

MEDNARODNA USPEŠNICA

»VELIČASTNO DELO.«

David Perlmutter, dr. med.,
avtor uspešnic *Požgani možgani* in *Zdravi možgani*

ADIJO, ALZHEIMER

Prvi program
za preprečevanje in zdravljenje
kognitivnega upada

DALE E. BREDESEN, dr. med.,
profesor in ustanovni predsednik *Buck Institute* in profesor na UCLA

Vsebina

PRVI DEL Končno imamo rešitev

1. Odprava demence
2. Pacient številka nič
3. Kakšni občutki spremljajo vrnitev iz demence?
4. Kako dobiti Alzheimerjevo bolezen? (Navodila za začetnike)

DRUGI DEL Razčlemba Alzheimerjeve bolezni

5. Na koncu s pametjo: od postelje do delovne mize in nazaj
6. Božji gen in trije tipi Alzheimerjeve bolezni

TRETJI DEL Ocena stanja in prilagoditev terapije posamezniku

7. »Kognoskopija« – ocena vašega stanja
8. Odpravite kognitivni upad s protokolom ReCODE
9. Uspešnost terapije in socialna mreža: dva primera dnevne rutine

ČETRTI DEL Naravnost do uspeha!

10. Terapevtska sestavljanka – tudi *vi* jo lahko obvladate
11. »To ni lahko.« Zasilne rešitve in opore.
12. Upiranje spremembi – Machiavelli sreča Feynmanna

Dodatki

PRVI DEL Končno imamo rešitev

1. Odprava demence

Nikakor ni mogoče spremeniti položaja z upiranjem trenutni resničnosti. Če želiš nekaj spremeniti, ustvari nov model, spričo katerega bo sedanji zastarel!

R. Buckminster Fuller

Nemogoče se je izogniti neprekinjenemu nizu grozljivih novic o Alzheimerjevi bolezni: da je neozdravljiva in da se pacienti povečini slabo odzivajo na terapijo, da ni zanesljivega načina za preprečevanje te bolezni in da že desetletja bega najboljše nevroznanstvenike na svetu. Kljub milijardam dolarjev, ki jih porabljajo vladne agencije, farmacevtska podjetja in čarodeji s področja biotehnologije, da bi odkrili in preizkusili zdravila za to bolezen, je bilo 99,6 odstotka vsega, česar so se domislili, popolna polomija in ni prišlo niti do faze preizkušanja zdravila. In če mislite, da smo lahko optimistični zaradi 0,4 odstotka odkritij, ki so *vendarle* prišla na tržišče (navsezadnje potrebujemo samo eno zdravilo za Alzheimerjevo bolezen, kajne?), še enkrat premislite. Pesimistična izjava predstavnikov organizacije *Alzheimer's Association* vas bo hitro postavila na realna tla: »Zares novo zdravilo za Alzheimerjevo bolezen ni bilo odobreno vse od leta 2003. Trenutno odobrena zdravila praviloma niso zmožna ustaviti ali upočasniti poteka bolezni.« Štiri razpoložljiva zdravila sicer »utegnejo delno ublažiti simptome, kot sta izguba spomina in zmedenost«, vendar jim to uspe le »v omejenem časovnem obdobju«.

Morda brskate po spominu, da bi se spomnili, kdaj ste nazadnje prebrali, da je ameriška Agencija za hrano in zdravila (*Food and Drug Administration*) odobrila novo zdravilo za Alzheimerjevo bolezen. Ne skrbite, če vam ne uspe. Namreč, izmed 244 eksperimentalnih zdravil za Alzheimerjevo bolezen, preizkušenih med letoma 2000 in 2010, je bilo odobreno eno samo, *memantin*, in sicer leta 2003. Kot bom pojasnil v nadaljevanju, so njegovi učinki v najboljšem primeru skromni.

Groza, saj pravim. Nič čudnega, da je ta diagnoza zadnja, ki bi si jo želeli slišati. Neki moški, čigar žena se je že dolgo poslavljala zaradi Alzheimerjeve bolezni, je žalostno zmajal z glavo in dejal: »Vedno znova poslušamo, da razvijajo zdravila, ki bodo upočasnila propad. A kaj bi s tem dosegli? Jaz, ki s tem živim vsak dan, vam zagotavljam, da si tega nihče ne more želeti.«

Alzheimerjeva bolezen je postala del duha časa. V časopisnih člankih, v blogih in podkastih, na radiu, na televiziji in v filmih – dokumentarnih in tudi igranih – beremo, poslušamo in gledamo zgodbe o njej, eno za drugo. Žal se vse tragično končajo. Alzheimerja nas je strah bolj kot vsake druge bolezni. Za to sta najmanj dva razloga.

Prvič, Alzheimerjeva bolezen je edini – naj ponovim, *edini* – med desetimi najpogostejšimi vzroki smrti v ZDA, za katerega ni učinkovite terapije. In ko rečem 'učinkovite', imam letvico postavljeno dokaj nizko. Če bi imeli zdravilo ali drugo vrsto terapije, po kateri bi bilo pacientom vsaj malo bolje (na ozdravitev niti ne pomislim), bi temu pel slavo na vse grlo. Ravno tako bi jo pel vsak, ki ima ljubljenega človeka s to boleznijo, vsak s povečanim tveganjem za njen

nastanek in seveda vsak, ki jo že ima. Vendar takega zdravila ni. Nimamo niti terapije, ki bi pri ljudeh s subjektivno kognitivno pritožbo in pri tistih z blagimi kognitivnimi motnjami (ti dve stanji sta često predstopnji Alzheimerjeve bolezni) preprečila napredovanje bolezni v polno razvito obliko.

To je prav neverjetno, če pomislimo na osupljiv napredek na drugih področjih medicine v prvih dvajsetih letih 21. stoletja, denimo na dosežke pri zdravljenju raka, aidsa, cistične fibroze ali srčno-žilnih bolezni, medtem ko medicina še vedno ne zna pozdraviti Alzheimerjeve bolezni. Še več, ne pozna niti sredstva, s katerim bi jo zanesljivo preprečili ali upočasnili njeno napredovanje. Mnogi s posmehom kritizirajo filme in televizijske oddaje, v katerih angelski otrok ali svetniška mati ali oče pogumno premaga raka z najnovejšim čudežnim zdravilom in popolnoma ozdravi še pred odjavno špico. Osladno, seveda. Ampak mi, ki se ukvarjamo z alzheimerjevo boleznijo, bi z veseljem sprejeli osladnost, če bi obstajala najmanjša možnost, da bi se zgodba o tej bolezni srečno končala.

Drugi razlog, zakaj Alzheimerjeva bolezen vzbuja tolikšno grozo, je, da bolezen ni »zgolj« smrtonosna. Veliko bolezni je smrtonosnih. Več let in včasih več desetletij, preden Alzheimerjeva bolezen odpre vrata starki s koso, oropa svoje žrtve človeškosti in terorizira njihove družine. Spomini pacientov, zmožnost mišljenja in sposobnost za polno, samostojno življenje – vse to izgine s krutim in neizprosним zdrsom v duševno brezno, v katerem ne poznajo več svojih najdražjih, svoje preteklosti, sveta in niti samih sebe.

Profesorica jezikoslovja, tragična junakinja filma *Še vedno Alice* (Still Alice), posnetega leta 2014, je nosilka mutacije DNK, odkrite leta 2014, ki povzroči pojav Alzheimerjeve bolezni v srednjih letih. Verjetno ste brali o velikanskem napredku, ki so ga dosegli raziskovalci raka, ko so odkrivali gene, povezane s tumorji, in na tej osnovi večje zasnovali zdravila. Kaj pa Alzheimerjeva bolezen? Odkritje iz leta 1995 ni vodilo do razvoja niti enega samega zdravila.

Ta strašna bolezen izstopa še iz enega razloga. V zadnjih petdesetih letih smo bili priča vrsti prebojev v molekularni biologiji in nevroznanosti. Biologi so razvozlati izredno zapletene vzroke za nastanek raka in dognali, kako odpraviti mnoge od njih. Dodobra smo spoznali kemične in električne procese v možganih, iz katerih izhajajo misli in občutki, ter razvili učinkovita – čeravno nepopolna – zdravila za depresijo in shizofrenijo, za anksioznost in bipolarno motnjo. Zagotovo se moramo še veliko naučiti in potrebnih bo še mnogo izboljšav pri spojinah v naši farmakopeji. A praktično pri vseh boleznih imamo močan občutek, da gredo raziskave v pravo smer, da razumemo osnove. In čeprav ima narava za nas pripravljenih še nekaj taktičnih presenečenj, nam je vendarle razkrila temeljna pravila igre. Alzheimerjeva bolezen je izjema.

Pri tej bolezni je tako, kot da nam je narava izročila knjižico s pravili, natisnjeno z izginjajočim črnilom; in medtem ko se za hip ozremo proč, zlobni škrtati na novo napišejo cele odstavke. Namreč, navidezno neomajni dokazi, zbrani pri poskusih na laboratorijskih glodavcih, so kazali na to, da je Alzheimerjeva bolezen posledica kopičenja lepljivih leh v možganih. Te lehe uničujejo sinapse, tvori pa jih protein, imenovana amiloid beta. Iz rezultatov omenjenih poskusov je bilo moč sklepati, da amiloid beta nastaja v možganih v več razvojnih fazah in da bi bilo mogoče učinkovito zdraviti ali celo preprečevati Alzheimerjevo bolezen bodisi s posegom v razvojne faze amiloida beta bodisi z njegovim uničenjem.* Vse od osemdesetih let

* Zaradi poenostavitve bom od zdaj naprej namesto izraza 'amiloid beta' uporabljal okrajšani izraz 'amiloid'.

20. stoletja je večina nevrobiologov imela to izhodiščno zamisel, imenovano hipoteza o amiloidu, za dogmo. Znanstvenikom, ki so jo razvili, je prinesla milijonske nagrade, neštete slavonspeve in prestižne akademske položaje. Izredno močno je vplivala na izbor člankov o Alzheimerjevi bolezni v najuglednejših medicinskih revijah (namig: uredniki so dajali prednost člankom, ki so potrjevali amiloidno linijo) in na to, katere raziskave v ZDA bo financirala javna agencija *National Institutes of Health*, ki je glavni vir sredstev za biomedicinske raziskave.

A potem so nastopile težave. Ko so farmacevtska podjetja preizkušala spojine, izdelane na temelju kateregakoli elementa hipoteze o amiloidu, so rezultati variirali od poraznih do begajočih. Pri kliničnih poskusih se možgani niso odzivali na te spojine v skladu z dognanimi pravili. Nekako bi še razumeli, če spojine ne bi opravile načrtovane naloge. A zgodilo se je nekaj drugega. V mnogih primerih so se spojine (večinoma protitelesa, ki se vežejo na amiloid in ga tako poskušajo odstraniti) sijajno odrezale in so v resnici odstranile amiloidne lehe. Odlično je opravila tudi spojina, katere naloga je bila onemogočiti delovanje encima, potrebnega za nastanek amiloida. Eksperimentalne spojine so opravile natančno tisto, kar so si zamislili njihovi izumitelji, sledeč teoriji o amiloidu, *toda pacientom se stanje ni prav nič izboljšalo; nekaterim se je, verjeli ali ne, celo poslabšalo*. Rezultati teh kliničnih poskusov (mimogrede povedano, mnogi med njimi stanejo več kot 50 milijonov dolarjev) so vedno znova popolno nasprotje vsega, kar so napovedovale teorije o amiloidni hipotezi in na njej temelječe raziskave v epruветah ter poskusi na miših. Izničenje amiloida naj bi bilo zlati ključ za ozdravitev Alzheimerjeve bolezni. Izkazalo se je, da ni tako.

Bilo je, kot da naše rakete za polet v vesolje vsakič eksplodirajo že na vzletišču. Nekaj je hudo narobe.

A prav tako tragična kot slepo sledenje amiloidni hipotezi je domneva, uveljavljena v medicini, po kateri je Alzheimerjeva bolezen *ena sama* bolezen. Izhajajoč iz te domneve običajno zdravijo Alzheimerjevo bolezen z donepezilom (Aricept) in/ali memantinom (Namenda, v Sloveniji Memaxa). Vem, zapisal sem, da trenutno ni zdravila za Alzheimerjevo bolezen, zato naj pojasnim.

Aricept je inhibitor holin-esteraze. ** Njegova naloga je preprečiti, da bi specifični encim (holin-esteraza) razgrajeval acetilholin, kemično snov v možganih, ki deluje kot nevrottransmitor. Nevrottransmitorji prenašajo signale z enega nevrona na drugega. Tako mislimo, se spominjamo, občutimo in premikamo telo, zato so nevrottransmitorji tako pomembni za delovanje spomina in možganov na splošno. Logika uporabe inhibitorja holin-esteraze je enostavna: za Alzheimerjevo bolezen je značilen upad acetilholina. Če torej encimu holin-esterazi onemogočimo razgrajevanje acetilholina, ga bo več ostalo v sinapsah. Tudi če potem Alzheimerjeva bolezen uničuje možgane, utegnemo z zdravilom nekoliko podaljšati delovanje sinaps.

Ta logika nekoliko sicer deluje, vendar je tu nekaj pomembnih pridržkov. Prvič, preprečitev razgradnje acetilholina ne vpliva na vzrok ali napredovanje Alzheimerjeve bolezni. Bolezen torej še vedno napreduje. Drugič, možgani se na inhibicijo holin-esteraze pogosto odzovejo, kot je pričakovati: s povečano produkcijo tega encima. To kajpak zmanjša učinkovitost zdravila (in ob nenadni prekinitvi jemanja lahko povzroči precejšnje težave). Tretjič, kakor vsa zdravila

** Drugi inhibitorji holin-esteraze, ki jih predpisujejo pri Alzheimerjevi bolezni, so na primer rivastigmin (Exelon), galantamin (Razadyne, v Sloveniji Gazylan) in huperzin A (naprodaj brez recepta).

imajo tudi inhibitorji holin-esteraze stranske učinke, med katerimi so diareja, slabost in bruhanje, glavobol, bolečine v sklepih, zaspanost, izguba apetita ter bradikardija (upočasnjeno bitje srca).

Tudi memantin vpliva na kemične snovi in molekule v možganih, ki imajo le malo opraviti z osnovno patofiziologijo Alzheimerjeve bolezni, vendar utegne, tako kot Aricept, vsaj za nekaj časa ublažiti simptome bolezni ali celo zakasni njihov pojav. Običajno ga predpišejo v poznejših stadijih bolezni, vendar ga je mogoče jemati v kombinaciji z inhibitorjem holin-esteraze. Memantin inhibira prenos signalov med nevroni, ki poteka z nevrotoksinom glutamatom. Z inhibicijo tega prenosa se zmanjša tako imenovani ekscitotoksični učinek glutamata, torej toksični učinek, povezan z aktivacijo nevronov. Žal utegne memantin med drugim inhibirati ravno nevrotoksin, ki je odločilnega pomena za formiranje spomina, zato se dogaja, da kognitivna funkcija splošno oslabi.

Še pomembneje je, da niti inhibitorji holin-esteraze niti memantin ne vplivajo na skrite vzroke Alzheimerjeve bolezni in ne ustavijo njenega napredovanja, vsekakor pa je tudi ne pozdravijo.

Vse to je že dovolj problematično, vendar se srečujemo s še bolj fundamentalno težavo. Alzheimerjeva bolezen *ni* ena sama bolezen. Seveda je zaradi enotnih simptomov morda videti tako, a kot bom pojasnil v šestem poglavju, smo odkrili tri glavne tipe Alzheimerjeve bolezni. Z raziskavami različnih biokemičnih profilov ljudi z alzheimerjevo boleznijo smo nedvomno dokazali, da je vsak od treh zlahka razločljivih tipov rezultat specifičnih biokemičnih procesov. Vsak tip zahteva drugačno zdravljenje. Enako zdraviti vse tri je tako naivno, kot če bi zdravili vsako okužbo z istim antibiotikom.

Res je hudo, da je Alzheimerjeva bolezen več kot trideset let odbijala napade največjih veleumov v nevroznanosti in medicini. (Da niti ne govorim o več kot sedemdesetih letih, ki so pretekla med poimenovanjem bolezni in vznikom hipoteze o amiloidu. V tistih desetletjih je bilo opravljenih še manj raziskav kot pozneje.) Kdor je vsaj malo pozoren, brž sprevidi, da uporabljamo napačen pristop. Še zlasti ni bila preizkušena zamisel, da bi morali najti *vzrok* nastajanja amiloida, ga odpraviti in nato odstraniti še amiloid.

Če je pri vas povečano tveganje za pojav Alzheimerjeve bolezni zaradi genetskih nastavkov ali če ste že zboleli oziroma če je zbolela ljubljena oseba, imate vso pravico, da vas taka situacija spravlja v nejevoljo.

Nič čudnega, da se danes bojimo Alzheimerjeve bolezni kot nepremagljive, kot tiste, ki uduši vsako upanje in je nedovzetna za vsakršno terapijo.

Toda nič več.

Naj to povem tako jasno, kot je sploh mogoče: *Alzheimerjevo bolezen je moč preprečiti in v mnogih primerih tudi bolj ali manj ublažiti z njo povezan kognitivni upad*. Prav to smo s kolegi dokazali v strokovno recenziranih raziskavah, objavljenih v vodilnih medicinskih revijah. Prvič so bili natančno predstavljeni tako izjemni rezultati pri pacientih. Seveda vem, da brezobzirno nasprotujem splošno sprejetim resnicam, če trdim, da je mogoče ublažiti kognitivni upad; da je stotinam pacientov uspelo doseči prav to; in da zdaj poznamo ukrepe, s katerimi ga lahko preprečimo, čeprav so strokovnjaki dolgo verjeli, da je neogiben in dokončen. Ob tako drznih trditvah je dobro ohraniti zdravo mero skepse. To pričakujem tudi od vas, medtem ko boste brali o treh desetletjih raziskav v mojem laboratoriju, katerih vrhunec so bili prvi preobrati

kognitivnega upada v zgodnjih fazah Alzheimerjeve bolezni in na njenih predstopnjah – subjektivni kognitivni pritožbi in blagih kognitivnih motnjah. Pričakujem vašo skepso ob prebiranju zgodb obravnavanih pacientov, ki so se dvignili iz brezna kognitivnega upada. Pričakujem vašo skepso ob seznanjanju s personaliziranimi terapevtskimi programi, ki smo jih razvili, da bi vsakomur omogočili preprečiti kognitivni upad. In če kdo že kaže znake upada, je zdaj moč zavreti ta proces in obnoviti spomin, mišljenje ter druge kognitivne sposobnosti, potrebne za normalno življenje.

Če pa bodo opisani rezultati premagali vašo skepso, prosim bodite odprtega duha in razmislite o tem, da bi spremenili svoje življenje – ne le če ste že začeli drseti v kognitivni upad, ampak tudi če niste. Ni treba posebej poudariti, da bodo najprej prepoznali potencial te knjige za takojšnjo in neposredno spremembo življenja tisti bralci, katerih spomin in spoznavni procesi so že moteni (in seveda njihovi družinski člani ter skrbniki). S sledenjem protokolu, ki ga bom predstavil, lahko ljudje s kognitivnimi motnjami, ki še nimajo diagnosticirane Alzheimerjeve bolezni, in tudi tisti, ki so že v njenem primežu, ustavijo kognitivni upad, ki so ga že utrpeli. Še več, pogosto ga je v resnici mogoče odpraviti. Prizadete posameznike je vse do zdaj čakal neizogiben razvoj bolezni v hudo demenco. Iz ust vsakega strokovnjaka so slišali le slabe novice. S posebnim terapevtskim protokolom, ki smo ga razvili skupaj s sodelavci, smo vrgli turobne napovedi na smetišče zgodovine.