

Alzheimerova bolest

Jakovina, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:313207>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ana Jakovina
ALZHEIMEROVA BOLEST
Diplomski rad

U Rijeci, 2016.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ana Jakovina
ALZHEIMEROVA BOLEST
Diplomski rad

U Rijeci, 2016

Mentor rada : Doc.dr.sc. Olivio Perković dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži 32 stranicu, 5 slika i 37 literaturnih navoda.

Ovaj diplomski rad posvećujem svojoj divnoj obitelji, a posebno roditeljima koji su me uvijek podržavali i bili mi neprestani oslonac tijekom cijelog studiranja.

Zahvaljujem mentoru doc. dr.sc. Oliviu Perkoviću te svima koji su mi pomogli pri izradi ovog rada svojim savjetima i prijedlozima.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA.....	3
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	4
3.1. Neuropatologija	4
3.2. Patofiziologija.....	5
3.2.1. Beta amiloid	5
3.2.2. NFP.....	6
3.2.3. Neurotransmiteri.....	7
3.3. Rizični faktori	8
3.3.1. Uznapredovala dob.....	8
3.3.2. Obiteljska povijest Alzheimerove bolesti	8
3.3.3. APOE ε4 gen	9
3.3.4. Ostali rizični faktori	10
3.4. Kliničke manifestacije Alzheimerove bolesti	12
3.4.1. Blagi kognitivni poremećaj	12
3.4.2. Rana faza	12
3.4.3. Kasna faza	13
3.5. Dijagnoza.....	15
3.5.1. Testiranje kognitivnih funkcija	15
3.5.2. Laboratorijske pretrage	16
3.5.3. Markeri cerebrospinalnog likvora	16
3.5.4. Slikovne pretrage.....	17
3.5.5. EEG	18
3.6. Liječenje	19

3.6.1.	Kolinesterazni inhibitori.....	19
3.6.2.	Memantin	19
3.6.3.	Ostale metode liječenja	20
4.	RASPRAVA	21
5.	ZAKLJUČCI.....	23
	SAŽETAK.....	24
	SUMMARY	25
	LITERATURA.....	26
	ŽIVOTOPIS	32

POPIS SKRAĆENICA

AB – Alzheimerova bolest

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

APP – amiloidni prekursorski protein

NFP – neurofibrilarna petlja

APOE – apolipoprotein E

PS-1 – presenilin 1

PS-2 – presenilin 2

TOM – traumatska ozljeda mozga

BKP – blagi kognitivni poremećaj

MMSE – *Mini-Mental State Exam* (mini pregled mentalnog stanja)

HIV – virus humane imunodeficijencije

NMDA – N-metil-D-aspartatni receptor

1. UVOD

Alzheimerova bolest je najčešći uzrok demencije u odraslih i čini oko 60-80% svih demencija. Prvi put je identificirana prije više od 100 godina, ali je 70 godina prošlo prije nego je prepoznata kao najčešći uzrok demencija, a isto tako i jedan od najučestaliji uzrok smrti[1]. Incidencija oboljenja eksponencijalno raste s dobi tako da pogađa oko 15% ljudi starijih od 70 godina i 25-45% starijih od 85 godina. Međutim, može zahvatiti i mlađu populaciju, u čijem slučaju veliku ulogu igraju genetski i okolišni faktori [2][3][4]. Muškarci i žene odgovarajuće dobi jednako su zahvaćeni, međutim s obzirom na duži životni vijek žena, dvije trećine svih slučajeva opada upravo na njih [5]. Klinički, Alzheimerova bolest se najčešće prezentira s diskretnim početkom gubitka pamćenja koji kroz godine progredira do teške demencije. Patološki se radi o difuznoj atrofiji moždane kore sa sekundarnim povećanjem ventrikularnog sustava mozga dok histološki dolazi do stvaranja senilnih plakova i neurofibrilarnih petlji. Senilni plakovi su ekstracelularne nakupine koje sadrže β -amiloid i druge proteine, kao što su presenilin-1, presenilin-2, alfa1-antikimoptripsin, apolipoprotein E, alfa2-makroglobulin i ubikvitin. Također, plakovi mogu biti prisutni i u moždanim i meningealnim krvnim žilama te tada uzrokuju cerebralnu amiloidnu angiopatiju. Neurofibrilarne petlje su unutarstanične nakupine hiperfosforiliranog tau proteina (protein povezan s mikrotubulima) [6]. S obzirom na povećanje prosječne životne dobi (80 za žene, 73 za muškarce) SZO predviđa preko 20 milijuna slučajeva do 2020. godine, dok koncenzusna studija Delphi predviđa oko 70-80 milijuna oboljelih do 2050. te stoga Alzheimerova bolest predstavlja važan faktor kako mortaliteta i morbiditeta tako i financijskog opterećenja zdravstvenog sustava. U mnogim slučajevima ispravna dijagnoza Alzheimerove bolesti zbog njezina podmukla početka odgođena je do uznapredovalih stadija bolesti što uvelike ograničava terapiju i zdravstvenu skrb takvih bolesnika, zbog čega je upravo pravodobno

prepoznavanje upozoravajućih znakova, upotreba dijagnostičkih alata i odgovarajuće terapije ključna u borbi protiv Alzheimerove bolesti [7][8].

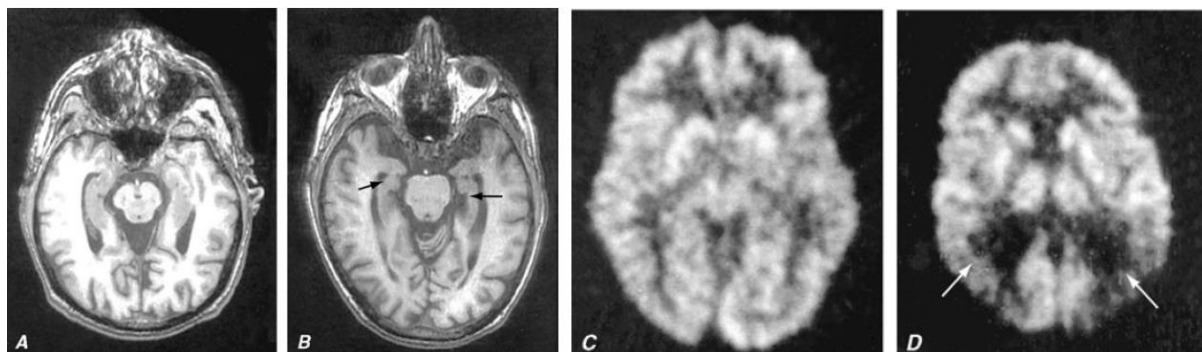
2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je pobliže se upoznati s demencijom Alzheimerovog tipa, njezinom rastućom učestalosti i dosadašnjim saznanjima iz područja neuropatologije i patofiziologije. Osobita pažnja posvećena je dijagnostičkim metodama u svrhu što ranijeg i točnijeg prepoznavanja bolesti te su na kraju prikazani simptomi i znakovi bolesti. U radu su opisane i mogućnosti na području liječenja i ublažavanja simptoma.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. Neuropatologija

Alzheimerova bolest je progresivni, neurodegenerativni proces uzrokovan, u rijetkim slučajevima genetskim poremećajima, a najčešće nastaje sporadično i nepoznatog je uzroka. Proučavajući mozak oboljelih od Alzheimerove bolesti (u nastavku AB) prisutna je zamjetna cerebralna atrofija, kako na slikovnim prikazima mozga tako i na samom mozgu post mortem. Tipično za AB, najteža područja degeneracije nalaze se u području frontalnog, temporalnog i parijetalnog korteksa, a to se dobro vidi u temporo-parijetalnim i frontalnim asocijacijskim područjima i na olfaktornom korteksu. U suprotnosti tome, druga primarna osjetna kortikalna područja su nezahvaćena. Također su zahvaćeni limbički sustav, subkortikalne jezgre i *nucleus basalis*[7][8]. Karakterističan mikroskopski nalaz su neuritički plakovi i neurofibrilarne petlje koje su prisutne i za vrijeme normalnog starenja mozga, ali ih u AB ima u nemjerljivo većim količinama. Plakovi i petlje pritom zahvaćaju uvijek iste regije mozga, tipične za AB. Plakovi su netopljive nakupine β -amiloidnog peptida i staničnog materijala u okolini neurona. Znanstveni dokazi upućuju da amiloidni oligomeri predstavljaju rane toksične molekule AB. Dalja amiloidna polimerizacija i formiranje fibrila tvore plakove koji se sastoje od centralne amiloidne jezgre[9].

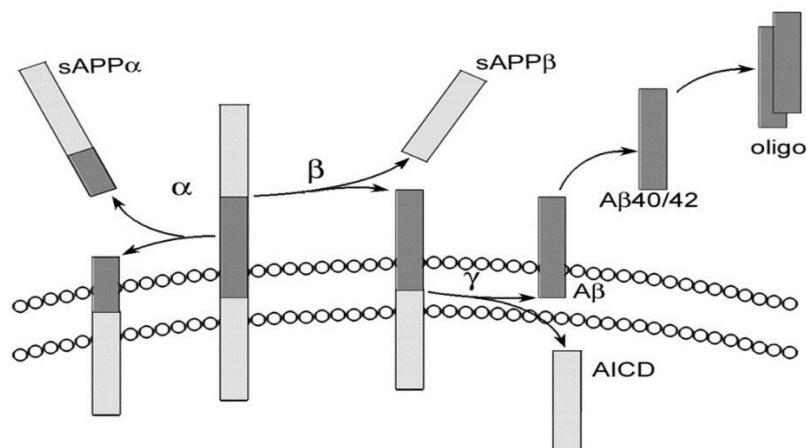


Slika 1. MR prikaz srednjeg mozga u zdravog 86.-godišnjaka (A), te 77.godišnjaka s AB (B) gdje se vidi redukcija hipokampusa (strelice). PET zdrave kontrole (C) i pacijenta s AB (D). Vidi se smanjen metabolizam glukoze u posteriorno temporo-parijetalnim regijama, bilateralno[6]

3.2. Patofiziologija

3.2.1. Beta amiloid

AB je neurodegenerativna bolest koja nastaje kao rezultat nakupljanja proteina β -amiloida. β -amiloid nastaje iz amiloidnog prekursorskog proteina (APP), integralnog membranskog proteina koji pomaže u regulaciji formiranja i održavanju integriteta sinapsi. Gen za sintezu APP nalazi se na kromosomu 21 nakon čega APP prolazi opsežne post-translacijske modifikacije. U tim post-translacijskim modifikacijama sudjeluju proteaze, alfa(α) i beta(β) sekretaze iz obitelji sekretaza koje cijepaju APP i tako stvaraju peptidne fragmente[7]. Obitelji sekretaza pripada i gama(γ)-sekretaza, veliki intramembranski proteazni kompleks koji cijepa integralne membranske proteine kao što je APP. Nakon što je APP iscijepan s β i γ sekretazom, nastaje peptid veličine 37-42 aminokiselina koji se zove β -amiloid i čija abnormalno smotana fibrilarna forma predstavlja primarnu komponentu amiloidnog plaka [9]. Naime, tercijska struktura tog peptida je β naborana ploča koja ga čini netopivim te se on, tijekom godina, nakuplja u međustaničnom prostoru. Prema in vitro studijama, β -amiloid djeluje toksično na okolne sinapse i neurone dovodeći do njihovog oštećenja i smrti.

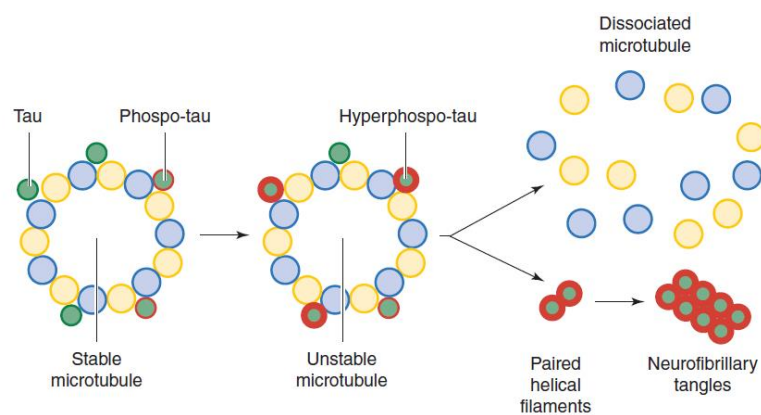


Slika 2. Metabolizam nastanka β -amiloida pomoću alfa, beta i gama sekretaze[5]

Također, u in vivo okruženju, β -amiloidni fragmenti se udružuju i tvore „difuzne“ ili „nezrele“ plakove koji, međutim, ne uzrokuju demenciju. Mnogi nedementni, stariji pacijenti imaju nakupine takvih fragmenata širom kore mozga. Demencija nastupa kada ti plakovi sazriju u „neuritičke“ ili „senilne“ plakove koji uz β -amiloid sadrže proteine sinapse, upalne proteine, aktivirane glija stanice i dr. Senilni plak se sastoji od centralne jezgre koju čini β -amiloid okružen s velikim brojem proteina i staničnog debrisa, a njihovo stvaranje korelira sa gubitkom sinapsi što objašnjava zašto je jedan od prvih znakova bolesti gubitak kratkotrajnog pamćenja[8].

3.2.2. NFP

Drugi patološki marker AB jesu neurofibrilarne petlje, velike nakupine hiperfosforiliranog tau proteina. Tau proteini su skupina topivih proteina koji se spajaju s tubulinom i tako povezuju i stabiliziraju mikrotubule te na taj način pružaju potporu aksonalnom transportu organela, glikoproteina, neurotransmitera i dr., dakle, tau protein ima vitalnu ulogu u održavanju strukture i funkcije citoskeleta neurona[7]. U AB Tau protein je hiperfosforiliran što izaziva njegovo odvajanje od citoskeleta i akumulaciju unutar stanice, prilikom čega on formira netopivu, parnu spiralnu vlaknastu strukturu proteina nazvanu neurofibrilarna petlja[10][11].



Slika 3. Hiperfosforilacija tau proteina i formiranje neurofibrilarnih petlji[5]

Odvajanjem tau proteina iz mikrotubula i nakupljanjem njegovih agregata, struktura i funkcija citoskeleta je ugrožena što remeti normalan rad neurona. Točan mehanizam oštećenja neurona je nepoznat, ali se vjeruje da je povezan s defektom aksonalnog transporta. Hipotezu tau patologije podržavaju i opažanja da obilje neurofibrilarnih petlji dobro koreliraju s težinom kliničke slike te da druge taupatije (npr. frontotemporalna demencija) u kojima je metabolizam β -amiloida normalan, također prati nastup demencije[8].

3.2.3. Neurotransmiteri

Uz gubitak neurona i njihovih sinapsi dolazi i do gubitka različitih neurotransmitera. Sinteza acetilkolina je zahvaćena najranije i u najizraženijoj mjeri. Većina acetilkolinergičnih neurona proizlaze iz *nukleusa basalis Meynert* koja je zahvaćena vrlo rano u procesu degeneracije zbog čega razine acetilkolina u mozgu i spinalnoj tekućini opadaju vrlo brzo s progresijom bolesti[8]. Iz toga je proizašla kolinergična hipoteza prema kojoj je kognitivno propadanje rezultat potrošnje acetilkolina[12]. Također je pristuno i opadanje noradrenalina i serotonina, vjerojatno zbog degeneracije jezgara *locus coeruleus* i *dorsal raphe*[10].

3.3. Rizični faktori

Najuvjerljiviji faktori povezani s Alzheimerovom bolesti jesu podmakla životna dob, ženski spol i ApoE4 genotip. Drugi faktori koji mogu imati utjecaja na pojavnost bolesti jesu pozitivna obiteljska anamneza na AB koja upućuje na genetsku podlogu, traume glave, dijabetes, povišene razine kolesterola, homocisteina, depresija, pušenje, povišen krvni tlak i nizak stupanj obrazovanja, iako može zahvatiti bolesnike svih intelektualnih razina[5][6]. I premda je manji broj slučajeva uzrokovan mutacijama autosomno-dominantnog tipa, a to su najčešće oblici AB s ranim nastupom simptoma i znakova, većina slučajeva ne podliježe Mendelskom tipu nasljeđivanja i takvi sporadični slučajevi bolesti su vjerojatno uzrokovani kombinacijom okolišnih i genetskih faktora u kojima velik broj različitih gena pridonosi različitom riziku za obolijevanje[13].

3.3.1. Uznapredovala dob

Većina pacijenata s Alzheimerovom bolesti je starija od 65 godina. Rizik za razvoj Alzheimerove bolesti raste s dobi tako da bolest pogađa 15% ljudi u dobi od 65-74 godine, a 44% bolesnika su u dobi od 75-84 godine. Iako je starija dob rizični faktor za AB, AB nije normalan dio starenja, a sama uznapredovala dob nije dovoljna da bi uzrokovala bolest[13].

3.3.2. Obiteljska povijest Alzheimerove bolesti

Pozitivna obiteljska anamneza nije nužna za razvoj Alzheimerove bolesti, ali osobe koje imaju roditelja, brata ili sestru (prvo srodstvo) s AB imaju oko 3.5 puta veće šanse za razvoj bolesti[14]. Genetska podloga za mnoge nasljedne forme AB je identificirana te u tim slučajevima mutacija najčešće pogađa gene za kodiranje APP i presenilina. Proučavanjem obitelji s višegeneracijskom pojavom AB otkrivena su 2 gena za proteine koja imaju neosporiv utjecaj na pojavu bolesti – presenilini. Presenilin 1 (u nastavku PS-1) kodira protein S182, nalazi se na kromosomu 14, a mutacije ovog gena uzrokuju rani nastup AB (početak

prije 60, a nerijetko i prije 50 godina). Presenilin 2 (u nastavku PS-2) kodira protein STM2, a nalazi se na kromosomu 1. S182 i STM2 su citoplazmatski neuralni proteini, široko rasprostranjeni u središnjem živčanom sustavu, a pacijenti s ovim mutacijama imaju povišene razine β -amiloida₄₂ što je dokaz da su presenilini uključeni u cijepanje APP u području gama-sekretaze te time bitan etiološki faktor Alzheimerove bolesti[15]. Svaka mutacija vodi do povećanog nakupljanja amiloida u mozgu pogođenih osoba što stvara predispoziciju za raniji početak bolesti[7]. Također, dodatna kopija kromosoma 21 u osoba s Downovim sindromom rezultira dodatnom kopijom APP gena koji se nalazi na tom kromosomu. Rezultat je ubrzano odlaganje β -amiloida i promjene mozga povezane s Alzheimerovom bolesti, što se i klinički vidi u osoba s Down sindromom ukoliko prežive 40 i više godina života. Mnogi razvijaju progresivnu demenciju koja se preklopi na osnovnu mentalnu retardaciju[16].

3.3.3. APOE ϵ 4 gen

Apolipoprotein E je vrsta proteina koja se u središnjem živčanom sustavu većinom proizvodi u astrocitima te ima ključnu ulogu u mobilizaciji i redistribuciji kolesterola i fosfolipida tijekom remodeliranja membrane povezanog sa sinaptičkim plasticitetom[8][17]. APOE gen nalazi se na kromosomu 19 i uključen je u patogenezu kasno nastupajućeg, familijarnog i sporadičnog oblika bolesti. Ljudski APOE je polimorfni protein i ima tri slična alela - APOE₂, APOE₃ i APOE₄. Alel APOE₄ je povezan s povećanim rizikom za AB jer povećava brzinu odlaganja fibrilarnog β -amiloida, što rezultira povećanim amiloidnim plakovima te osobe s ovim genotipom imaju veću šansu razvijanja bolesti u ranijoj dobi[18]. U općoj populaciji APOE₃ ima 75-85% ljudi, APOE₄ ima 10-15%, a APOE₂ 5-10%. U pacijenata s Alzheimerovom bolesti 40-65% pacijenata ima barem jedan ϵ 4 alel, dok je APOE₂, koji po nekim dokazima ima protektivan učinak, smanjeno prisutan (4%). APOE₄ je time povezan s tri (heterozigoti) do osam (homozigoti) puta većim rizikom za sporadični i kasno nastupajući familijarni oblik bolesti. Iako je APOE₄ važan rizični faktor za AB, on sam

nije dovoljan za nastup bolesti, niti je specifičan za AB stoga testiranje na APOE genotip kao dijagnostički marker nije pouzdan[19].

Type	Chromosome	Gene	Age at onset	% of cases
Early-onset familial AD	21q21	<i>APP</i>	45–66	<0.1% (<1% of early-onset cases)
Early-onset familial AD	14q24.3	<i>PS-1</i>	40s mean (28–62)	1–2% (50% of early-onset familial AD)
Early-onset familial AD	1q31–q42	<i>PS-2</i>	50s mean (42–68+)	<0.1% (15–20% of early-onset cases)
Late-onset	12	α_2 - <i>macro</i>	>70	30%
Late-onset familial AD and sporadic; ApoE ϵ 4 allele associated	19q13	<i>ApoE</i>	>60	40%
Late-onset familial; and sporadic; not ApoE allele associated	?	?	>75	10–40%

Slika 4. Genetska klasifikacija Alzheimerove bolesti.[30]

3.3.4. Ostali rizični faktori

Posljednjih godina važan čimbenik u nastanku Alzheimerove bolesti predstavljaju i cerebrovaskularne bolesti i rizični faktori za kardiovaskularna oboljenja. Ti faktori uključuju pušenje[20], pretilost[21], povišen kolesterol i dijabetes[22]. Također, osobe s manje godina formalne edukacije imaju povećan rizik od obolijevanja od AB nego osobe s višegodišnjom edukacijom. To se objašnjava činjenicom da osobe s višegodišnjim obrazovanjem izgrađuju „kognitivnu rezervu“. Prema hipotezi „kognitivne rezerve“ više godina obrazovanja povećava broj veza među neuronima što im omogućava kompenzaciju ranih promjena AB koristeći alternativne putove da bi izvršili kognitivnu funkciju[23]. Druge teorije smatraju da će se osobe s nižim stupnjem obrazovanja vjerojatnije baviti zanimanjima koja djeluju slabo stimulativno na mozak, te povezano s time, slabijeg su socioekonomskog stanja što vodi ka većim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti[24]. S druge strane, TOM (traumatska ozljeda mozga) je prekid normalne funkcije mozga uzrokovan udarcem u glavu ili penetracijom stranim objektom kroz lubanju. Srednje teška TOM (nesvjestica ili post-

traumatska amnezija traju od 30 minuta do 24 sata) i teška TOM (nesvjestica ili post-traumatska amnezija traju duže od 24 sata) predstavljaju rizik za razvoj AB. Rizik srednje teške TOM za AB je 2 puta, teške 4.5 puta veći, a stalno ponavljanje ozljede glave dodatno povećavaju rizik[25].

Pregledom rizičnih faktora možemo zaključiti da iako na neke faktore kao što su dob i obiteljsko nasljeđe ne možemo utjecati, drugi faktori se mogu mijenjati i isključiti te na taj način smanjiti rizik od kognitivnog propadanja i demencije. Redovita tjelesna aktivnost i kontrola kardiovaskularnih rizičnih faktora (šećerna bolesti, povišen krvni tlak, pretilost i pušenje) mogu smanjiti rizik. Također održavanje socijalno ispunjenog života i mentalne aktivnosti koji stvara „kognitivnu rezervu“ još uvijek nepoznatim mehanizmima smanjuje rizik za AB[8].

3.4. Kliničke manifestacije Alzheimerove bolesti

Početak AB vrlo je diskretan i varijabilan kod različitih bolesnika. Najčešći početni simptom je postepeni pad sposobnosti prisjećanja novih informacija. To se događa jer bolest pogađa prvo one neurone koji se nalaze u regijama mozga uključenih u formiranje novih sjećanja. S oštećenjem i odumiranjem neurona u drugim dijelovima mozga dolazi do napredovanja bolesti i pogoršanja simptoma[26].

3.4.1. Blagi kognitivni poremećaj

Blagi kognitivni poremećaj (BKP) je koncept nastao 1990-ih kao heterogeni klinički entitet koji bi popunio prostor između normalnog i dementnog starenja[27]. To je stanje u kojoj osoba ima blage promjene u kognitivnim procesima koje su zamjetne pacijentu i njegovim bližnjima, ali ne utječu na osobu u toj mjeri da ga onemogućavaju u svakodnevnim aktivnostima. BKP je relativno nova dijagnostička klasifikacija koja predstavlja rani stadij demencije. Osobe koje imaju zamjetno manje kognitivne sposobnosti postignute na formalnim testovima, a ne pokazuju značajne poteškoće u normalnom svakodnevnom funkcioniranju, ispunjavaju opće dijagnostičke kriterije za BKP. Prevalencija BKP varira među različitim studijama gdje se kreće od 3% do oko 17% za osobe starije od 65 godina. Epidemiološke studije pokazuju da je progresija bolesti heterogena te se BKP može sasvim povući, ostati stabilan ili progredirati u demenciju, najčešće Alzheimerovog tipa[19]. Vrijednost je BKP jer daje korisne prognostičke informacije prema kojima detektira pacijente s povećanim rizikom za razvoj AB. Prema tome, 15% pacijenata s BKP će napredovati u AB kroz 1 godinu, a u periodu od 5 godina, takvu konverzija će zahvatiti 80% pacijenata[28].

3.4.2. Rana faza

Rani znakovi bolesti počinju polako i vrlo često su prikriveni od strane pacijenata. Liječniku su često prvi znakovi bolesti neodgovarajuća suradnja u terapiji i učestalo

propuštanje termina pregleda. U ranoj fazi bolesti pacijenti uspješno održavaju socijalne odnose, a vrlo ugodni i poslušni pacijenti znaju zavarati iiskusne liječnike[7]. Najčešće AB počinje s gubitkom kratkotrajnog pamćenja, međutim 20% pacijenata može se prezentirati simptomima nevezanim s gubitkom pamćenja kao što su teškoće u pronalaženju riječi, organizaciji i orijentaciji[6]. Jezik postaje drugačiji, najprije imaju poteškoće s imenovanjem, a kasnije i s razumijevanjem i fluidnosti govora (afazija). Zbog toga se sve više oslanjaju na kalendare, bilješke i ukućane koji ih podsjećaju i koji i sami primjećuju da se često ponavljaju. Imaju poteškoća u traženju odgovarajućih riječi i imenovanju stvari, a kasnije dolazi i do postupnog gubitka razumijevanja i izražavanja. Pacijenti često zaboravljaju prenijeti poruke, zaboravljaju gdje su odložili stvari i slično, te se ne mogu ni prisjetiti događaja pa često pojedinci postaju sumnjičavi smatrajući da su drugi maknuli ili ukrali stvari. Zahvaćena je i percepcija vremenskog slijeda događaja i geografska orijentacija koja utječe na pacijentovu sposobnost snalaženja u nepoznatoj okolini. Za vrijeme putovanja ili hospitalizacije su dezorijentirani i često se gube, a kasnije to se događa i u vlastitom domu. Detekcija takvih simptoma i znakova je otežana i članovima obitelji, a početni gubitak pamćenja često se pripisuje benignoj zaboravnosti. Neki su pacijenti svjesni promjena koje im se događaju dok drugi ne primjećuju ništa drugačije (anosognozija)[7][8].

3.4.3. Kasna faza

U kasnijim fazama bolesti pacijenti imaju poteškoća s obavljanjem posla, održavanjem koncentracije i potreban im je svakodnevni nadzor. Pojavljuje se i apraksija, nemogućnost izvođenja smislenih, ranije naučenih, motoričkih radnji. S pojavom takvih promjena samostalnost pacijenta postaje sve manja i on radi sve češće i opasnije greške. Isto tako zbog smanjenih vizuospcijalnih sposobnosti, pacijenti postaju sve ovisniji o pomoći prilikom svakodnevnog funkcioniranja (osobna higijena, odijevanje, jedenje, obavljanje nužde,šetnja). Također bolest zahvaća ponašanje i karakter osobe sa sve češće prisutnom ratobornošću,

frustracijom, anksioznosti i agresijom koja se izmjenjuje s apatijom i pasivnosti[7]. Ritam sna i budnosti je poremećen pa ih se često može pronaći kako nesvrhovito lutaju kućom. Procijenjeno je da će oko 50% pacijenata razviti psihotične simptome tijekom bolesti[29]. Deluzije koje su obično vrlo jednostavne i uključuju krađu, nevjernost ili lažno predstavljanje, te halucinacije koje su najčešće slušnog i vidnog karaktera. Otprilike 10% pacijenata razvija *Capgrasov sindrom*, gdje su pacijenti uvjereni da njegovatelj/ica nije onaj za kojeg se izdaje te da je zamijenjen/a varalicom i obično je prisutan u kasnoj fazi bolesti[30]. U ovoj fazi pacijenti često pokazuju znakove Parkinsonizma karakteriziran umjerenom rigidnosti, simetričnom bradikinezom i hipokinezom, sagnutim stavom i nespretnim hodom što rezultira učestalim padovima. U 20% slučajeva prisutni su generalizirani napadaji, a također se mogu pojaviti i mioklonički trzaji, spontano ili na podražaj. Kasni stadij bolesti karakteriziran je inkontinencijom i značajnom akinezom zbog čega je neophodna konstantna skrb[6][7].

Smrt pacijenata s AB posljedica je malnutricije, sekundarnih infekcija, plućne embolije, srčanih bolesti ili, najčešće, aspiracijske pneumonije. Bolesnici s AB u prosjeku boluju oko 8-10 godina, međutim varijacije su velike, s rasponom od 1- 20 godina i više. Iz nepoznatih razloga, neki pacijenti s AB pokazuju stalan pad funkcija, dok drugi pokazuju produženi plato bez većih oštećenja[6].

3.5. Dijagnoza

3.5.1. Testiranje kognitivnih funkcija

Subjektivne žalbe na pogoršanje pamćenja nisu dovoljan razlog za skrining na demenciju s obzirom da je to učestala tegoba starije dobi i može upućivati na razna stanja. Prospektivna mjerenja individua starijih od 65 godina koji imaju smetnje pamćenja pokazuju da se demencija razvija u manje od 9% kroz 5 godina. Međutim, u pacijenata iznad 85 godina kroz petogodišnje razdoblje, demencija se razvije u 50% pacijenata. Zbog toga je važno za kliničare imati na umu Alzheimerovu bolest u pacijenata s pogoršanjem pamćenja starijih od 85 godina. Dijagnoza započinje uzimanjem detaljne povijesti bolesti, najbolje od pouzdane osobe (supružnik/ca, dijete) koji upućuje na kognitivno propadanje u vremenskom slijedu od najranijih simptoma do najnovijih. U ranoj fazi AB oslabljeno je prisjećanje podataka te se pacijenti ne mogu sjetiti čak i uz vježbu i davanje sugestija. Dodatni znakovi rane AB su disnomia (gubitak sposobnosti imenovanja stvari), smanjena verbalna fluidnost, smanjena orijentacija vremena i smanjena konstrukcijska sposobnost. Verbalna fluidnost se može procijeniti testom u kojem se od pacijenta zatraži da navede što više riječi neke kategorije unutar 1 minute (npr. da navede riječi koje počinju sa slovom „s“). Konstrukcija i izvršna funkcija se provjerava pomoću testa crtanja sata: gleda se i boduje veličina, oblik, prisutnost brojki, položaj kazaljki i dr. Testovi su kratki i jednostavni, a rutinsko testiranje omogućava longitudinalnu procjenu napredovanja demencije[8]. U ranim fazama bolesti, pad kognitivne sposobnosti može se pojaviti samostalno, bez prisutnih neuroloških deficita. MMSE (*mini mental state examination*) je jednostavan test sastavljen od 30-ak pitanja i daje grubu procjenu opće kognitivne funkcije. Rezultat od 24 i manje bodova se generalno smatra patološkim. S obzirom na relativno malen broj pitanja vezanih za ispitivanje pamćenja, test ima malu senzitivnost, te se više koristi kao skrining, a ne dijagnostički test[31]. Pacijenti koji su dobili visok rezultat na MMSE testu, a imaju simptome kognitivnog propadanja, važno je dodatno

obraditi zbog sumnje na BKP (bez obzira na visok rezultat MMSE, pacijenti s BKP pokazuju pogoršanje pamćenja koje je veće od 1,5 standardne devijacije ispod norme za odgovarajuću dob i obrazovanje). Iako je MMSE loš za otkrivanje ranih oblika AB, može se koristiti za procjenu progresije bolesti jer se zamijetilo da pacijenti tipično gube oko 2-3 boda na godinu (blaga bolest: 21-24 boda, srednje teška: 10-20 bodova, teška: manje od 10 bodova).

3.5.2. Laboratorijske pretrage

Ne postoji standardna lista pretraga koja se radi u svrhu dijagnoze AB. Važno je isključiti ostala potencijalna stanja koja mogu dati simptome demencije. U tu svrhu se radi kompletna krvna slika, sedimentacija eritrocita, biokemijski parametri jetrenih i bubrežnih funkcija, hormoni štitnjače (TSH, T3, T4), brzi plazma reaginski test ili treponemske pretrage za isključenje sifilisa, HIV serologija za pacijente s povećanim rizikom za infekciju, vitamin B12, folati[7].

3.5.3. Markeri cerebrospinalnog likvora

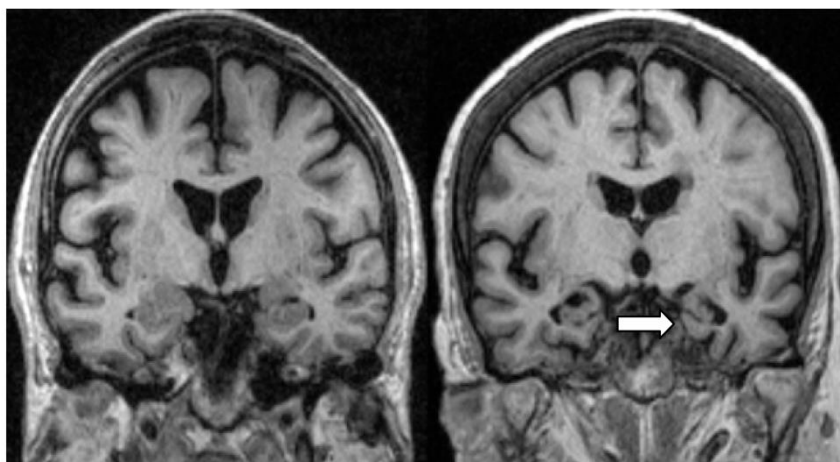
Razina ukupnog tau proteina je povišena, kao i razina fosforiliranog tau. Ova činjenica pomaže u razlikovanju AB od frontotemporalne demencije u kojem je povišen samo nefosforilirani tau. Međutim, važno je napomenuti da i druge neurodegenerativne bolesti mogu imati povišen tau protein u cerebrospinalnom likvoru s obzirom da je on intraneuralni protein koji se oslobađa sa smrću stanice.

Razina β -amiloid42 je smanjena, vjerojatno zbog toga što više nije otopljen već sekvestriran unutar amiloidnih plakova u mozgu. Omjer β -amiloid42 i ukupnog tau proteina se koristi u nekim komercijalnim testovima kao dijagnostički marker Alzheimerove bolesti[7][8].

3.5.4. Slikovne pretrage

Svi pacijenti s kognitivnim propadanjem trebali bi napraviti magnetnu rezonancu mozga ili, ukoliko ona nije dostupna, kompjuteriziranu tomografiju. Glavna svrha ovih pretraga jest isključiti nedementna stanja koja mogu uzrokovati slične simptome, kao što je moždani udar, subduralni hematoma, tumor, normotenzivni hidrocefalus i vaskulitisi[7].

Glavni nalaz AB jest difuzna kortikalna atrofija koja je najizraženija u području temporalnih i/ili parijetalnih režnjeva, a praćena je sekundarno povećanim ventrikularnim komorama, sulkusima i fisurama. Lokalna atrofija u medijalnoj temporalnoj regiji uključujući hipokampus je zamjetljiva rano u početku bolesti[32] i u pacijenata s blagim kognitivnim opadanjem(BKP)[33]. Hipokampalna atrofija je prediktor konverzije BKP u AB i zato je ključni faktor u identificiranju pretkliničkih faza AB. Druge strukture mozga koje pokazuju atrofiju u ranim fazama uključuju entorhinalnu koru, parahipokampalni girus i posteriorni cingularni girus. U dijagnozi bolesti može pomoći i pozitronska emisijska tomografija koja pokazuje smanjenu metaboličku aktivnost (smanjena potrošnja radioaktivno obilježene glukoze) također u području temporalnih i parijetalnih režnjeva, područja specifična za AB[8].



Slika 5. MR prikaz kontrole (lijevo) i pacijenta s AB (desno). Prisutna je zamjetna atrofija hipokampusa (strelica)[33]

3.5.5. EEG

U ranim fazama bolesti nalaz je normalan ili pokazuje generaliziranu sporovalnu aktivnost koja može biti nešto jače naglašena iznad temporalnih i parijetalnih regija[30].

3.6. Liječenje

Za sada, liječenje AB primarno je simptomatsko, a ne kurativno te ne postoji lijek koji bi pokazao povlačenje ili zaustavljanje napredovanja nastalih defekata. Primarni fokus stavljen je na poboljšanje bihevioralnih i neuroloških problema uzrokovanih bolešću te pružanje zdravstvene njege pacijentima oboljelih od AB.

3.6.1. Kolinesterazni inhibitori

Acetil-kolinesterazni inhibitori (*donepezol, rivastigmin i galantamin*) koriste se kao simptomatska terapija kognitivnih i bihevioralnih manifestacija u srednje teškoj do teškoj demenciji Alzheimerovog tipa. Ovi lijekovi inhibiraju enzim acetilkolinesterazu i time povećavaju njegovu koncentraciju u sinapsi, ali nemaju nikakvog utjecaja na sam degenerativni proces[8]. Prilikom uzimanja ovih lijekova doza se postepeno povećava do maksimalne doze koja pokazuje najbolji učinak. Nuspojave ovih lijekova su brojne od kojih su najčešće mučnina i povraćanje, dijareja, vrtoglavica, umor, glavobolje. Međutim, važno je ne prekidati terapiju jer u tom slučaju pacijenti mogu iskusiti pad funkcija u onom stupnju koji bi dosegli bez uzimanja lijekova. Ukoliko su kolinesterazni lijekovi upotrijebljeni, trebali bi se uvesti unutar prvih 5 godina od početka bolesti kada pacijent još funkcionira samostalno. Glavni cilj ovih lijekova je odgoditi napredovanje bolesti u smislu potrebe za smještajem u dom i slične ustanove[35].

3.6.2. Memantin

Memantin je antagonist N-metil-D-aspartatnog receptora odobren za pacijente sa srednje teškim do teškim oblikom AB[36]. Učinkovitost ovog lijeka proizlazi iz pretpostavke da glutamat, kao ekscitatorni neurotransmiter, djeluje ekscitotoksično na stanice zbog prevelike stimulacije glutamatnih receptora, dok memantin blokira NMDA receptore i tako sprječava njegovu stimulaciju. Memantin je pokazao malen napredak u liječenju AB, te bolji

učinak ima ukoliko se kombinira s doneprezilom gdje je pokazao statistički značajnu, ali klinički još uvijek marginalnu učinkovitost[8].

3.6.3. Ostale metode liječenja

Blaga do umjerena depresija je uobičajena za rane faze AB i trebala bi se tretirati suportivnim savjetovanjem i, ukoliko je potrebno, antidepresivima. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina su najoptimalniji izbor s obzirom na njihov relativno kratak poluživot i minimalni anti-kolinergični učinak.

Generalizirani napadi se liječe odgovarajućim antikonvulzivnim lijekovima, kao što su fenitoin ili karbamazepin. Agitacija, nesanica, halucinacije i ratobornost mogu predstavljati velike probleme za pacijenta i njegovu obitelj te se za kontrolu neuropsihijatrijskih simptoma upotrebljavaju antipsihotici nove generacije kao risperidon, kvetiapin i olanzapin. S druge strane, ovi lijekovi dolaze s crnim upozorenjem da su povezani s većim rizikom za moždani udar i/ili iznenadnu smrt u pacijenata s demencijom te bi zbog toga farmakološka terapija trebala biti rezervirana za simptome koji predstavljaju značajni problem u svakodnevnom funkcioniranju. Najbolja praksa jest što manje lijekova sa što nižim dozama kako bi spriječili neželjene nuspojave. Upotreba visokih doza vitamina E, selegilina, nesteroidnih antireumatika, statina i ekstrakta Ginkgo bilobe još uvijek nije pokazala značajne rezultate. U budućnosti, terapija AB će se vrlo vjerojatno više fokusirati na preventivne strategije. Za pacijente koji već pokazuju znakove bolesti, terapija bi trebala biti usmjerena ka modifikaciji bolesti i primjeni lijekova koji reduciraju akumulaciju β -amiloida u mozgu kao što su inhibitori gama-sekretaza i monoklonska protutijela protiv amiloida[37][7].

4. RASPRAVA

Alzheimerova bolest je najčešći uzrok demencije. Demencija je sindrom gubitka nekoliko odvojenih intelektualnih sposobnosti koje se preklapaju i manifestiraju u različitim kombinacijama. Takvi intelektualni deficiti su nit vodilja za dijagnozu, pojavljuju se u nekoliko bolesti mozga, a nerijetko su jedini simptom. Podaci o točnosti kliničke dijagnoze, potvrđeni post mortem pregledom mozga, govore da je točnost dijagnoze Alzheimerove bolesti oko 80%. To se povezuje s visokom učestalosti bolesti u populaciji. Uz dokazano oštećenje prvenstveno kratkotrajne, a potom i dugotrajne memorije, za dijagnozu je potreban i barem jedan od sljedećih simptoma: smanjena sposobnost apstraktnoga mišljenja, smanjena sposobnost shvaćanja, kritičnosti i rasuđivanja, i/ili smetnje percepcije, održavanja i usmjeravanja pažnje. Opisani simptomi i smetnje moraju biti prisutni kroz najmanje šest mjeseci. U praksi se simptomi najčešće javljaju postupno, a obitelj oboljelog obično navodi mnestičke smetnje koje se u početku pripisuju staračkoj zaboravljivosti. Često im prethodi poremećaj ciklusa budnost-spavanje, a uz nesnalaženje u vremenu i prostoru javlja se i psihomotorni nemir. U takvim situacijama, bolesniku treba ordinirati haloperidol raspoređen u tri dnevne doze s naglaskom na večernju dozu. Navečer, iza 22,00 sata obavezno ordinirati hipnotik. Prednost dati hipnoticima kratkog poluvremena raspada, kao što je zolpidem, 5 do 10 mg. Početnu terapijsku dozu treba titrirati do zadovoljavajućeg psihičkog stanja bolesnika. U slučaju izostanka terapijskog odgovora i daljnjeg pogoršanja psihičkoga stanja, bolesnika treba uputiti u psihijatrijsku bolnicu. Osim odgovarajuće terapije, važno je usmjeriti strateške programske aktivnosti na glavne ciljeve u borbi protiv Alzheimerove bolesti: 1.) rana dijagnoza bolesti; 2.) dostupnost liječenja antidementivima te 3.) uspostava koordiniranog sustava potpore osobama koje boluju od AB, njihovim obiteljima i njegovateljima. Za liječenje AB u Hrvatskoj su registrirani donepezil, rivastigmin i memantin, i od nedavno se

sva tri nalaze na dopunskoj listi HZZO-a. Prema smjernicama, donepezil je prvi izbor u liječenju blagog i umjerenog AB-a, a u slučaju lošeg terapijskog odgovora, drugi su izbor rivastigmin ili galantamin. Ako se ponovno ne dobije zadovoljavajući odgovor na terapiju, preporučuje se memantin. U slučaju umjerene do teške AB, smjernice kao lijek izbora navode memantin uz pojačanje donepezilom. Nadalje, pri ostvarivanju prava iz područja socijalnih naknada, sustav ne razlikuje bolesnike s AB od drugih osoba s invaliditetom. Njihove specifične potrebe su neprepoznate (potrebe rehabilitacije i očuvanja kognitivnih kapaciteta, potrebe za pomagalima (invalidska kolica), prepoznavanje stupnja invalidnosti, osiguravanje statusa njegovatelja za člana obitelji u okvirima zakonske regulative i sl.). Naime, u Hrvatskoj 98% osoba s AB živi u vlastitim domovima, gdje im članovi njihove obitelji pružaju skrb i njegu te je član obitelji – njegovatelj, prisiljen zanemariti svoj profesionalni i društveni život, svoj osobni život i 24 sata biti u službi bolesnika tijekom nekoliko godina. Također je važan i regionalni razvoj domova za starije i nemoćne osobe sa specijaliziranim smještajnim jedinicama za bolesnike oboljele od Alzheimerove bolesti u dnevnim i cjelodnevnim boravcima. Kao i kod ostalih tipova demencija, najveći dio terapije Alzheimerove bolesti se svodi na potporu koju bolesnici dobivaju kako bi održali što veći stupanj kvalitete života. S obzirom na progresivni porast incidencije AB, prisutna je i zabrinutost od ekonomskih posljedica. 1997. godine procjena posrednih i neposrednih troškova za najčešću demenciju u SAD-u iznosila je oko 90 milijardi dolara, da bi 2016. godine narasla na 236 milijardi, a do 2050. godine očekuje se trostruki porast oboljelih. Alzheimerova bolest time postaje jedna od najskupljih kroničnih bolesti u svijetu.

5. ZAKLJUČCI

- progresivni, neurodegenerativni proces i najčešći uzrok demencije u odraslih (60-80% svih demencija)
- izrazita cerebralna atrofija s najteže zahvaćenim područjima frontalnog, temporalnog i parijetalnog korteksa te limbički sustav, subkortikalne jezgre i *nucleus basalis*
- karakterističan mikroskopski nalaz neuritičkih plakova i neurofibrilarnih čvorova
- plakovi su rezultat nakupljanja proteina β -amiloida koji nastaje iz amiloidnog prekursorškog proteina, integralnog membranskog proteina koji pomaže regulaciji sinaptičke formacije i integriteta
- neurofibrilarne petlje su velike nakupine tau proteina koji je hiperfosforiliran što izaziva njegovo odvajanje od citoskeleta i akumulaciju unutar stanice
- faktori rizika za obolijevanje su podmakla životna dob, ženski spol i APOE4 genotip, zatim genetsko nasljeđe, traume glave, dijabetes, povišene razine kolesterola, homocisteina, depresija, pušenje, povišen krvni tlak i nizak stupanj obrazovanja
- osnovna značajka bolesti je poremećaj pamćenja te pacijenti imaju teškoće u prisjećanju i učenju novih informacija
- učinkovite terapije nema
- progresivnog je tijeka i traje od 5-10 godina (prosječno 8 godina), a najčešći uzrok smrti su aspiracijska pneumonija, uroinfekcije i ostale, s njegom povezane bolesti, zbog čega se Alzheimerova bolest niti ne nalazi u mortalitetnim statistikama

SAŽETAK

Alzheimerova bolest je neurodegenerativna bolest i najčešći uzrok demencije u odraslih. Prvi ju je opisao 1906. godine dr. Alois Alzheimer, njemački neuropatolog i psihijatar. To je kronična, progresivna bolest mozga čiji simptomi počinju polako, neopaženo te s vremenom postaju sve teži onemogućavajući pacijentu svakodnevno funkcioniranje. Jedna od prvih i osnovnih značajki bolesti je poremećaj pamćenja, pacijenti imaju teškoće u prisjećanju starih informacija i učenju novih. Osim toga se javljaju poteškoće s jezikom, koncentracijom, organizacijom i planiranjem, vizuospatialnim vještinama i orijentacijom. Nerijetko zbog toga pacijenti mogu izložiti opasnosti sebe i druge (rukovođenje strojevima, automobilima, ostavljanje uključenog štednjaka). Točan uzrok nastajanja je nepoznat, te se vjeruje da je bolest uzrokovana kombinacijom genetskih faktora, okolišnih čimbenika i životnih navika. Dvije glavne neuropatološke pojave su amiloidni plakovi (nakupina beta amiloida) i neurofibrilarni čvorovi (tvorbe građene od tau proteina). Svojim nakupljanjem uzrokuju oštećenje i smrt neurona, koji vodi do kliničke slike demencije. Alzheimerovu bolest nije jednostavno dijagnosticirati, a osnovni pristup dijagnozi jest isključenje drugih potencijalnih uzroka demencije, testiranje pacijentovih mentalnih sposobnosti različitim psihološkim testovima, te traženje specifičnih promjena na slikovnim prikazima mozga. Iako je bolest opisana prije više od stoljeća, terapija Alzheimerove bolesti danas je još uvijek vrlo skromna. Ne postoji lijek koji bi zaustavio degenerativni proces ili povratio izgubljene funkcije, a terapija je usmjerena na ublažavanje simptoma. Tu su također djelotvorne brojne aktivnosti koje djeluju stimulativno na mozak, a pomažu u pamćenju i stabilizaciji raspoloženja.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, demencija, poremećaj pamćenja, amiloidni plakovi, neurofibrilarni čvorovi, kognitivno stimulativne aktivnosti

SUMMARY

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease and the most common cause of dementia in adults. It was first described in 1906 by Dr. Alois Alzheimer, a German neuropathologist and psychiatrist. It is a chronic, progressive brain disease where symptoms develop slowly, unnoticed and with time hinders daily functioning. One of the first and basic features of the disease is memory impairment, especially in the area of learning and recalling new informations. In addition, patients experience difficulties with language, concentration, organization and planning, visuospatial skills and orientation. Because of this symptoms patients can jeopardize themselves and others (management of machines, cars, leaving stove on). The exact cause of disease is unknown, but it is believed that for most people, Alzheimer's disease is caused by a combination of genetic, lifestyle and environmental factors that affect the brain over time. Two of the hallmarks of Alzheimer's disease is the accumulation of amyloid plaques between nerve cells in the brain and neurofibrillary tangles (insoluble twisted fibers found inside the brain's cells). Its accumulation causes damage and death of neurons, which leads to the clinical manifestation of dementia. Alzheimer's disease is not easily diagnosed, and the basic approach to diagnosis is to exclude other potential causes of dementia, testing patient's mental status with various psychological tests, as well as search for specific changes with brain-imaging technologies. Although the disease is described over a century ago, treatment of Alzheimer's disease is still nonexistent. There is no drug that could stop degenerative process or regain lost function - therapy is symptomatic. Focus is on effective activities that have a stimulating effect on the brain, and helps with memory impairment and mood.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, memory impairment, amyloid plaques, neurofibrillary tangles, cognitive stimulating activities

LITERATURA

- [1] Katzman, R. *The prevalence and malignancy of Alzheimer disease: A major killer.* Arch Neurol. 1976; 33: 217–218, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18945645>, 20.5.2016.
- [2] Selkoe DJ, Podlisny MB Annu, *Deciphering the genetic basis of Alzheimer's disease.* Rev Genomics Hum Genet. 2002; 3:67-99, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142353>, 20.5.2016.
- [3] Chin-Chan M, Navarro-Yepes J, Quintanilla-Vega, *Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases.* BFront Cell Neurosci. 2015; 9:124., dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914621>, 20.5.2016.
- [4] Mattila J, Soininen H, Koikkalainen J, Rueckert D, Wolz R, Waldemar G, *Optimizing the diagnosis of early Alzheimer's disease in mild cognitive impairment subjects.* Lötjönen JJ Alzheimers Dis. 2012; 32(4):969-79., dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22890102>, 20.5.2016.
- [5] Michael Aminoff (Autor), David Greenberg (Autor), Roger Simon (Autor), *Clinical Neurology 9/E 9th*, 1989.
- [6] Stephen Hauser (Autor), Scott Josephson (Autor) *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*, 3E 3rd Edition, 2006., 310.-322.stranica
- [7] H. Royden Jones Jr. Jr. (Autor), Jayashri Srinivasan (Autor), Gregory J. Allam (Autor), Richard A. Baker (Autor), Inc Lahey Clinic (Editor), *Netter's Neurology*, 2e (Netter Clinical Science) 2nd Edition, 2005., 221.-234.stranica
- [8] Allan H. Ropper, Martin A. Samuels, Joshua P. Klein Adams and Victor's *Principles of Neurology*, Tenth Edition, 2014., 1063.-1073.stranica

- [9] Hardy JA, Higgins G, *Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis*. Science 256: 184–185), 1992, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1566067>, 21.5.2016.
- [10]Alonso A, Zaidi T, Novak M, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, *Hyperphosphorylation induces self assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (12): 6923–8, June 2001, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11381127>, 20.5.2016.
- [11]Mudher M, Lovestone S. *Alzheimer's disease- do tauists and Baptists finally shake hands?* Trends Neuroscience 25: 22–6. 2002, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801334>, 20.5.2016.
- [12]Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. *The Cholinergic Hypothesis of Alzheimer's Disease: a Review of Progress*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 66(2):137–47. 1999, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071091>, 21.5.2016.
- [13]Tanzi, L. Bertram, *New frontiers in Alzheimer's disease genetics* Neuron, 32, pp. 181–184) 2001, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683989>, 21.5.2016.
- [14]Hebert, L.E., Bienias, J.L., Aggarwal, N.T., Wilson, R.S., Bennett, D.A., Shah, *Change in risk of Alzheimer disease over time*. Neurology. 2010; 75: 786–791
- [15]Waring SC, Rosenberg RN. *Genome-wide association studies in Alzheimer disease*. Archives of Neurology; 65(3):329–34, 2008., dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805524>, 21.5.2016.
- [16].(Lott, I.T. and Dierssen, M. *Cognitive deficits and associated neurological complications in individual swith Down's syndrome*. Lancet Neurol; 9: 623–633), 2010
- [17]Green, R.C., Cupples, L.A., Go, R., Benke, K.S., Edeki, T., Griffith, P.A. et al. *Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer*

- disease*. JAMA; 287: 329–336), 2002, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494326>, 25.5.2016.
- [18] Rebeck GW, Reiter JS, Strickland DK, Hyman BT, *Apolipoprotein E insporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions*. Neuron 11: 575–580, 1993, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8398148>, 25.5.2016.
- [19] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association work groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*, *Alzheimers Dement.*; 7(3):270-9.), 2011 May, dostupno an: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514249>, 25.5.2016.
- [20] Anstey, K.J., von Sanden, C., Salim, A., and O'Kearney, R. *Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies*. *Am J Epidemiol.*; 166: 367–378), 2007, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573335>, 25.5.2016.
- [21] Anstey, K.J., Cherbuin, N., Budge, M., and Young, J. *Body mass index in mid life and late-life as a riskfactor for dementia: A meta-analysis of prospective studies*. *Obes Rev.*; 12: e426–e437), 2011, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21348917>, 25.5.2016.
- [22] Vagelatos, N.T. and Eslick, G.D. *Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: The confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship*. *Epidemiol Rev.*; 35: 152–160), 2013, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314404>, 26.5.2016.

- [23] Eider M. Arenaza-Urquijo, Miranka Wirth, Gaël Chételat *Cognitive reserve and life style: moving towards preclinical Alzheimer's disease*, Front Aging Neurosci.; 7: 134., 2015, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26321944>, 26.5.2016.
- [24] McDowell, I., Xi, G., Lindsay, J., and Tierney, M. *Mapping the connections between education and dementia*, J Clin Exp Neuropsychol.; 29: 127–141), 2007, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365248>, 26.5.2016.
- [25] (Plassman, B.L., Havlik, R.J., Steffens, D.C., Helms, M.J., Newman, T.N., Drosdick, D. et al. *Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias*. Neurology. 2000; 55: 1158–1166), dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071494>, 26.5.2016.
- [26] Ropacki SA, *Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003*, Jeste DV Am J Psychiatry; 162(11):2022-30., 2005 Nov, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16263838>, 28.5.2016.
- [27] Ritchie K, Touchon J Lancet. *Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status*, 15; 355(9199):225-8.), 2000 Jan, dostupno na: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(99\)06155-3.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(99)06155-3.pdf), 28.5.2016.
- [28] Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease F Portet, P J Ousset, P J Visser, G B Frisoni, F Nobili, PhScheltens, B Vellas, and J Touchon, the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC) *Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure*, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549412>, 20.5.2016.

- [29] American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013
- [30] Philip B. Gorelick, Fernando Testai, Graeme Hankey, Joanna M. Wardlaw *Hankey's Clinical Neurology*, Second Edition), 2013., 545.-555.stranica
- [31] J Am Geriatr Soc. Tombaugh TN, McIntyre NJ. *The mini-mental state examination: a comprehensive review*, 1992 Sep;40(9):922-35., dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1512391>, 20.5.2016.
- [32] M.N. Braskie, A.W. Toga, P.M. Thompson *Recent advances in imaging Alzheimer's disease*, J AlzheimersDis, 33, pp. S313–S327), 2013, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672880>, 29.5.2016.
- [33] *Alzheimer's Disease: A Clinical Perspective* Weili Xu¹, Anna Marseglia^{2, 3}, Camilla Ferrari, and Hui-Xin Wang, dostupno na: <http://www.intechopen.com/books/neurodegenerative-diseases/alzheimer-s-disease-a-clinical-perspective>., 30.5.2016.
- [34] R.C. Petersen, J.C. Morris *Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target* Arch Neurol, 2005., dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009779>, 18.4.2016.
- [35] Birks J. *Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease*. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;(1):CD005593., dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437532>, 18.4.2016.
- [36] Areosa SA, Sherriff F, McShane R (2005). Areosa Sastre, Almudena, ed. *Memantine for dementia*, Cochrane Database Syst Rev(3): CD003154, dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917950>, 18.4.2016.
- [37] Declercq, T; Petrovic, M; Azermai, M; Vander Stichele, R; De Sutter, AI; van Driel, ML; Christiaens, T (28 March). *Withdrawal versus continuation of chronic*

antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia, CD007726. 2013., dostupno na:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543555>, 18.4.2016.

ŽIVOTOPIS

Ana Jakovina rođena je 25. svibnja 1991. godine u Tuzli, Bosna i Hercegovina. Osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje stekla je u Varaždinu. 2006. godine završava IV. Osnovnu školu Varaždin nakon koje upisuje Medicinsku školu Varaždin, smjer medicinska sestra/medicinski tehničar te uspješno maturira 2010. godine. Iste godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.