. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 587–590.
39. Zanardi R., Serretti A., Rossini D. i wsp. Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 323–330.
40. Durham L.K., Webb S.M., Milos P.M., Clary C.M., Seymour A.B. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Ber)* 2003 Epub: DOI: 10.1007/s00213-003-1562-3.
41. Yu Y.W., Tsai S.J., Chen T.J., Lin C.H., Hong C.J. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol. Psychiatry* 2002; 7: 1115–1119.
42. Ueki A., Ueno H., Sato N., Shinjo H., Morita Y. Serotonin transporter gene polymorphism and BPSD in mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer Disease* 2007; 12: 245–253.
43. Borroni B., Grassi M., Agosti C. i wsp. Genetic correlates of behavioral endphenotypes in Alzheimer disease: role of COMT, 5-HTTLPR and APOE polymorphisms. *Neurobiology of Aging* 2006; 27: 1595–1603.
44. Serretti A., Olgiati P., De Ronchi D. Genetics of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer Disease* 2007; 12: 73–92.
45. Borroni B., Archetti S., Costanzi C. i wsp. for the ITINAD Working Group Role of BDNF Val66Met functional polymorphism in Alzheimer's disease-related depression. *Neurobiology of Aging* 2008; (epub ahead of print).
46. Pritchard A.L., Harris J., Pritchard C.W. i wsp. Role of 5HT2a and 5HT2c polymorphisms in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2008; 29: 341–347.
47. Michelli D., Bonvicini C., Rocchi C. i wsp. No evidence for allelic association of serotonin 2A receptor and transporter gene polymorphism with depression in Alzheimer disease. *Journal of Alzheimer Disease* 2006; 10: 371–378.
48. Tyler W.J., Alonso M., Bramham C.R., Pozzo-Miller L.D. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem.* 2002; 9: 224–237.
49. Yamada K., Mizuno M., Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci.* 2002; 70: 735–744.
50. Maisonpierre P.C., Beau M.M., Espinosa R. i wsp. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3; Gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics* 1991; 10: 558–568.
51. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. i wsp. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 257–269.
52. Kanugi H., Ueki A., Otsuka M., i wsp. A novel polymorphism of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene associated with late-onset Alzheimer's disease. *Mol. Psychiatry* 2003; 6 (1): 83–86.
53. Ribases M., Gratacos M., Armengol L. i wsp. Met66 in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol. Psychiatry* 2003; 8 (8): 745–751.
54. Proschel M., Saunders A., Roses A.D., Muller C.R. Dinucleotide repeat polymorphism at the human gene for brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 353.
55. Neves-Pereira M., Mundo E., Muglia P., King N., Macciardi F., Kennedy J.L. The brain-derived neurotrophic factor gene confers

- susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 651–655.
56. Sklar P., Gabriel S.B., McInnis M.G. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Mol. Psychiatry* 2002; 7: 579–593.
 57. Rybakowski J.K., Borkowska A., Czerski P.M., Skibiska M., Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disorders* 2003; 5: 1–5.
 58. Duman R.S. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *NeuroMolecular Medicine* 2004; 5: 11–25.
 59. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain *EMBO J.* 1982; 1: 549–553.
 60. Leibrock J., Lottspeich F., Hohn A., i wsp. Tytuł? *Nature*, 1989; 341: 149–152.
 61. Shimizu E., Hashimoto K., Okamura N., i wsp. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry* 2003; 54: 70–75.
 62. Yamada K., Mizuno M., Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci.* 2002; 70: 735–744.
 63. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 1995; 270: 593–598.
 64. Schumacher J., Jamra R.A., Becker T. i wsp. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biol. Psychiatry* 2005; 58: 307–314.
 65. Angelucci F., Aloe L., Vasquez P.J., Mathe A.A. Mapping the differences in the brain concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in an animal model of depression. *Neuroreport* 2000; 11: 1369–1373.
 66. Sapolsky R.M., Uno I.I., Rebert C.S., Finch. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J. Neurosci.* 1990; 10: 2897–2902.
 67. Nibuya M., Morinobu S., Duman R.S. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J. Neurosci.* 1995; 15: 7539–7547.
 68. Dwivedi Y., Rao J.S., Hooriyah S.R. Abnormal expression and functional characteristics of cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in postmortem brain of suicide subject. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003; 60: 273–282.
 69. Chen A., Eisch A., Sakai N., Takahashi M., Nestler E.J., Duman R.S. Regulation of GFR α -1 and GFR α -2 mRNAs in rat brain by electroconvulsive seizure. *Synapse* 2001; 39: 1–9.
 70. Smith M.A., Makino S., Kvetnansky R., Post R.M. Stress alters the express of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J. Neurosci.* 1995; 15: 1768–1777.
 71. Connor B., Young D., Yan Q., Faull R.L., Synek B., Dragunow M. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res. Mol. Brain Res* 1997; 49: 71–81.
 72. Hock C., Heese K., Huette C., Rosenberg C., Otten U. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in hippocampus and cortical areas. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 846–851.
 73. Ventriglia M., Bocchio L., Benussi L. i wsp. Association between the BDNF 196 A/G polymorphism and sporadic Alzheimer's disease. *Mol. Psychiatry* 2002; 7: 136–137.
 74. Tsai S.J., Hong C.J., Liu H.C., Liu T.Y., Hsu L.E., Lin C.H. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with Alzheimer's disease and age of onset. *Neuropsychobiology* 2004; 49: 10–12.
 75. Bodner S.M., Berrettini W., Deerin V. i wsp. Genetic variation in the brain derived neurotrophic factor gene in Alzheimer disease. *Am. Journal of Medical Genetics* 2005; 134B: 1–5.