

# Suvremene metode liječenja Alzheimerove bolesti

---

**Skorup, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:184:311018>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-28**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Matea Skorup  
SUVREMENE METODE LIJEČENJA ALZHEIMEROVE BOLEST  
Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Matea Skorup  
SUVREMENE METODE LIJEČENJA ALZHEIMEROVE BOLEST  
Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Vladimira Vuletić, dr.med

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

---

pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Olivio Perković, dr.med.
2. doc.dr.sc. David Bonifačić, dr.med.
3. doc.dr.sc. Siniša Dunatov, dr.med.

Rad sadrži \_46\_ stranica, \_1\_ slika, \_0\_ tablica, \_43\_ literaturnih navoda.

## *Zahvala*

*Zahvaljujem se, u prvom redu, svojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Vladimira Vuletić, dr.med., na pruženoj pomoći pri izboru teme i mentoriranju ovog diplomskog rada.*

*Hvala obitelji, a prvenstveno roditeljima i sestri, na bezuvjetnoj ljubavi, podršci i motivaciji tijekom svih ovih godina.*

*Zahvaljujem se i svojim prijateljima koji su bili uz mene i zbog kojih će mi ovaj period života ostati u lijepoj uspomeni.*

## SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada.....	1
3. Alzheimerova bolest .....	2
3.1. Povijest bolesti .....	2
3.2. Epidemiologija .....	2
3.3. Etiologija .....	3
3.3.1. Stečeni čimbenici rizika .....	4
3.3.2. Okolišni čimbenici rizika .....	6
3.3.3. Genetski čimbenici rizika.....	6
3.4. Patogeneza.....	8
3.5. Neuropatologija .....	10
3.6. Klinička slika .....	12
3.6.1. Pretklinički stadij .....	14
3.6.2. Blago kognitivno oštećenje zbog Alzheimerove bolesti .....	16
3.6.2.1. Blaga demencija Alzheimerove bolesti .....	16
3.6.2.2. Umjerena demencija Alzheimerove bolesti .....	16
3.6.2.3. Teška demencija Alzheimerove bolesti .....	17
3.7. Dijagnoza i biomarkeri .....	17
3.7.1. Anamneza i fizikalni pregled .....	17
3.7.2. Slikovne pretrage.....	20
3.7.3. Laboratorijske pretrage.....	21
3.7.3.1. Krv i plazma.....	21
3.7.3.2. Cerebrospinalna tekućina .....	22
3.7.4. Genetičko testiranje .....	23
3.7.5. Kriteriji za dijagnozu .....	23
3.8. Liječenje .....	24
3.8.1. Dosadašnje metode farmakološkog liječenja .....	24
3.8.1.1. Inhibitori kolinestrase.....	24
3.8.1.2. Memantin .....	25
3.8.1.3. Farmakološko liječenje neuropsihijatrijskih simptoma .....	26
3.8.2. Suvremene metode farmakološkog liječenja.....	26
3.8.2.1. A $\beta$ imunoterapija.....	26
3.8.2.2. Ostali oblici anti- A $\beta$ liječenja .....	28
3.8.2.3. Anti-tau liječenje .....	29
3.8.2.4. Protuupalni lijekovi.....	30

3.8.2.5.	Antidijabetici .....	30
3.8.2.6.	Antiepileptici.....	31
3.8.2.7.	Dodaci prehrani.....	31
3.8.3.	Ostale suvremene metode liječenja .....	33
3.8.3.1.	Genska terapija.....	33
3.8.3.2.	Mozgovna stimulacija .....	33
3.8.3.2.1.	Duboka mozgovna stimulacija .....	33
3.8.3.2.2.	Stimulacija N.vagusa.....	34
3.8.3.2.3.	Ostale metode stimulacije mozga .....	35
3.8.4.	Kognitivno-bihevioralne terapije.....	35
4.	Rasprava .....	35
5.	Zaključak .....	37
6.	Sažetak.....	38
7.	Summary .....	39
8.	Literatura.....	40
9.	Životopis.....	46

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

1. AB - Alzheimerova bolest
2. GBD - Global Burden of Disease
3. FTD – Frontotemporalna demencija
4. A $\beta$  – Amiloid-beta
5. LDL-C - kolesterol niske molekularne gustoće
6. IDE – Enzim koji razgrađuje inzulin
7. HSV- Herpes simplex virus
8. EBV - Epstein-Barr virus
9. HHV-6 - Humani herpes virus 6
10. APP – Amiloid-beta-prekursor-protein
11. APOE - Apolipoprotein E
12. EOAD – Alzheimerova bolest s ranim početkom
13. LOAD – Alzheimerova bolest s kasnim početkom
14. PSEN1- Presenilin 1
15. PSEN2 - Presenelin 2
16. SORT1 – Sortilin 1
17. TREM2 – Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2
18. CLU – Clusterin
19. PICALM – Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein
20. GAPDH – Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
21. ESR – Estrogen Receptor 1
22. PLD3 - Phospholipase D Family Member 3
23. PHF - Upareni spiralni filament
24. ROS – Reaktivne vrste kisika



25. PET - Pozitronska emisijska tomografija
26. p-tau – Fosforilirani tau
27. CSF – Cerebrospinalna tekućina
28. MRI – Magnetna rezonanca
29. MCI – Blago kognitivno oštećenje
30. MMSE -Mini-Mental State Examination
31. MoCA - The Montreal Cognitive Assessment
32. RUDAS - The Rowland Universal Dementia Assessment Scale
33. CERAD - NP Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease  
Neuropsychological Battery
34. ACE - Addenbrooke's Cognitive Examination
35. CT - Kompjuterizirana tomografija
36. SPECT - Jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija
37. FDG-PET - 18-F fluorodeoksiglukoza
38. PiB - The Pittsburgh compound B
39. TSH – Tiroidni stimulirajući hormon
40. NFL – Neurofilament lakog lanca
41. NIA-AA - National Institute of aging and the Alzheimer's Association
42. t-tau – Ukupni tau
43. DSM-V - The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
44. NMDA - N-metil-D-aspartat
45. FDA - Američka agencija za hranu i lijekove
46. ARIA - Slikovne abnormalnosti povezane s amiloidom
47. DBS – Duboka mozgovna stimulacija

## **1. Uvod**

Alzheimerova bolest (AB) je progresivna neurodegenerativna bolest i najčešći tip demencije današnjice. Demencija podrazumijeva opadanja kognitivnih sposobnosti što dovodi do ometanja u svakodnevnim životnim aktivnostima oboljelog (1). AB obuhvaća najmanje dvije trećine svih slučajeva demencija kod osoba u dobi od 65 godina i starijih (1, 2). Bolest nastaje kao posljedica nakupljanja amiloida koji formiraju plakove i tau-proteina koji formiraju neurofibrilarne snopice u mozgu. Početni i najčešći simptom je epizodični gubitak kratkoročnog pamćenja. Kako bolest napreduje bolesnik razvija teške kognitivne i bihevioralne simptome poput depresije, tjeskobe, ljutnje, razdražljivosti, nesanice i paranoje. Napredovanjem bolesti većina bolesnika će trebati pomoć u svakodnevnim životnim aktivnostima i bit će potpuno ovisna o njegovatelju. Vrijeme od dijagnoze do smrti je varijabilno; neki bolesnici mogu umrijeti unutar pet godina, dok neki mogu ostati živjeti i desetak godina. Kvaliteta života takvih bolesnika je loša. S obzirom na to, zdravstveni djelatnici imaju ključnu ulogu u osiguravanju bolesnikove sigurnosti i unaprjeđenju kvalitete njegova života (1).

## **2. Svrha rada**

Incidencija demencija u svijetu je u stalnom porastu što zahtjeva stalno istraživanje novih terapijskih mogućnosti u liječenju oboljelih. AB je najčešći tip demencije te je zato bitno stalno informiranje o toj bolesti kako bi se pristupilo pacijentu na adekvatan način i pružila mu se odgovarajuća skrb na najvećoj mogućoj razini. Razvojem suvremene medicine dolazi do pronalaska novih oblika liječenja oboljelih. Svrha ovog rada je prikazati suvremene i nove metode liječenja AB.

### **3. Alzheimerova bolest**

#### **3.1. Povijest bolesti**

AB dobila je ime po doktoru Alois Alzheimer-u (3). Alois Alzheimer (1864.-1915.) bio je njemački psihijatar i neuropatolog. Početkom prošlog stoljeća, 1901. godine, upoznao je Auguste Deter (poznata kao Auguste D). Auguste D je imala samo 50 godina kada je njezin suprug uočio njezino progresivno intelektualno opadanje, paranoju i agresiju (4,5). Doktor Alois Alzheimer je odlučio hospitalizirati Auguste D uvidjevši da zbog simptoma, poput gubitka memorije, manije, insomnije i agitacije, ne može više normalno funkcionirati (3). Ostala je u bolnici sve do svoje smrti 1906. godine, u dobi od 55 godina. Alzheimer je poslao njezinu medicinsku dokumentaciju i post-mortem mozak u München kako bi radio s novim tehnikama bojenja u Emil Kraepelin-ovom laboratoriju. Jedan od Alzheimerovih kolega u münhenskom laboratoriju bio je slavni Franz Nissl, koji je razvio posebnu tehniku bojenja za otkrivanje struktura unutar moždanih stanica (4). Alzheimer je prvo napravio biopsiju mozga te je otkrio da je moždana kora tanja nego što bi trebala biti za tu dob. Regije koje kontroliraju pamćenje, jezik, rasuđivanje i razmišljanje su bile ozbiljno narušene (3). Alzheimer je bio prvi koji je 1906. godine pod mikroskopom uočio "neobične stvari" koji su sada poznati kao senilni plakovi i neurofibrilarni snopići (4). Te iste godine javno je prezentirao navedeni slučaj na 37. psihijatrijskoj konferenciji jugozapadne Njemačke održan u Tübingen-u gdje je istaknuo povezanost simptoma i patohistološkog nalaza biopsije mozga Auguste D. Međutim, to otkriće nije bilo prihvaćeno u tadašnjem akademskom svijetu (3). 1910.-e godine Kraepelin je taj poznati slučaj nazvao eponimom Alzheimerova bolest (4).

#### **3.2. Epidemiologija**

Starenjem populacije i sve većim udjelom starijeg stanovništva povećava se učestalost demencije. Demencija je jedna od najčešćih neurodegenerativnih bolesti današnjice (2). Više od 55 milijuna ljudi na svijetu ima demenciju, a godišnje se dijagnosticira 10 milijuna novih

slučajeva (6). Studija o globalnom teretu (eng. *Global Burden of Disease - GBD*) AB-i iz 2016.godine objedinila je podatke o demenciji iz 195 zemalja u razdoblju od 1990. do 2016. godine. 1990. godine broj oboljelih od demencije iznosio je 20,2 milijuna, a 2016.godine taj broj se povećao na 43,8 milijuna, što je povećanje od 117%. 2016.godine demencija je bila peti uzrok smrtnosti u svijetu, uzorkujući 2,4 milijuna smrti (7). 2019. godine broj oboljelih od demencije iznosio je 57,4 milijuna, a GBD predviđa da će do 2050. godine broj oboljelih iznositi 152,8 milijuna (8). Postoji vrlo mala spolna razlika u incidenciji i prevalenciji demencije ili AB-ti, iako izraženo u apsolutnim brojevima više je zahvaćeno žena nego muškaraca, osobito kod osoba starijih od 85 godina, zbog razlike u očekivanom životnom vijeku (7,8). Dostupni podatci ukazuju da je AB vodeći uzrok demencije u svijetu, obuhvaćajući oko 60% svih demencija (1,2,6). Bolesnici ne umiru od AB-i per se, već su u uznapredovanoj bolesti više podložni drugim poremećajima, uglavnom infekcijama, koje u konačnici dovode do smrti (9). AB može zahvatiti i mlađu odraslu populaciju, ali postoje samo nekoliko populacijskih studija na osobama mlađim od 65 godina. Studija provedena u Ujedinjenom Kraljevstvu utvrdila je da incidencija demencije u dobi od 30 do 65 godina iznosi 54 na 100 000 osoba. Najčešći uzrok demencija kod tih bolesnika je AB (34%), vaskularna demencija (18%), frontotemporalna demencija - FTD (12%) itd. (9).

### **3.3. Etiologija**

Etiologija AB-i nije u potpunosti još razjašnjena (10). Postoje brojni poznati stečeni, okolišni i genetski rizični faktori (10, 11). Razni demografski čimbenici kao što su dob, spol, rasa i društvena klasa predstavljaju rizik za razvoj AB-i (12). Najvažniji čimbenik rizika je dob. U dobi od 65 godina, vjerojatnost obolijevanja od AB-i je 3% te raste na 30% u dobi od 85 godina (11).

### 3.3.1. Stečeni čimbenici rizika

Kardiovaskularne bolesti i cerebrovaskularne bolesti su povezane s povećanim rizikom od AB-i (11). Integritet krvožilnog sustava je bitan za normalno funkcioniranje mozga, a promjene u vaskularnom sustavu tijekom starenja rezultiraju poremećajem autoregulacije i neuro-vaskularne sprege, oštećenjem krvno-moždane barijere i smanjenim vaskularnim tonusom. Te promjene mogu prethoditi kognitivnom padu te u kombinaciji s drugim čimbenicima rizika pridonositi neuropatologiji AB-i (12). U mišjim modelima AB-i i u humanim studijama zamijećeno je da smanjeni protok krvi u mozgu prethodi taloženju amiloid-beta ( $A\beta$ ) te je zaključeno da izravno doprinosi akumulaciji amiloida, vjerojatno oštećenjem njegovog klirensa. Povećani rizik za razvoj AB-i nađen je kod pacijenata s aterosklerozom u Willisonovom krugu, kod postojanja periventrikularnih lezija bijele tvari, cerebralnih mikrokrvarenja, kortikalnog infarkta itd. Hipertenzija je poznati rizični čimbenik za razvoj demencije i AB-i. Rizik je vjerojatno posredovan cerebrovaskularnom bolešću i dugoročnim učincima povišenog krvnog tlaka, pušenja i dijabetesa. Cerebralna bolest malih krvnih žila je česta tijekom starenja, ne javlja se izolirano te je često u komorbiditetu s AB-i. Neke su epidemiološke studije izvijestile o povezanosti između ukupne razine kolesterola ili kolesterola niske molekularne gustoće (LDL-C), u srednjoj životnoj dobi, i rizika za razvoj AB. Podatci opservacijskih studija su podržali povezanost između povišenog LDL-C ili ukupnog kolesterola kao čimbenik rizika za razvoj AB-i u srednjoj životnoj dobi. Kada se proučava razina kolesterola u starijoj životnoj dobi, rezultati su raznoliki gdje neke studije pokazuju pozitivnu povezanost između visokog kolesterola i AB-i, dok su druge pronašle ili nikakvu ili obrnutu povezanost. Nagada se da kolesterol u mozgu može povećati rizik od AB-i uzrokujući pojačano stvaranje i/ili odlaganje  $A\beta$  ili da djeluje na faktore poput cerebrovaskularnog rizika, lokalne upale i metabolizma tau proteina. Na temelju promatranih povezanosti, postoji značajan interes za terapiju snižavanja kolesterola kao potencijalnu

preventivnu terapiju AB-i (9). Loša prehrana, pretilost i sjedilački način života također su čimbenici rizika za razvoj demencije. Pretilost i dijabetes melitus tipa 2 povezani su s približno 1,5 - 2 puta većim rizikom za razvoj AB-i (9,11). Uočena je jaka korelacija između pretilosti i razvoja AB-i sugerirajući da metaboličke promjene povezane s pretilošću oštećuju živčani sustav dovodeći do smrti neurona apoptozom ili nekrozom što mijenja neuroplastičnost (12). Izravni učinci hiperinzulinemije i inzulinske rezistencije u mozgu, kao i mogući odnos između inzulina i A $\beta$ , danas su područja aktivnog istraživanja. Neka su istraživanja ukazala na ulogu enzima koji razgrađuje inzulin (eng. *Insulin-degrading enzyme* (IDE) koji metabolizira i A $\beta$  i inzulin, u akumulaciji oligomernog A $\beta$ . Istražuje se patogena uloga nakupljanja uznapredovalih krajnjih produkata glikacije unutar moždanog tkiva. Fizički aktivne osobe imaju nižu prevalenciju i incidenciju kognitivnog opadanja i demenciju, uključujući i AB. Jedna meta-analiza od 16 prospektivnih studija pokazuje da kod fizičkih aktivnih pojedinaca, za razliku od ne-aktivnih pojedinaca, dolazi do pada učestalosti demencija za 28% te pada učestalosti AB-i za 45%. Skupina stručnjaka pregledala je dokaze o promjenjivim čimbenicima rizika za demenciju i zaključila da postoji dovoljno dokaza koji podupiru vezu između redovite tjelesne aktivnosti i smanjena kardiovaskularnog rizika na smanjenje rizika od demencije. Također su zaključili da postoje čvrsti dokazi da zdrava prehrana i cjeloživotno učenje (kognitivna vježba) smanjuju rizik kognitivnog pada (9).

Moguća je uključenost infektivnih agensa u razvoj AB-i te se dugo smatra jednim od mogućim rizičnim faktorom. Prva takva istraživanja napravljena su za herpes simplex virus (HSV). Invazija virusa može aktivirati mikrogliju i pericite rezultirajući formiranjem A $\beta$  depozita (12,13). Postoje istraživanja koja sugeriraju da Epstein-Barr virus (EBV) i Humani herpes virus 6 (HHV-6) mogu biti rizični faktori za razvoj demencije (12). Proučavana je povezanost infekcije bakterijom *Chlamydia pneumoniae* i razvoja AB-i, ali rezultati su nedorečeni te je potrebno daljnje istraživanje (12,14).

### 3.3.2. Okolišni čimbenici rizika

Obnovljen je interes na utjecaj izloženosti toksičnim tvarima iz okoliša na mogući potencijalni razvoj AB-i. U jednoj studiji u Kini na 2692 nepušača u dobi od 60 godina, izloženost pasivnom pušenju bila je povezana s povećanim rizikom od AB-i. Studije na životinjama i ograničeni humani epidemiološki podatci podupiru onečišćenje zraka kao potencijalni čimbenik rizika za AB. U nalazima obdukcija odraslih s područja Mexico City i Monterreyu, područja poznata po visokim razinama onečišćenja zraka, uočeno je povećanje difuznih nakupina A $\beta$  plakova i upala u olfaktornom bulbusu, hipokampusu i frontalnim režnjevima, u usporedbi s odraslim koji žive u manjim gradovima u Meksiku s nižim razinama onečišćenja zraka. Slični nalazi nađeni su kod djece i mlađih odraslih. Nekoliko studija impliciralo je izloženost pesticidima kao faktor rizika za razvoj AB-i (9). Homeostaza metala je ključni proces koji je narušen tijekom starenja. Izloženost metalima poput aluminija, cinka, žive, bakra, mangana, kadmija i magnezija se smatra jednim od mogućih faktora rizika za razvoj AB-i. Za nekih od tih metala je dokazano da direktno djeluju na A $\beta$ -prekursor-protein (eng. *Amyloid beta precursor protein* – APP) ili metabolizam apolipoproteina E (APOE). Neravnoteža između esencijalnih elemenata u tragovima, zajedno s izloženošću drugim metalnim ionima, mogu rezultirati patologijom AB-i (12). Metali, posebice aluminij, očito su uključeni, no još ostaje nejasno igraju li oni glavnu ili manju ulogu u etiologiji ove bolesti. Također, nije jasno da li djelovanje metala samo potiče taloženje A $\beta$  i/ili uzrokuje izravno oštećenje neurona putem drugih mehanizama (15).

### 3.3.3. Genetski čimbenici rizika

Genetski doprinos riziku razvoja AB-i i dalje je slabo shvaćen, unatoč velikom napretku 1990.-ih godina kada su identificirana tri gena koja uzrokuju AB ranog početka (engl. *early-onset Alzheimer's disease* – EOAD) i jedan gen koji uzrokuje AB kasnog početka (engl. *late-onset Alzheimer's disease* – LOAD) (16).

Genetska osnova za AB najjasnije se razumije kod EOAD-a, a smatra se nasljednim oblikom AB-i (9,17). EOAD slijedi autosomno-dominantni obrazac nasljeđivanja te je povezana s mutacijama gena koji mijenjaju proizvodnju, agregaciju ili uklanjanje A $\beta$ , uključujući gene APP, presenilin 1 (PSEN1) i presenelin 2 (PSEN2). Takve mutacije su vrlo penetrantne, što znači da nosioci takvih mutaciju imaju gotovo 100% vjerojatnosti za razvoj te bolesti tijekom života (1,9). Zahvaćeni bolesnici razviju simptome bolesti prije 65-te godine, uglavnom između 30 i 60 godina. Mutacije gen APP, PSEN1 i PSEN2 zajedno čine manje od 1 posto slučajeva AB-i te 60-70% slučajeva AB-i s ranim početkom. Gen APP nalazi se na kromosomu 21q i kodira proteinski produkt, APP. Funkcija APP-a u neuronima još nije u potpunosti shvaćena, ali se vjeruje da je bitan u sinaptičkom prijenosu. APP se proteolitički cijepa pomoću  $\beta$ - i  $\gamma$ -sekretaze na dva peptida različitih duljina, A $\beta$ 40 i A $\beta$ 42 (10, 16). APP mutacije dovode do povećanog stvaranja i agregacije A $\beta$  ili poremećaja u omjeru A $\beta$ 42 i A $\beta$ 40 (1,10-11,16-17). Sada postoji više od 50 poznatih APP mutacija (1,10-11). PSEN1 gen se nalazi na kromosomu 14q i kodira proteinski produkt, PSEN1. Opisano je više od 150 mutacija PSEN1 gena koji su vezani s razvojem AB-i. PSEN1 ima nekoliko različitih funkcija te on regulira unutartaničnu signalizaciju kalcija, stanični ciklus, staničnu smrt, transport membranskih proteina, stabilnosti  $\beta$ -katenina i Notch signalizaciju. PSEN2 gen nalazi se na kromosomu 1q i kodira proteinski produkt, PSEN2. Opisano je manje od 20 mutacija PSEN2. Procjenjuje se da su mutacije PSEN2 95% penetrantne, što znači da do 5% pacijenata koji nose mutaciju neće razviti simptome AB-i. Ovo je u suprotnosti s mutacijama APP i PSEN1, za koje se smatra da potpuno penetrantne (100%) (16). PSEN1 i PSEN2 kodiraju katalitičke komponente  $\gamma$ -sekretaze, a njihovom mutacijom dolazi do poremećaja u obradi  $\gamma$ -sekretaze što dovode do agregacije A $\beta$  (1,10-11,16).

Genetska osnova AB-i s LOAD-om, još nazvan i sporadični oblik AB-i, je složenija. Javlja se u bolesnika starijih od 65 godina. Naziv sporadični nije u potpunosti točan jer se smatra da je



uzrokovana je interakcijom manje penetrantnih genetskih faktora s okolišnim i epigenetskim čimbenicima. Češći je od nasljednog oblika AB-i. Najčvršći utvrđeni genetski čimbenik rizika za LOAD je mutacija gena APOE (9-10,16-17). APOE gen nalazi se na kromosomu 19 i postoji u tri alela:  $\epsilon$  2, 3 i 4. Alel APOE  $\epsilon$ 4 prvi je put prepoznat kao faktor rizika za AB (16). Nositelji jednog alela  $\epsilon$ 4 imaju dva do tri puta veće izgleda za razvoj AB u usporedbi s ne-nositeljima, a oni s dva alela  $\epsilon$ 4 imaju približno 8-12 puta veće izgleda. APOE je regulator metabolizma lipida koji ima afinitet prema A $\beta$  proteinu potičući njegovu agregaciju i nastajanje plakova. Svaki APOE  $\epsilon$ 4 alel snižava dob početka bolesti, tj. uzrokuje raniju pojavu simptoma bolesti. Stoga je prisutnost mutacije oba alela APOE  $\epsilon$ 4 važan faktor rizika razvoja AB-i. Bitno je naglasiti da postojanje polimorfizma APOE  $\epsilon$ 4 predstavlja samo rizični čimbenik, ali ne i uzrok same bolesti (1,9-11,16-17).

Mutacije i drugih gena su povezane s razvojem AB-i (11). Varijante gena SORT1, koji je neophodan za prijenos APP-a s površine stanice do kompleksa Golgi-endoplazamatski retikulum, pronađene su u obiteljskim i sporadičnim oblicima AB-i (1,16). Geni koji su povezani s razvojem AB-i su TREM2, CLU, PICALM, GAPDH, ESR, PLD3 itd. (11-12,16).

### **3.4. Patogeneza**

Mehanizam nastanka AB-i nije još u potpunosti razjašnjen. Svim oblicima AB-i zajednička je prekomjerna proizvodnja i/ili smanjen klirens A $\beta$  (9,11). Posljednjih desetljeća intenzivno se istražuje utjecaj A $\beta$  i tau-proteina na razvoj bolesti. Predloženi su različiti mehanizmi u patogenezi AB-i (11).

1991. godine otkriće od strane Johna Hardy-a i njegovih kolega, dovelo je do "amiloidne hipoteze", koja kaže da toksično nakupljanje A $\beta$  pokreće kaskadu događaja što dovodi do neuronske smrti i bolesti. Amiloidna hipoteza i dalje ostaje dominantna hipoteza u istraživanju AB-i (1,9-11,17-18). A $\beta$  nastaje kad se APP sekvencijalno cijepa pomoću  $\beta$ - i  $\gamma$ -

sekretaza, tzv.  $\beta$ -sekretaznim putem.  $\beta$ -sekretazni put je tzv. amiloidogeni put cijepanja proteina APP.  $\beta$ -sekretaza i kasnije  $\gamma$ -sekretaza cijepaju APP u dva peptida različitih duljina,  $A\beta_{40}$  i  $A\beta_{42}$ . Onaj dulji fragment od ta dva,  $A\beta_{42}$ , je hidrofobniji i skloniji stvaranju fibrila (10,16,18). Postoji i neamiloidogeni put u kojem umjesto  $\beta$ -sekretaze sudjeluje  $\alpha$ -sekretaza, a u tom putu ne nastaje  $A\beta$  već peptid-p3 koji nema sklonost nakupljanja i stvaranja plakova (9,11,17). Nakupljanjem hidrofobnog  $A\beta$  peptida rezultira formiranjem netopivih plakova pri čemu se pokreće niz događaja koje dovode do smrti neuronskih stanica uzrokujući bolest (18). Smrt neurona nastaje nizom mehanizama koji uključuju ekscitotoksičnost, poremećaja na razini sinapse, oksidativni stres i mitohondrijsku disfunkciju (11). Presenilin, zajedno s nikastrinom, proteinom PEN-2 i APLP2, čini dio kompleksa  $\gamma$ -sekretaze (9,17). Čini se da mutacije u PSEN1 ili PSEN2 pogoduju ukupnoj proizvodnji  $A\beta$  (9).

Bitnu ulogu u patogenezi AB-i ima i tau protein. Glavna uloga tau proteina je kao citoskeletnog proteina, koji u interakciji s tubulinom pomaže u sastavljanju i stabilizaciji mikrotubula (9,11,17). U AB-i tau postaje hiperfosforiliran i nakuplja se kako bi se formirao upareni spiralni filament (eng. *paired helical filament* – PHF) tau, glavna komponenta neurofibrilarnih snopića unutar citoplazme neurona. Nakupljanje ovog promijenjenog proteina se pokazalo toksičnim u eksperimentalnim modelima (9,11). Neka istraživanja navode da toksične koncentracije  $A\beta$  pokreću promjene u tau-proteinu i stvaranju neurofibrilarnih snopića. Putevi koji povezuju  $A\beta$  i tau nisu još u potpunosti shvaćeni (19).

U bolesnika s AB-i poremećena je funkcija mitohondrija. Prisutne su promjene u morfologiji mitohondrija, njihovom broju i transportu, smanjena je aktivnost citokromne oksidaze, prisutan je deficit metaboličkih proteina, promijenjen je potencijal mitohondrijske membrane i povećan oksidativni stres. Neuroni su uvelike ovisni o mitohondrijima te se mitohondriji nakupljaju na sinapsama, mjestima s velikim energetske potrebama. Kod bolesnika, visoke razine reaktivnih vrsta kisika (ROS) na sinapsama zajedno s nedostatkom antioksidansa,

dovode do oksidativnog stresa. Uz to, mozak je izgrađen od velike razine kolesterola koji je jako osjetljiv na oksidativni stres. Dakle, visoki energetske zahtjevi mozga i njegova visoka koncentracija lipida prirodno ga izlažu povećanom riziku od oksidativnog oštećenja. Hipoteza mitohondrijske kaskade predlaže da genetski i okolišni čimbenici određuju stopu propadanja mitohondrija, što zauzvrat određuje stopu starenja i posljedično razvoj AB-i (11).

Postoji nekoliko drugih važnih i potencijalno preklapajućih puteva koji su vjerojatno uključeni u patogenezu bolesti poput poremećaja u metabolizmu glukoze, upala, disfunkcija autofagijskog-lizosomskog puta, kolinergijska hipoteza, djelovanja inzulina itd. (9,11).

### **3.5. Neuropatologija**

Prilikom post-mortem obdukcije mozak ne pokazuje očite promjene koje bi se mogli smatrati dijagnostičkim. Sve promjene koje se nađu smatraju se potpuno nespecifičnima. Uzorci mozga pokazuju skroman stupanj cerebralne kortikalne atrofije, primarno ali ne isključivo uključujući frontotemporalni asocijacijski korteks. Atrofija uglavnom ne zahvaća primarna motorička, osjetna i vidna područja. Kod starijih osoba nije moguće na temelju težine mozga i debljine moždane kore odrediti da li ta osoba ima ili nema AB. Razlog tomu je što su te vrijednosti slične u starijih osoba s normalnom kognitivnom funkcijom i bolesnika s AB-i. Međutim, kada se ispituju slučajevi AB-i koji imaju presenilni početak (prije 65. godine), usporedbe težine mozga i stupnja cerebralne kortikalne atrofije s onima kontrolne skupine iste dobi obično ukazuju očitu razliku. Progresijom bolesti i gubitkom moždanog tkiva dolazi do simetrične dilatacije lateralnih komora (lat. *hydrocephalus ex vacuo*). Samo pregledom lateralnih komora u starijih osoba uznapredovale dobi, ne može se razlikovati normalni nalaz od bolesnika s AB-i (20). Međutim, nalaz tipično simetričnog obrasca kortikalne atrofije dominantno zahvaćajući medijalni temporalni režanj, pritom ne zahvaćajući primarni motorni, senzorni i vizualni korteks, s nalazom proširenih temporalnih rogova lateralne komore snažno sugerira na postojanje AB-i kao uzrok demencije kod takvog bolesnika (21).

U histološke neuropatološke promjene spadaju ekstracelularni depoziti A $\beta$  peptida, neuritični plakovi i neurofibrilarni snopići. Neuropatološke promjene su rangirane na blage, umjerene i teške na temelju tri parametra: distribuciji A $\beta$  plakova, stadiju distribucije neurofibrilarnih snopića i gustoći neuronskog plaka (9). Patologija počinje u hipokampusu i entorhinalnom korteksu (području u alokorteksu smješteno u medijalnom temporalnom režnju) potom se šireći kroz fronto-temporalni korteks. Nadalje dopire do striatuma i talamusa, obično uz poštedu malog mozga (11). Plakovi su sferične mikroskopske lezije koje imaju jezgru od izvanstraničnog A $\beta$ -peptida okruženu proširenim završecima aksona. Povećane razine A $\beta$ 42 dovode do nakupljanja amiloida koji je toksičan te dovodi do oštećenja neurona (1).

Neurofibrilarni snopići su fibrilarne intracitoplazmatske strukture u neuronima formirane od proteina zvanog tau. Kako u AB-i, zbog agregacije izvanstaničnog A $\beta$ , dolazi do hiperfosforilacije tau i stvaranja tau agregata, tau agregati tvore uparene spiralne fragmente tzv. neurofibrilarne snopiće promjera približno 20 nm (1,11). Postoji sustav stupnjevanja razvijen od strane Braak i Braak, temeljen na topografskom stupnjevanju neurofibrilarnih snopića u šest stadija (1). Stadijima po Braaku obično se koristi kao način definiranja progresije bolesti prema tau patologiji. Ugrubo se tih šest stadija može podijeliti u tri: entorhinalni, limbični i izo-/neo-kortikalni stadij. U stadijima I-II pojavljuju se snopići u trans-entorhinaloj regiji. Kod stadija I promijene su lokalizirane samo na entorhinalnu regiju i njezin korteks, a u stadiju II zahvaća regiju CA1 hipokampusa. U stadijima III-IV snopići su se proširili na limbički sustav i počinju se pojavljivati u neokorteksu/izokorteksu. Kod stadija III zahvaćen je subikulum hipokampalne formacije, a kod stadija IV uz to su zahvaćeni amigdala, talamus i klastrum. U stadiju V-VI patologija je prisutna u cijelom neokorteksu/izokorteksu. Stadij V podrazumijeva zahvaćenost asocijativnih područja, a u stadiju VI patologija relativno zahvaća i primarna osjetna, motorička i vidna područja (11,21). Pojava A $\beta$  plakova i neurofibrilarnih snopića prethodi kliničkim simptomima što sugerira da

pojavi prvih simptoma prethode godine patoloških promjena u mozgu (11). Uz ove neuropatološke promjene, moguće je zapaziti i druge promjene. Jedne od tih promjena uključuje cerebralnu amiloidnu angiopatiju koja je česta kod postojanja A $\beta$  naslaga u parenhimu. Do njegovog taloženja dolazi oko meningealnih i cerebralnih krvnih žila i sive tvari. Depoziti u sivoj tvari su multifokalni te se spajaju u strukture nazvane plakovi.

Amiloidna angiopatija uzrokuje granulovakuolarnu degeneraciju hipokampalnih piramidalnih stanica (1,9). Hipokampalna skleroza kod AB-i definirana je gubitkom piramidalnih stanica i gliozom u hipokampalnoj formaciji koja nije proporcionalna neuropatološkim promjenama AB-i. Inkluzije abnormalnih nakupina alfa-sinukleina, poznati kao Lewyjevih tjelešca (eng. *Lewy bodies*), uobičajena kod umjerenih do teških neuropatoloških promjena u AB-i.

Prisutnost Lewyjevih tjelešaca u AB-i često ukazuje na opsežne depozite u amigdalama. Kod bolesnika s AB-i česte su vaskularne ozljede mozga, najčešće uzrokovane oligemijom, hipoksemijom ili ishemijom (9). Opažano je da dolazi do gubitka neurona u nucleus basalis Meynert-i što uzrokuje nisku razinu acetilkolina (1).

### **3.6. Klinička slika**

Početak bolesti je podmukao i može se samo neprecizno datirati (4). Uglavnom se bolest javlja iza 65-te godine života, a o EOAD-u govorimo kada se simptomi jave prije 65-godine (22). Postoje tzv. '5A Alzheimer'a' što podrazumijeva prisutnost pet simptoma poput: amnezije, afazije, apraksije, agnozije i abnormalnog izvršnog/egzekutivnog funkcioniranja. Amnezija je poremećaj pamćenja (4). Rani deficit pamćenja kod AB-i najpreciznije se opisuje kao anterogradna dugotrajna epizodna amnezija. Nedostaci pamćenja razvijaju se podmuklo i sporo napreduju tijekom vremena. Deklarativno epizodno pamćenje (sjećanje na događaje koji su se dogodili u određeno vrijeme i na određenom mjestu) obično je duboko oštećeno (4,22). Unutar epizodnog pamćenja, postoji razlika između neposrednog prisjećanja (npr. ponavljanje telefonskog broja), pamćenja nedavnih događaja (prizivanje materijala koji je

napustio svijest) i sjećanja na udaljenije događaje (udaljena memorija). Pamćenje nedavnih događaja, za koje su zaslužni hipokampus, entorhinalni korteks i srodne strukture u medijalnom temporalnom režnju, izrazito su oštećeni u ranoj fazi bolesti. Neposredna memorija i udaljena memorija pošteđeni su u ranom tijeku bolesti. Poremećaj pamćenja polako napreduje, tijekom vremena dovodeći do poremećaja semantičkog pamćenja i neposrednog prisjećanja. Semantičko pamćenje dolazi iz neokortikalne temporalne regije mozga, osobito iz prednjeg temporalnog režnja. Nasuprot tome, subkortikalni sustavi koji podupiru proceduralno pamćenje i motoričko učenje, relativno su pošteđeni do prilično kasne faze bolesti (22). Izvršno funkcioniranje je funkcija frontalnog režnja mozga. Abnormalno izvršno funkcioniranje se pojavljuje rano u tijeku bolesti, a može varirati od suptilnog do izraženog (4,22). Dolazi do poremećaja najkompleksnijih radnji kognitivnog sustava kao što su donošenje odluka, planiranje i inhibicije. Sposobnost argumentiranja, logičkog zaključivanja i apstraktnog razmišljanja je narušena (4). Rasuđivanje je narušeno pa pacijent možda nije ni svjestan svoje bolesti (anozognozija). Gubitak uvida u sebe povećava se napredovanjem bolesti i može biti povezan s poremećajima u ponašanju. Bolesnici s relativno očuvanim uvidom imaju veću vjerojatnost razvoja depresije, a oni s oslabljenim uvidom vjerojatno će biti uznemireni, dezinhibirani te će pokazivati psihotične značajke. Nedostatak uvida utječe i na sigurnost jer pacijenti mogu pokušati izvršiti zadatke koje više nisu sposobni učinkovito obavljati (npr. vožnja) (4,22). Vizuo-prostorni poremećaji su relativno često prisutni rano u tijeku bolesti, a deficit govora manifestira se tek kasnije (22). Afazija, poteškoće u pronalaženju riječi, je jedan od 5A simptoma. U ranijoj fazi sintaksa doima uredno, ali pomnom analizom mogu se zamijetiti nedovršene rečenice, neprikladna upotreba vremena i druge manje pogreške. Kako bolest napreduje, receptivne poteškoće postaju očigledne te u završnim stadijima bolesti govor postaje sve više poremećen s perseveracijama, eholalijom i smanjenom tečnošću govora (4). Apraksija podrazumijeva poteškoće prilikom

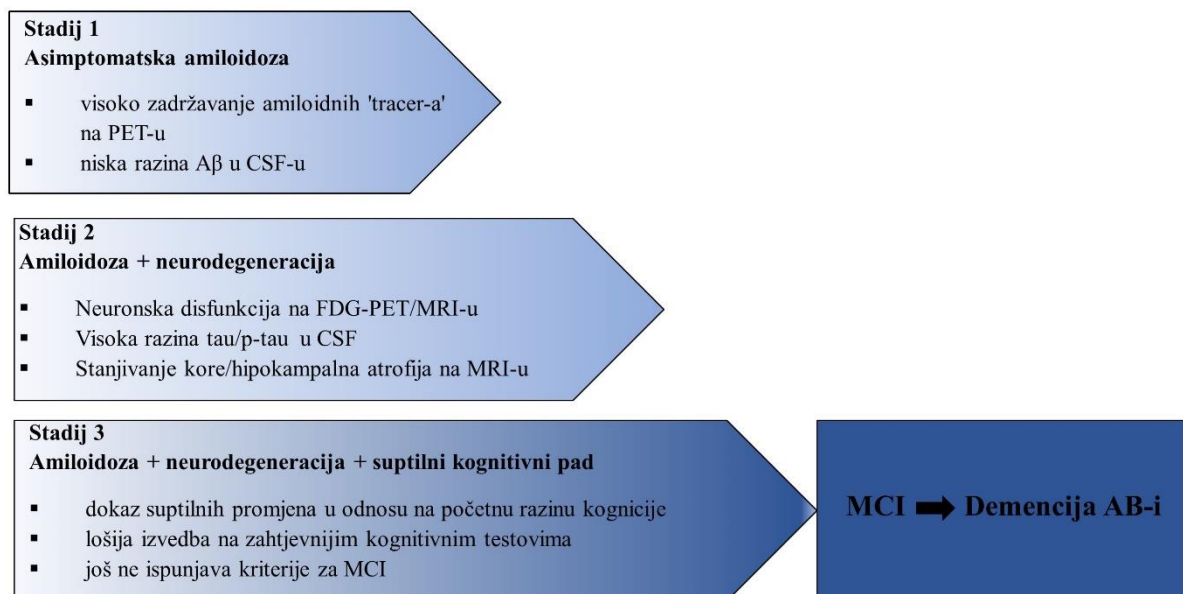
izvođenja ranije naučenih motoričkih zadataka koji nisu uzrokovani primarnim motoričkim nedostacima. Uglavnom se pojavljuje kasnije u tijeku bolesti. Prvo dolazi do poremećaja složenih motoričkih aktivnosti, potom s odijevanjem, korištenjem pribora za jelo i brige za vlastitu higijenu rezultirajući sve lošijom brigom o sebi (4,22). Agnozija podrazumijeva gubitak sposobnosti raspoznavanja/prepoznavanja objekta koristeći pri tome više osjetila. Ona je česta u AB-i, osobito prozopagnozija, tj. nemogućnost prepoznavanja poznatih lica. Kada pacijent ne prepozna vlastiti odraz u zrcalu to je poznato kao "znak zrcala", uzrokovan autoprozopagnozijom, tj. nemogućnošću prepoznavanja vlastitog lica (4). Neuropsihijatrijski simptomi su česti. Oni mogu započeti relativno suptilnim simptomima poput apatije, socijalne odvojenosti i razdražljivosti. Problem u zbrinjavanju bolesnika predstavlja pojava poremećaja ponašanja poput agitacije, agresije, lutanja i psihoze (uključuje halucinacije, deluzije i sindrom pogrešne identifikacije). Bolesnici često imaju problema sa spavanjem. U ranom stadiju bolesti neurološki pregled je uredan, osim kognitivnog pregleda. U kasnom stadiju bolesti mogu se uočiti piramidni i ekstrapiramidni motorički znakovi, mioklonus i napadaji. Ako su ovi klinički znakovi vidljivi u ranom do srednjem stadiju, treba razmotriti alternativne dijagnoze. Primitivni refleksi i inkontinencija su kasne značajke AB-i (22).

AB je heterogeni poremećaj s varijabilnim kliničkim i patološkim fenotipovima (10).

### **3.6.1. Pretklinički stadij**

Pretklinički stadij AB-i karakteriziran je postojanjem molekularne patologije AB-i u mozgu, ali bez kliničke manifestacije bolesti (1,4,22-23). Bolesnici su asimptomatski i kognitivno uredni. Ono obuhvaća dvije skupine: asimptomatske bolesnike s rizikom od razvoja AB-i i presimptomatske bolesnike. Asimptomatske bolesnike s rizikom od razvoja AB-i podrazumijeva kognitivno normalne osobe s dokazanom molekularnom patologijom AB-na temelju laboratorijskih i slikovnih biomarkera. S otkrićem amiloid-PET (pozitronske emisijske tomografije) može se vizualizirati fibrilarni amiloid. Kod asimptomatskih bolesnika

nađena je snižena razina A $\beta$ 42 i povećana razina tau i p-tau (eng. *phospho-tau*) u cerebrospinalnoj tekućini (eng. *cerebrospinal fluid* -CSF). Na MRI-u (eng. *magnetic resonance imaging*) je moguće vidjeti smanjene debljine entorhinalnog korteksa i atrofiju hipokampusa. Trenutno nije poznato je li progresija do simptomatske AB-i neizbježna u takvih osoba. Presimptomatska AB se odnosi bolesnike koji nemaju simptome bolesti, ali su nositelji autosomno-dominantnih mutacija s potpunom penetracijom. Simptomi AB-i gotovo će se sigurno razviti kod ovih osoba tijekom njihovog života. Predložena je podjela predkliničke slike AB-i na tri stadija (1, 22-23).



Slika 1: Podjela pretkliničke AB-i na 3 stadija. Neki pojedinci neće napredovati dalje od stadija 1 ili 2. Oni u stadiju 3 imaju veću vjerojatnost progresije bolesti u MCI (eng. *mild cognitive impairment*-blago kognitivno oštećenje) ili AB (22).

Pretklinički stadij definiran je prisutnošću biomarkera bolesti i preporučeno je koristiti ga samo u istraživanjima. Na dijagnostičkoj ili kliničkoj razini svaka (klinički asimptomatska osoba) treba biti opisana kao "rizična za AB" ili kao osoba s "asimptomatskom amiloidopatijom" te ne smije biti definirana kao osoba s pretkliničkom AB-i (22-23).



### **3.6.2. Blago kognitivno oštećenje zbog Alzheimerove bolesti**

MCI kliničko je stanje između normalne kognicije i demencije. Odnosi se na kognitivno oštećenje koje ne ispunjava kriterije za demenciju, ali je veće od očekivanog s obzirom na dob (24). Predstavlja simptomatsku fazu bolesti te ne smije biti zamijenjen s pretkliničkim (asimptomatskim) stadijem (23). Stopa progresije do demencije iznosi od približno 10 do 15% godišnje. Kriteriji za dijagnozu su: sumnja u poremećaj kognicije koju je prijavio pacijent ili primijetio kliničar, objektivni dokaz oštećenja u jednoj ili više kognitivnih domena koji se ne mogu povezati s dobi ili obrazovanjem, očuvanom samostalnosti u funkcionalnim sposobnostima i oštećenja ne ispunjavaju kriterije za demenciju. Može pojaviti kao prodrom nekoliko neurodegenerativnih i ne-neurodegenerativnih stanja. Iz tog razloga koristi se naziv 'MCI zbog AB' kada bolesnici s MCI imaju pozitivne biomarkeri na AB. MCI zbog AB-i naziva se i prodormalna AB (1,22,24).

#### **3.6.2.1. Blaga demencija Alzheimerove bolesti**

Bitna karakteristika ranog stadija bolesti je deficit učenja novih stvari. Prvi simptomi bolesti često su zanemareni i prepisani normalnom procesu starenju. Bolesnici u ranoj fazi pokazuju blage znakove demencije. Dolazi do promjena u njihovom razmišljanju i ponašanju te bolesnici postaju manje aktivni, gube motivaciju i interes za hobije. Pokazuju promjene raspoloženja uključujući depresiju i tjeskobu, povremeno reagiraju ljutito i agresivno (4,10).

#### **3.6.2.2. Umjerena demencija Alzheimerove bolesti**

U drugom stadiju bolesti, srednjem stadiju, dolazi do progresije poremećaja pamćenja, mišljenja, orijentacije i ponašanja. Napredovanjem bolesti, ograničenja u svakodnevnom životu su sve veća i bolesnicima je potrebna sve veća pomoć u svakodnevnim aktivnostima. Promjene u ponašanju su sve izraženije, dolazi do poremećaja spavanja i pojavljuju se halucinacije i deluzije (4,10).

### **3.6.2.3. Teška demencija Alzheimerove bolesti**

Kasni stadij bolesti je terminalni stadij gdje je bolesnik potpuno ovisan o drugome. Smetnje pamćenja su vrlo ozbiljne, a fizička strana bolesti postaje očiglednija. Bolesnici imaju problema razumjeti što se događa oko njih; potrebna im je pomoć prilikom jela i imaju poteškoća s gutanjem; mogu razviti inkontinenciju; pokretljivost je otežana ili nemoguća te su bolesnici često vezani za invalidska kolica ili krevet. Promjene u ponašanju mogu eskalirati te neki pacijenti postaju agresivni i agitirani (4,10).

### **3.7. Dijagnoza i biomarkeri**

Trenutne metode postavljanja dijagnoze bolesti temelje se na neuropsihijatrijskim i neurološkim testovima, neuro-slikovnim analizama i isključivanjem drugih oblika demencije (17). Važno je razumjeti da postavljanje točne vrste demencije možda neće biti u potpunosti moguće, unatoč izvrsnoj anamnezi, kliničkom pregledu i provedenim testiranjima (1,4). Zbog toga postoji potreba za pronalaskom novih dijagnostičkih metoda koje bi omogućile nedvojbenu dijagnozu bolesti u najranijim stadijima i pravovremenu primjenu terapije. Trenutna se aktivno istražuju biomarkeri koji bi nedvojbeno upućivali na AB. Biomarkeri omogućuju ranu detekciju u stadijima kada klinički simptomi nisu prisutni ili su tek blago izraženi. Prve patološke promjene pojavljuju se 20-30 godina prije nastupa prvih simptoma, a njihovo rano otkrivanje omogućilo bi prevenciju i/ili adekvatnu primjenu terapije što bi usporilo progresiju bolesti. Smatra se da će se razvojem tehnologija rana dijagnoza AB-i temeljit na kombinaciji neuro-slikovnih pretraga, proteinskih i/ili lipidnih biomarkera iz plazme, CSF i urina (17).

#### **3.7.1. Anamneza i fizikalni pregled**

Dobra anamneza i fizikalni pregled ključ su dobre dijagnoze. Izuzetno je bitna i heteroanamneza, tj. uzimanje podataka od obitelji ili njegovatelja jer često bolesnici nemaju uvid u vlastitu bolest. Od vitalne je važnosti opisati početak i rane simptome kako bi se

isključili drugi uzroci demencija (1,4,19). Bolest ima podmucao tijekom i uzrokuje poremećaj u svakodnevnom funkcioniranju (22). Iz tog razloga bitno je procijeniti funkcionalnu sposobnost bolesnika u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Jedno od definirajućih obilježja MCI-a, koje ga razlikuje od blage demencije, su nepromijenjene svakodnevne aktivnosti, poput oblačenja, kupanja, hranjenja itd. Postoji Upitnik funkcionalnih aktivnosti kojim se može nadopuniti procjena. Točan pad teško je odrediti bez objektivne strukturirane procjene (1,4). Potreban je kompletan fizički pregled s detaljnim neurološkim pregledom i ispitivanjem mentalnog statusa kako bi se procijenio stadij bolesti i isključila druga stanja (1,4,22). Ispitivanje mentalnog statusa važan je alat za procjenu kognitivnih funkcija i ponašanja (25). Njime se treba procijeniti koncentraciju, pažnju, pamćenje, govor, vizualno-prostorno funkcioniranje, praksiju i izvršno funkcioniranje (1,4). Kliničari koriste standardizirane skale procjene mentalnog statusa (22). Odabir odgovarajuće skale diktiran je kliničkom situacijom. Liječnici primarne prakse uglavnom koriste kraće ljestvice koje se mogu brzo primijeniti i lako interpretirati, dok se u specijalnim klinikama koriste opsežnije ljestvice. Jedna od skala s kratkim vremenom procjene, u trajanju do pet minuta, je Mini-Cog skala (25). Mini—Cog je kratki test probira na kognitivna oštećenja starijih odraslih osoba, a traje svega tri minute. Sastoji se od dva dijela. U prvom dijelu se traži prisjećanje tri stvari koje je doktor prije toga nabrojio. U drugom dijelu se traži crtanje sata (4). Abnormalnim nalazom se smatra kada se bolesnici ne mogu prisjetiti niti jedne od tri riječi ili ako se prisjete samo jedne ili dvije riječi i imaju abnormalan crtež sata. Abnormalni rezultati kratkih procjena trebali bi se potvrditi i razraditi daljnjom obradom. Ljestvice za kojih je potrebno umjereno vrijeme procjene, od 5 do 15 minuta, su MMSE (eng. *Mini-Mental State Examination*), MoCA (eng. *The Montreal Cognitive Assessment*) i i RUDAS (eng. *The Rowland Universal Dementia Assessment Scale*) (4,25). MMSE je izvorno napravljen kako bi se identificirala kognitivna oštećenja među bolničkim psihijatrijskim bolesnicima, ali se kasnije počeo koristiti za identifikaciju bolesnika

s demencijom u izvanbolničkim uvjetima. Ova ljestvica najprikladnija je za identifikaciju bolesnika blage do umjerene demencije (25). Također, ova ljestvica ima vrlo ograničeno sposobnost razlikovanja između MCI od zdravih pojedinaca (4). Valjda naglasiti da se ovom ljestvicom ne procjenjuje izravno izvršno funkcioniranje bolesnika. Maksimalni broj bodova koji se može dobiti je 30, a rezultat od  $\leq 23$  se smatra abnormalnim (25). MoCA je naširoko korišten test probira koji uključuje širi raspon kognitivnih domena, ponajprije izvršno funkcioniranje. MoCA može otkriti suptilnije kognitivne nedostatke, poput MCI. Maksimalan broj bodova je 30. U izvornoj publikaciji abnormalni nalaz se smatra vrijednost od  $\leq 25/30$  bodova (22,25). Naknadne verzije dodale su da granična vrijednost kod bolesnika s formalnim obrazovanjem u trajanju od  $\leq 12$  godina iznosi  $\leq 24/30$  bodova, ali u široj populaciji granična vrijednost za kognitivna oštećenja se ipak preporučuje da iznosi  $\leq 22/30$  bodova pri čemu se smanjuje učestalost lažno pozitivnih rezultata (25). RUDAS se koristi u zemljama gdje su pismenost i obrazovanje niski. Ukupno ima 30 bodova, a granična vrijednost mu iznosi  $\leq 22$  bodova (4). Ljestvice za kojih je potrebna dulja procjene, u trajanju  $> 15$  minuta, su CERAD-NP (eng. *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychological Battery*) i ACE (eng. *Addenbrooke's Cognitive Examination*) (4,25). CERAD-NP razvijen je specifično za identifikaciju kognitivnih oštećenja u blagom obliku AB-i i za mjerenje longitudinalne progresije. Sastoji se od nekoliko sub-testova i procjena traje od 20 do 30 minuta, a možda i duže kod pacijenata s težim oštećenjem. Ukupni zbroj bodova iznosi 100, a granične vrijednosti variraju ovisno o dobi, spolu i obrazovanju. Veća dubina i širina CERAD-NP ljestvice omogućuje razlikovanje pacijenta s AB-i različite težine i precizniju procjenu progresije bolesti. Za razliku od CERAD-NP, koji je posebno razvijen za procjenu AB-i, ACE je dizajniran za otkrivanje prisutnosti kognitivnog oštećenja kod niza sindroma demencije. Postoje nekoliko verzija ACE skale (ACE, ACE-R i ACE-III), a najnovija je iz 2013.godine ACE-III. Vrijeme procjene iznosi od 15 do 20 minuta. Maksimalni broj bodova je 100, a

granična vrijednost za ACE-R i ACE-III je <88 (maksimalna osjetljivost) ili <82 (maksimalna specifičnost). Prednost ACE, ACE-R i ACE-III je njihova sposobnost razlikovanja AB-i od FTD-e (25). Dijagnoza demencije se ne može postaviti samo na temelju niske ocjene na jednim od ovih testova; najvažniji dio dijagnoze ipak je detaljna anamneza (22).

### 3.7.2. Slikovne pretrage

Većina nacionalnih smjernica sugerira da su strukturne neuroslikovne pretrage rutinski dio kliničke procjene bolesti. Kompjuterizirana tomografija (CT) mozga pokazuje cerebralnu atrofiju i proširenje treće moždane komore. MRI je preferirana slikovna metoda za ranu dijagnozu zbog svoje veće osjetljivosti i sposobnosti razlikovanja podtipova demencije (1,4). Detektira strukturalne i funkcionalne promjene u mozgu (26). Nove kvantitativne tehnike poput volumetrijskog MRI, trodimenzionalnog mapiranja hipokampusa i mjerenje kortikalne debljine obećavajući su dijagnostički markeri (19). Volumetrijski MRI se koristi za precizno mjerenje volumetrijskih promjena u mozgu. Najkarakterističniji žarišni nalaz kod AB je smanjen volumen hipokampusa ili atrofija medijalnog temporalnog režnja (1,4,22). Razlike u atrofiji medijalnog temporalnog režnja kod AB-i i kod drugih demencije koje nisu povezane s AB-i jedva su zamjetne te su razlike na slikama premalene za dijagnostičke svrhe (19). Isto tako, atrofija hipokampusa je dio normalnog procesa starenja pa taj nalaz nije dovoljno specifičan da bi se postavila točna dijagnoza AB-i (1,4,19,22). Funkcionalne tehnike snimanja mozga kao što su PET, fMRI i SPECT (jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija) mogu biti od koristi u ranom otkrivanju i praćenju kliničkog tijeka bolesti (1,4). U PET-u se kao 'radiotracer' koristi 18-F fluorodeoksiglucoza (FDG-PET) s poluživotom od oko 110 minuta (1,4,22). PET omogućuje *in vivo* procjenu moždanog metabolizma. Hipometabolizam glukoze u bilateralnim temporalno-parijentalnoj regiji i u posterioranom cingulatnom korteksu je najčešće opisivani dijagnostički kriterij AB-i na PET-u (1,4,19,22). Postoji tzv. PiB-PET. PiB (eng. *The Pittsburgh compound B*) je specifični ligand A $\beta$  te kada se

koristi kao 'tracer' u PET-u omogućuje in vivo analizu cerebralnog opterećenja A $\beta$ -om i A $\beta$  distribuciju (27). Radioizotopske pretrage koje mjere područja hipoperfuzije uz pomoć SPECT-a dostupne su u većini bolnica (1,4,19,22). Razvoj amilod-PET slikovne metode omogućilo je detektiranje histoloških karakteristike AB-i, poput A $\beta$ -plakova i neurofibrilarnih snopiće (1,4). Tau-PET slikovne metode, koje imaju potencijal kao markeri tauopatije AB-i, trenutačno su još u razvoju (22).

### **3.7.3. Laboratorijske pretrage**

#### **3.7.3.1. Krv i plazma**

Rutinski laboratorijski testovi ne pokazuju specifične abnormalnosti. Obično se provjerava kompletna krvna slika, kompletan metabolički panel, tiroidni stimulirajući hormon (TSH) i vitamin B 12 (1). Biomarkeri plazme su obećavajući, ali trenutno nemaju veću ulogu u kliničkoj praksi (22). U serumu bolesnika s AB-i su pronađene povećane razine alfa-2-makroglobulina, komplementa faktora H i alfa-1-anti kimotripsina (17). Pokušaji mjerenja A $\beta$  podtipova u krvi dali su nedosljedne rezultat, (19,28) iako su novija istraživanja navela da se mjerenje A $\beta$ <sub>42</sub>/A $\beta$ <sub>40</sub> u plazmi pomoću testa imunoprecipitacije i tekućinske kromatografije-masene spektrometrije pokazalo obećavajućim. Snižene razine APOE i APOE  $\epsilon$ 4 u plazmi smatraju se da imaju prediktivnu vrijednost za AB. Mjerenja p-tau181 i p-tau217 u plazmi pokazala su snažnu korelaciju s mjerama p-tau u likvoru i korelaciju s promjenama na amiloidnom- i tau-PET-u (22). Nedavna studija pokazala je povećanje razine neurofilamenta lakog lanca (NFL) u plazmi bolesnika s AB-i. Važan dio saznanja je da povećane razine NFL-a u plazmi (ili CSF-u) nisu karakteristika specifična samo za AB. Povećane razine tog proteina nalaze se u mnogim drugim neurodegenerativnim bolestima (28). Klusterin je povezan s neurodegenerativnim procesima i smatra se biomarkerom apoptoze, a povećan je u krvi bolesnika s AB-i (29).

### 3.7.3.2. Cerebrospinalna tekućina

CSF je najbolji odraz patoloških procesa u mozgu zato jer postoji stalni kontakt između mozga i CSF. Glavni nedostatak uzimanja likvora za dijagnozu je invazivna metoda - lumbalna punkcija (17). CSF-u oboljelog karakteriziran je nalazom sniženog A $\beta$ 42, povećanog ukupnog tau (t-tau) i p-tau. Oni su trenutno najpouzdaniji biomarkeri u ranom otkrivanju AB-i (1,17,19,22,26). Ispitivanja likvora su pokazala da se ukupna količina peptida A $\beta$  ne razlikuje između bolesnika i zdravih pojedinaca, dok je A $\beta$ 42 značajno snižen kod oboljelih. To nastaje zbog nakupljanja A $\beta$ 42 u mozgu što smanjuje njegovu difuziju u likvor. Tau se nalazi unutar stanica, a u likvoru se nađe kada kao posljedica lize neurona difundira u likvor. Studija je dokazala kako se omjer p-tau/A $\beta$ 42 u likvoru može koristiti za razlikovanje oboljelih od zdravih pojedinaca, a osim toga omogućuje razlikovanje bolesnika s AB-i od bolesnika s drugim oblicima demencije (17). Jedna važna komponenta patoloških i patofizioloških promjena AB-i je sinaptička disfunkcija. Iz tog razloga počeli su se tražiti sinaptički biomarkeri poput sinaptotagmina-1, rab3a, SNAP-25 i neurogranina. Studije su pokazale povećane razine neurogranina i presinaptičkih proteina SNAP-25 i SYT1 u likvoru bolesnika s AB-i (28). Pacijenti s AB-i imaju visoke koncentracije NFL-a u likvoru, koji je marker oštećenja neurona (29). Osim navedenih proteinskih biomarkera, zanimljivi su i lipidni. Moždani lipidi važne su molekule jer imaju različite biološke i fiziološke uloge u provođenju impulsa i staničnoj signalizaciji (26). U mozgu bolesnika oboljelog od AB-i se događaju specifične lipidne promjene. Studije su pokazale da je ukupna razina fosfolipida i sulfatida smanjena u odnosu na zdrave osobe, dok je razina ceramida i kolesterola povećana. Smatra se da je to posljedica de-regulacije metabolizma sfingolipida u mozgu oboljelih (17,26). Drugi potencijalni kandidati za biomarkere su markeri upale i oksidativnog stresa (19).

#### **3.7.4. Genetičko testiranje**

Genetička testiranja se uglavnom ne preporučuju za dijagnozu AB-i. Ponekad može biti korisno testirati obitelji s rijetkom oblikom EOAD-a (1,4,22). Mogu se raditi genetska testiranja na APOE, APP, PSEN1 i PSEN2 mutacije. Testiranja se ne bi trebala provoditi kod asimptomatskih članova obitelji i bez odgovarajućeg genetičkog savjetovanja (22).

#### **3.7.5. Kriteriji za dijagnozu**

NIA-AA (eng. *National Institute of aging and the Alzheimer's Association*) kriteriji za demenciju AB-i, posljednje izmijenjeni 2011. godine, zahtijevaju prisutnost demencije i sljedeće karakteristike: smetnje u funkcioniranju na poslu ili svakodnevnim aktivnostima; pad u odnosu na prijašnju razinu funkcioniranja; bolest se ne može se objasniti delirijem ili psihijatrijskim poremećajem; kognitivno oštećenje je utvrđeno uzimanjem anamneze ili heteroanamneze te objektivnim ispitivanjem kognitivnog statusa ili neurospihološkim testiranjem. Kognitivni poremećaj uključuje najmanje dvije od sljedećih domena: oštećenu sposobnost stjecanja i prisjećanja novih informacija; poremećeno zaključivanje, rješavanje složenih zadataka i loša prosudba; poremećaj vizualno-prostornog snalaženja; Poremećaj govora i promjene u ponašanju. Ostali ključni kriteriji uključuju podmucao početak bolesti, pogoršanje bolesti s vremenom i jedno od sljedećih kognitivnih deficita: amnestičku prezentacija (poteškoće u učenju i prisjećanju nedavno naučenih informacija) ili neamnestičku prezentacija (poremećaj govora s poteškoćama u prolaženju riječi, vizuospacijalni poremećaj, poremećaj egzekutivnih radnji s izraženim oštećenjem rasuđivanja, prosuđivanja i/ili rješavanja zadataka). Potrebno je isključiti druga stanja koja bi imala utjecaj na kogniciju poput cerebrovaskularne bolesti, Lewy body demencije, FTD-e itd. (22).

Kriteriji Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (DSM-V) revidirani su 2013. godine. DSM-V kriteriji demencije AB-i su dokazan značajan kognitivni poremećaj (učenje i pamćenje, jezik, izvršne funkcije, složenu pažnju, perceptivno-motoričku i socijalnu



kogniciju); poremećaj mora biti stečen i javlja se značajan pad u odnosu s prijašnjom razinom funkcioniranja; Deficit kognicije utječe na neovisnost u obavljanju svakodnevnih aktivnosti; Nastale smetnje su podmklog i progresivnog tijeka; i smetnje se ne mogu objasniti drugim psihijatrijskim poremećajem. Novo u kriterijima je priznavanje rezultata genetskog testiranja, kao potpore dijagnozi vjerojatne AD (22).

### **3.8. Liječenje**

#### **3.8.1. Dosadašnje metode farmakološkog liječenja**

##### **3.8.1.1. Inhibitori kolinestrase**

Bolesnici s AB-i imaju smanjenu količinu kolin-acetiltransferaze u mozgu što dovodi do smanjene sinteze acetilkolina i poremećaja kortikalne kolinergičke funkcije. Inhibitori kolinesteraze povećavaju kolinergički prijenos i povećavaju razinu acetilkolina koji je bitan za međustaničnu komunikaciju, učenje, pamćenje i kogniciju (1,30). U ovoj kategoriji odobrena su tri lijeka za liječenje AB-i, a to su donepezil, rivastigmin i galantamin (1,4,26,30).

Donepezil je odobren u Europi 1997. godine kao prvi dostupan lijek za blagu do umjerenu AB (4). Donepezil i galantamin su brzi reverzibilni inhibitori acetilkolinesteraze, dok je

Rivastigmin spori reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze. Donepezilu se obično daje prednost zbog jednostavnijeg načina doziranja jer se daje jednom dnevno u obliku tablete. Galantamin je dostupan kao tableta koja se daje dva put dnevno ili kao kapsula s produženim oslobađanjem koja se daje jednom dnevno. Rivastigmin je dostupan u oralnoj i transdermalnoj formulaciji (1,4). Inhibitori kolinestrase pružaju skromnu simptomatsku korist u bolesnika s AB-i. U bolesnika s blagom do umjerenom demencijom dovode do samo malog poboljšanje kognicije, neuropsihijatrijskih simptoma i aktivnosti svakodnevnog života. Čini se da su njihovi učinci slični za bolesnike s težom demencijom. Postaje upitno hoće li ti lijekovi značajno poboljšati dugoročne ishode. Nema uvjerljivih dokaza da su inhibitori kolinesteraze neuroprotektivni ili da imaju sposobnost promijeniti tijek bolesti. Dodatni

dokazi upućuju na to da odgovor na inhibitore kolinestrase može biti prilično varijabilan, pri čemu čak 30 do 50% pacijenata ne pokazuje vidljivu korist, dok manji dio (do 20%) može pokazati odgovor veći od očekivanog (30). Ne postoji način da se utvrdi tko će, a tko neće, odgovoriti na takvo liječenje pa se preporučuje probno liječenje u trajanju 3-6 mjeseci (4). Kod pacijenata kod kojih njihova primjena nema koristi ili se pojave nuspojave, terapija bi se trebala prekinuti (30). Najčešće nuspojave su gastrointestinalne poput mučnine, povraćanja i proljeva. Poremećaji spavanja su češće zabilježeni kod primjene donepezila. Zbog povećanog vagalnog tonusa, može doći do bradikardije, poremećaja srčanog provođenja i sinkope. Ti lijekovi su kontraindicirani kod bolesnika s teškim poremećajem srčanog provođenja (1).

### **3.8.1.2. Memantin**

Memantin je antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora te usporava intracelularno nakupljanje kalcija (1,4,30). Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter u kortikalnim i hipokampalnim neuronima (30). Jedan od receptora aktiviran glutamatom je NMDA receptor, koji je uključen u učenje i pamćenje. Pretjerana stimulacija NMDA receptora može biti izazvana ishemijom i dovesti do ekscitotoksičnosti (4,30). Provedena ispitivanja na memantinu pokazuju da ima umjerenu korist kod bolesnika s umjerenom do teškom AB-i, a malo koristi kod bolesnika s blagim oblikom AB-i (30). U bolesnika s uznapredovalom AB-i predlaže se upotreba memantina u kombinaciji s inhibitorom kolinestrase (1,4, 30). Kod tih bolesnika kombinirana terapija dovodi do skromnih poboljšanja kognicije i općih ishoda. Čini se da memantin nema značajnijih nuspojava (30). Vrtoglavica je najčešća prijavljivan nuspojava. Primijetilo se da upotreba tog lijeka povećava agitaciju i deluziona ponašanja kod nekih bolesnika. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s tricikličkim antidepresivima zbog njihovog antikolinergičkog djelovanja (1,30).

### **3.8.1.3. Farmakološko liječenje neuropsihijatrijskih simptoma**

Neuropsihijatrijski simptomi kod AB-i iznimno su česti i nerijetko više zabrinjavajući od kognitivnih simptoma. Ovi simptomi uključuju agitaciju, agresiju, deluzije, halucinacije, paranoju, lutanje, depresiju, apatiju, dezinhibiciju i poremećaje spavanja. Kod bolesnika s demencijom treba biti oprezan u propisivanju lijekova pošto mnogi lijekovi kod njih mogu imati štetan utjecaj. Treba se izbjegavati propisivanje benzodiazepina, tricikličkih antidepresiva, antikolinergika, antihistamina i hipnotika/sedativa. Najčešće korišteni antidepresivi su iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, poput citaloprama, sertralina i fluoksetina. Od antipsihotika najčešće se koriste kvetiapin, klozapin, olanzapin, risperidon, pimavanserin, haloperidol i kloropromazin. Antiepileptički lijekovi koji se koriste su karbamazepin, valproat, gabapentin i lamotigin. U liječenju apatije najčešće se koristi kombinacija metilfenidata s antidepresivima (citaloprama) (31). Farmakoterapija nema veliku ulogu u liječenju poremećaja spavanja kod bolesnika s AB-i. Sustavi pregled iz 2020.-e godine podupirao je primjenu melatonina, trazodona, ramelteona i antagonista receptora oreksina (lemboreksant i suvoreksant). Skupina stručnjaka zaključila je da ne postoje sustavni dokazi o učinkovitosti antihistaminika, antidepresiva, antikonvulziva ili antipsihotika u liječenju nesаницe kod bolesnika s demencijom (32).

### **3.8.2. Suvremene metode farmakološkog liječenja**

#### **3.8.2.1. A $\beta$ imunoterapija**

A $\beta$  imunoterapija aktivno ili pasivno smanjuje opterećenje A $\beta$  (33). Ovaj oblik liječenja je trenutno najviše obećavajući (34). Aktivno anti-A $\beta$  cjepivo AN1792 prvo je testirano na ljudima, ali je ispitivanje prekinuto jer se meningoencefalitis razvio u 6% imuniziranih bolesnika. Nadalje, četiri aktivna anti-A cjepiva druge generacije (ACI-24, CAD106, UB-311 i ABVac40) dosegla su fazu II ispitivanja, ali niti jedno od njih nije pokazalo kliničku korist u liječenju AB-i. Aktivno se proučava i pasivni oblik imunizacije. Fazu III kliničkog ispitivanja

prošli su adukanumab lekanemabi gantenerumab. Gantenerumab do sada nije pokazao kliničku korist kod bolesnika s MCI i onih s blagim oblikom AB-i (33,34). Lekanemab je u siječnju 2023. godine odobren od strane Američke agencija za hranu i lijekove (eng. *The Food and Drug Administration* – FDA) za liječenje MCI blagog oblika AB-i (35).

Adukanumab je rekombinantno monoklonsko protutijelo usmjereno protiv A $\beta$ . Adukanumab se veže se za topivi A $\beta$  i potiče njegovo uklanjanje iz mozga kroz krvotok (4,30,34). U listopadu 2019. godine, farmaceutska tvrtka Biogen objavila je da je anti-amiloidno protutijelo adukanumab pokazalo skromnu, ali značajnu učinkovitost u kliničkom ispitivanju faze III (4). FDA je u lipnju 2021. godine odobrila adukanumab za liječenje blage AB-a (30,33-34). Odobrenje ovog lijeka bilo je kontroverzno jer je znanstveno savjetodavno vijeće FDA-e prethodno preporučilo da se adukanumab ne odobri zbog manjka jasnih dokaza njegove kliničke učinkovitosti (30,34). Adukanumab je prva nova terapija za AB od 2003. godine te stoga postoji veliko uzbuđenje u zajednici, ali potrebna su daljina ispitivanja tog lijeka. Trenutačno postoji neizvjesnost oko toga imaju li bolesnici s AB kliničku korist od adukanumaba (30). Smanjenje A $\beta$  može se detektirati već šest mjeseci nakon terapije, ali je učinak na kliničku sliku vidljiv tek nakon godinu dana. Pretpostavlja se da takva odgoda nastaje zbog polaganog oporavka neuronalne funkcije (34). Upotreba ovog lijeka trebala bi biti ograničena na one bolesnike za koje je dokazano da su amiloid pozitivni (PET-om ili lumbalnom punkcijom). Adukanumab se ne smije nuditi kod bolesnika s visokim rizikom za krvarenje u mozgu, bolesnicima s nestabilnim zdravstvenim stanjima, s nestabilnim psihijatrijskim stanjima ili pacijentima koji su trudni ili doje. Slikovne abnormalnosti povezane s amiloidom (eng. *Amyloid-related imaging abnormalities* – ARIA) prijavljene su u približno 40% bolesnika liječenih najvećom dozom tijekom kliničkog ispitivanja. ARIA se može pojaviti bilo kada tijekom liječenja, ali je najčešći unutar prvih osam doza i/ili kada dolazi do eskalacije doze. ARIA se može pojaviti u obliku edema i/ili mikrohemoragije. Zbog

toga, MRI mozga bi se trebao učiniti za sve simptome koji ukazuju na ARIA-u (npr. glavobolja, smetenost, žarišni neurološki znakovi). Bolesnici s APOE  $\epsilon 4$  imaju veći rizik nuspojava pa se kod njih treba razmotriti provjera statusa alela APOE prije početka liječenja (30). Adukanumab se primjenjuje intravenskom infuzijom svaka četiri tjedna. Početna doza iznosi 1 mg/kg, a doza se polako titrira do maksimalne preporučene doze od 10 mg/kg nakon šeste infuzije. Prije početka liječenja potreban je MRI nalaz star manje od godinu dana, a dodatni MRI su potrebni kako liječenje napreduje (nakon 7. i 12. infuzije) (30,34). Nema jasnih smjernica u vezi s trajanjem liječenja adukanumabom (30).

### **3.8.2.2. Ostali oblici anti- A $\beta$ liječenja**

Osim A $\beta$  imunoterapije, razvijaju se i drugi oblici liječenja poput inhibitora sekretaza i inhibitora A $\beta$  agregacije. Njihova primjena u AB-i se tek istražuje (33,34).

Inhibitori sekretaze ciljaju na aktivnosti  $\beta$ - i  $\gamma$ -sekretaze, enzima bitnih za proizvodnju A $\beta$ .

Iako su inhibitori  $\beta$ -sekretaz, poput atabecestat, lanabecestat, verubecestat, umibecestat i elenbecestat došli do II ili III faze kliničkog ispitivanja, ona su zaustavljena zbog nepovoljnih učinaka i znatnih nuspojava. Klinička ispitivanja inhibitora  $\gamma$ -sekretaze, poput semagacestat, avagacestat i tarenflurbil, bila su prekinuta jer je pokazano da dovode do kognitivnog pogoršanja (33,34).

Inhibitori A $\beta$  agregacije vežu se za A $\beta$  peptide čime se onemogućava njihovo međusobno povezivanje i tvorba netopljivih polimera (33, 34). Upotreba skilo-inozitola i tramiprosata na bolesnicima oboljelim od AB-i nije se pokazala učinkovita (34). Jedna od strategija je upotreba kelatora metala (33). Kod AB-i razina metalnih iona u mozgu, uglavnom bakra, željeza i cinka, povećava se gotovo tri puta u odnosu na normalu. Interakcija metala s A $\beta$  dovodi do stvaranja ROS-a kao i abnormalne homeostaze metalnih iona koja je povezana s patogeneom AB-i. Ometanje interakcije između A $\beta$  i metala predstavlja prepreku

oligomerizaciji A $\beta$  što obnavljaju homeostazu metalnih iona te tako smanjuju neurotoksičnost (26, 33). Deferoksamin i deferipron glavni su kelatori metala za željezo (26). Kliokinol, kelator cinka i bakra, pokazao je bolje rezultate u liječenju neurodegenerativnih bolesti. Kliokinol se nije pokazao učinkovitim u skupini bolesnika od MCI do umjerene AB-i, ali se pokazao učinkovitim kod bolesnika s teškim oblikom AB-i (26,33).

### **3.8.2.3. Anti-tau liječenje**

Lijekovi koji djeluju na tau-patologiju su u aktivnom procesu istraživanja. Najviše se proučavani modifikatori fosfataze, inhibitori tau agregacije, stabilizatori mikrotubula, inhibitori kinaze i tau imunoterapija. Modifikatori fosfataza smanjuju fosforilaciju aktiviranjem fosfataze, kao što je protein fosfataza 2A. Jedan od tih aktivatora je natrijev selenat, ali nema još dokaza da je učinkovit u liječenju AB-i. Od inhibitori tau agregacije proučavani su metilensko modriilo, metiltionin klorid i kurkumin, ali svi su imali podvojene rezultate istraživanja. Stabilizatori mikrotubula epotilon D, davunetid i abeotaksan istraživani su za primjenu u terapiji AB-i. Kliničko ispitivanje epotilona D je prekinuto zbog štetnih učinaka tog lijeka, a kod liječenja abeotaksanom su zabilježene ozbiljne nuspojava anafikatoidne reakcije, dok davunetid pokazuje obećavajuće rezultate (33,34).

Inhibitori kinaze ograničavaju hiperfosforilaciju tau proteina. Stupanj fosforilacije povezan je s aktivnošću proteinskih kinaza CDK5 i GSK3. Inhibitori CDK5, roskovitin i flavopiridol, poručavani su za upotrebu u terapiji AB-i. Tideglusib, inhibitor GSK3, također se proučavao kao moguća terapija AB-i (33,34). Unatoč obećavajućim rezultatima na životinjskim modelima, klinička ispitivanja inhibitora kinaze su prekinuta zbog nedovoljne učinkovitosti. Znanstvenici smatraju kako zbog složene patogeneze bolesti nije dovoljno inhibirati samo jednu kinazu, nego je potrebno djelovati na više molekula u unutarstaničnoj signalizaciji (34).

Anti-tau imunoterapija uključuje aktivni i pasivni oblik imunizacije. Dva aktivna anti-tau cjepiva su dosegla klinička ispitivanja (AADvac1 i ACI-35) i oba su pokazala obećavajuće rezultate. Pasivna imunizacija proučava se na humanim IgG4 monoklonskim antitijelima (gosuranemab, tilavonemab i semorinemab) i humanom IgG1 monoklonskom antitijelu (zagotenemab). Gosuranemab, tilavonemab i zagotenemab nisu postigla značajan učinak pa su njihova istraživanja obustavljena. Daljnje istraživanje semorinemaba se nastavlja (33-34).

#### **3.8.2.4. Protuupalni lijekovi**

Patofiziološke studije su pokazale da upala igra bitnu ulogu u patogenezi AB-i. Međutim, klinička ispitivanja protuupalnih lijekova, uključujući naproksen, hidroksiklorokin, diklofenak, rofekoksib i aspirin, nisu otkrila dobrobit ovih sredstava u usporavanju kognitivnog pada bolesnika s AB-i (30,34). Ispitivanja provedena na sargramostimu pokazala su da on modificira klinički tijek bolesti i povoljno djeluje na kognitivnu funkciju, a ispitanici koji su primali taj lijek imali su 70% bolje rezultate MMSE-a. Sargramostim je rekombinanti faktor stimulacije kolonija granulocita i monocita, tj. on djeluje kao modulator prirodnog imunskog sustava (34).

Natrijev oligomanat, oligosaharid izoliran iz morskih algi, suzbija disbiozu crijevne mikrobiote, regulira upalu, smanjuje A $\beta$  agregaciju i tau hiperfosforilaciji. Klinička istraživanja u trećoj fazi dokazala su pozitivno djelovanje na kogniciju. Natrijev oligomanat odobren je u studenom 2019. u Kini za liječenje blage do umjerene AB-i (33,34).

#### **3.8.2.5. Antidijabetici**

Diabetes i AB imaju neke zajedničke patogene mehanizme, kao što su poremećaj signalizacije inzulina, oksidativni stres, disfunkcija mitohondrija, poremećena homeostaza energije, metabolički sindrom i neuroinflamacija (33,34,36). Nađeno je da inzulin modulira odlaganje A $\beta$  agregata. Iz tog razloga se upotreba inzulina i antidijabetika razmatra u terapiji

AB-i (34). Istraživanja primjene nazalnog inzulina pokazala su da je njegova primjena poboljšava dnevnu funkcionalnost bolesnika s AB-i. Provedena su istraživanja oralnih antidijabetika u bolesnika s AB-i. Glipizid, iz skupine sulfonilureja, dovodi do poboljšanja verbalnog učenja, ali ne djeluje na rizik od razvoja AB-i. Ispitivanja pioglitazona, iz skupine tiazolidindiona, su prekinuta zbog nedovoljne učinkovitosti tog lijeka na kogniciju. Liraglutid, agonist inkretinskih receptora, se pokazao da smanjuje kognitivno opadanje, ali bez promjena u amiloidnim plakovima. Rezultati kliničkih ispitivanja metformina u liječenju AB-i su limitirana, a treba uzeti i u obzir mogućnost nastanka deficita vitamina B12 (kao nuspojava liječenja metforminom) što može pogoršati kognitivno oštećenje (33,34,36).

#### **3.8.2.6. Antiepileptici**

Levetiracetam je antikonvulziv i modulator je sinaptičkog vezikularnog proteina 2A. Primjena levetiracetama u bolesnika s AB-i koji imaju napadaje pokazala je poboljšanje u kognitivnom funkcioniranju. Nije utvrđeno točan razlog toga, tj. dali je to posljedica smanjenog broja napadaja ili izravnog učinka lijeka na kogniciju (33,34).

#### **3.8.2.7. Dodaci prehrani**

Suplementacija vitaminima B, posebno onima koji su uključeni u metabolizam homocisteina, proučavana je kod pacijenata s AB-i u nadi da bi mogli pokazati učinkovitost u sprječavanju ili usporavanju napredovanja AB-i. 18-mjesečno randomizirano ispitivanje suplementacije visokim dozama vitamina B-kompleksa (folat, B6, B12) u 340 pacijenata s blagim do umjerenom AB-i nije pronašlo koristan učinak na kogniciju (30).

Vitamin E (alfa-tokoferol) proučavan je u terapiji AB-u zbog svojih antioksidativnih svojstava, a rezultati randomiziranih ispitivanja su mješoviti. Dostupni podaci sugeriraju da vitamin E u dozi od 2000 internacionalnih jedinica dnevno daje skromnu korist u odgađanju funkcionalnog napredovanja kod pacijenata s blagim do umjerenim AB-om i bez mjerljivog



učinka na kognitivnu izvedbu. Ipak, u pomanjkanju drugih terapijskih opcija, smatra se da je upotreba vitamina E razumna intervencija kod pacijenata s blagom do umjerenom AB-i. Vitamin E ima izvrstan profil sigurnosti i podnošljivosti. Prednosti upotrebe vitamina E vjerojatno su skromne, međutim, mogle bi se povećati kombiniranom terapijom s memantinom. Vitamin E se ne preporučuje za rutinsku prevenciju AB-i (30).

Opservacijske studije sugeriraju da postoji moguća povezanost između unosa ribe i omega-3-masnih kiselina s nižim rizikom od razvoja demencije (30). Omega 3 višestruko nezasićene masne kiseline uključuju tri podtipa:  $\alpha$ -linolensku kiselinu (ALA), eikozapentaensku kiselinu (EPA) i dokozaheksaensku kiselinu (DHA). Nedavni sustavni pregled i studija meta-analize sugeriraju da samo kombinirani dodaci DHA i EPA poboljšavaju određene aspekte kognitivnih sposobnosti kod pacijenata s AB-i (33). Međutim, nema dosljednih dokaza koji podupiru terapijsku učinkovitost omega-3 masnih kiselina u liječenju AB-i (30,33).

Souvenaid je medicinski prehrambeni proizvod za oralnu konzumaciju formuliran da zadovolji prehrambene potrebe kod Alzheimerove bolesti. Sastoji se od nekoliko sastojaka za koje se pretpostavlja da su korisni prekursori i kofaktori za formiranje neuronskih membrana, a konzumacija suvenira trebala bi povećati njihovu koncentraciju. Trenutačno nema dokaza da je Souvenaid koristan u liječenju simptoma demencije uzrokovan AB-i (4,37).

Sastav crijevne mikrobiote utječe na komunikaciju crijeva – mozak i funkciju mozga sintetiziranjem različitih neurotransmitera i neuromodulatora (33). Provedene su različite studije na životinjama i na ljudima kako bi se identificirali učinci probiotika i prebiotika na AB. Probiotici pospješuju rast crijevnih mikroba uz pomoć prebiotika koji osiguravaju pogodno okruženje i hranjive tvari za njihov rast. *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. paracasei*) i *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium lactis* i *Bifidobacterium bifidum*) dvije su glavne klase crijevnih mikroba koje se naširoko

proučavaju. Dobiveni su rezultati koji su pokazali aktivaciju imunološkog sustava. Potrebna su daljnja istraživanja u ovom području (26).

Sustavni pregled o korištenju ginko bilobe za kognitivno oštećenje i demenciju zaključio je da ginko biloba, iako je siguran, ima nedosljedne i neuvjerljive dokaze o dobrobiti. Nije bilo naknadnih studija koje bi promijenile ovaj zaključak. Upotreba ginka se ne zagovara zbog upitne učinkovitosti i nedostatka regulacije, uključujući varijabilnost u doziranju i sadržaju biljnih ekstrakata (30).

Huperzine A je prirodni inhibitor kolinestrase dobiven iz kineske biljke. Studije su pokazale da može imati neke korisne učinke kod bolesnika s AB-i. Međutim, nalaze ovih studija treba tumačiti s oprezom zbog preliminarne prirode studija (4,38).

### **3.8.3. Ostale suvremene metode liječenja**

#### **3.8.3.1. Genska terapija**

Genske terapije djeluje na izvor same bolesti, najčešće greška u DNA/genu/proteinu, s ciljem da poprave i omoguće stanicama da riješe problem. Nakon otkrivanja različitih gena uključenih u Alzheimerovu patologiju, otvaraju se golemi putevi za gensku terapiju, koja uključuje umetanje novog genetskog materijala u žive stanice pomoću virusa (26).

#### **3.8.3.2. Mozgovna stimulacija**

##### **3.8.3.2.1. Duboka mozgovna stimulacija**

Duboka mozgovna stimulacija (DBS) je invazivna neurokirurška tehnika stimulacije mozga. Kirurg ugrađuje elektrode u ciljanu regiju mozga i potiče električnu stimulaciju. Električnu stimulaciju osigurava implantabilni pulsni generator (33,39). DBS je tehnologija neuralne regulacije koja direktno mijenja moždanu aktivnost u kontroliranim uvjetima i ispravlja abnormalne električne krugove u mozgu. U dostupnim istraživanjima na animalnim modelima i ljudima, upotreba DBS pokazala se učinkovitom u liječenju AB-i. Preferirana mjesta

stimulacije su nucleus basalis of Meynert, forniks i entorhinalni korteks. Trenutačno nema kliničkih studija na ljudima kojima je mjesto stimulacije entorhinalni korteks, a samo životinjske studije podržavaju njega kao metu DBS-a. Parametri koje se koriste u ispitivanjima na bolesnicima su frekvencija stimulacije (130/20 Hz), trajanje stimulacije (dugotrajno), bilateralnu stimulaciju, širinu pulsa (90-150  $\mu$ s) i voltažu stimulacije (3,0-3,5 V). DBS ima široke izgleda za primjenu u liječenju AB-i, ali je njegovo istraživanje još je u povojima. Ograničenja primjene ove metode je činjenica da je većina današnjih objavljenih studija provedena na malim uzorcima bolesnika, a neki bolesnici uključeni u studije istodobno su koristili lijekove poput acetilkolinesteraze što može imati utjecaja na rezultate (39).

#### **3.8.3.2.2. Stimulacija N.vagusa**

Stimulacija živca vagusa dijeli se na invazivne i neinvazivne metode. Kod invazive stimulacije elektroda se postavlja na lijevi n.vagusa. Električnu stimulaciju generira ugrađeni pulsni generator (33,40). Godine 2002. mala pilot studija u trajanju od 6 mjeseci istraživala je upotrebu invazivne stimulacije na pacijentima s AB-i. Nakon 3 mjeseca liječenja, procijenjeno je da je 90% bolesnika pokazalo poboljšanje u izvedbi MMSE testa. Nakon 6 mjeseci liječenja, stopa odgovora je održana na 70% u bolesnika s AB-I. Isti su istraživači regrutirali još pacijenata s AB-i i pratili ih 12 mjeseci. Nakon 12-mjesečnog liječenja invazivnom stimulacijom, procjenjuje se da je 70% pacijenata pokazalo stabilizirane ili poboljšane kognitivne sposobnosti. Prijenosni neinvazivni uređaj omogućuje električnu stimulaciju transkutano na uhu ili vratu i neizravno stimulira ramus auricularis n. vagi (33). Invazivni uređaji obično su klinički učinkovitiji i zahtijevaju rjeđe posjete liječniku, ali neinvazivni uređaji se smatraju prikladnijima za klinička ispitivanja budući da izbjegavaju troškove i komplikacije povezane s kirurškom implantacijom. Dostupni eksperimentalni i klinički dokazi upućuju na to da stimulacija n.vagusa može stimulirati više mehanizama AB-i s potencijalom modificiranja putanje bolesti (40).

### **3.8.3.2.3. Ostale metode stimulacije mozga**

Metode stimulacije mozga koje pokazuju obećavajuće rezultate u liječenju AB-i su transkranijska magnetna stimulacija i transkranijska električna stimulacija. U tijeku su klinička ispitivanja tih tehnika liječenja (33).

### **3.8.4. Kognitivno-bihevioralne terapije**

Tehnike koje se koriste za kognitivnu aktivaciju su kognitivna stimulacija, kognitivni trening i kognitivna rehabilitacija. Kognitivni trening sastoji se od ponovljenog vježbanja određene kognitivne funkcije uz korištenje standardiziranih zadataka. Kognitivna stimulacija je nespecifičan pristup s nizom različitih aktivnosti s naglaskom na socijalnu interakciju. Koriste se različiti načini pristupa: primjena podsjetnika o informacijama poput danu / vremenu / lokaciji i raspravljanje o prošlim iskustvima uz pomoć fotografija, kućanskih predmeta, glazbenih snimaka itd. Kognitivna rehabilitacija je specifičan pristup za bolesnike s poremećajem kognitivnih svojstava i ograničenim aktivnostima svakodnevnog života (41-42). Bihevioralna terapija može pomoći u poremećajima ponašanja koje razvija bolesnik (43). Najbolje uspjehe pokazuje višekomponentni program liječenja koji uključuje i pacijenta i njegovatelja, idealno tijekom više sesija (26). Bolesnike oboljele od AB-i potrebno je smjestiti u poznato okruženje gdje se osjećaju sigurnim. Alternativne terapije uključuju: masaže, aromaterapija, terapija glazbom i plesom, terapija svjetlom, multi-senzorna terapija, terapija uz pomoć životinja itd. (43).

## **4. Rasprava**

AB je progresivna neurodegenerativna bolest te je najčešći tip demencije (1). Prvi opisani slučaj te bolesti zabilježen je početkom prošlog stoljeća, 1901. godine (3). Starenjem populacije i sve većim udjelom starijeg stanovništva, učestalost demencija će rasti (2).

Ne postoji mnogo odobrenih terapijskih opcija za liječenje AB-i. Gledajući stopu neuspjeha u potrazi za lijekom koji bi izliječio bolest, istraživači istovremeno razvijaju sredstva koja pružaju simptomatsko olakšanje (26). Dosadašnje metode farmakološkog liječenja uključuju primjenu inhibitora kolinestrase i memantina. Od inhibitora kolinestrase za primjenu u liječenju AB-i koriste se donepezil, rivastigmin i galantamin. Donepezil je odobren u Europi 1997. godine kao prvi dostupan lijek za blagu do umjerenu AB. Nažalost lijekovi ove skupine dovode samo do blagog simptomatskog olakšanja bolesti. Pri njihovom propisivanju, liječnici moraju biti na oprezu, jer su oni kontraindicirani kod bolesnika s teškim poremećajem srčanog provođenja (1,4,30). Memantin je inhibitor NMDA receptora, a najveću korist pokazuje pri liječenju bolesnika s umjerenom do teškom AB-i. Kod bolesnika s uznapređovalom bolesti se predlaže kombinirana terapija memantina i inhibitora kolinestrase. Memantin je relativno siguran lijek bez značajnijih nuspojava (1,4,30).

Neuropsihijatrijski simptomi kod AB-i iznimno su česti i nerijetko više zabrinjavajući od kognitivnih simptoma. U farmakološkom liječenju najčešća korištena grupa lijekova su antidepresivi, antipsihotici i antiepileptici. Farmakoterapija nema veliku udjel u liječenju nesanicne bolesnika s AB-i, a više učinkovitom se pokazala bihevioralna terapija (31-32).

Suvremene farmakološke metode liječenja se tek aktivno tragaju, ali istraživanja uglavnom nisu urodila plodom. Jedini novo odobreni lijekovi od FDA su aducanumab i i lekanemabi. Adukanumab je prva nova terapija za AB od 2003. godine, a odobren je u lipnju 2021. godine. Lekanemabi je najnovije odobren lijek za liječenje AB-i, a odobren je u siječnju 2023. godine. Oba lijeka su monoklonska protutijela i koriste se u liječenju blagog oblika AB-i. Aducanumab se ne smije nuditi kod bolesnika s visokim rizikom za krvarenje u mozgu, bolesnicima s nestabilnim zdravstvenim stanjima, s nestabilnim psihijatrijskim stanjima ili pacijentima koji su trudni ili doje. Bolesnici s APOE ε4 imaju veći rizik nuspojava pa se kod njih treba razmotriti provjera statusa alela APOE prije početka liječenja (30,34-35).

U nadi da pronađe lijek koji bi izliječio AB-i, znanstvenici proučavaju patofiziološke mehanizme bolesti tražeći molekule koje bi na njih djelovale. Iz tog razloga se istražuju lijekovi iz skupina inhibitora sekretaze, inhibitora A $\beta$  agregacije, modifikatora fosfataze, inhibitora tau agregacije, stabilizatora mikrotubula, inhibitora kinaze i tau imunoterapija. Također, u liječenju AB-i ispitivana je učinkovitost protuupalnih lijekova, antidiijabetika, antiepileptika i raznih dodataka prehrani. Razvojem suvremene medicine istražuje se upotreba genske terapije i mozgovne simulacije u liječenju bolesnika s AB-i. Niti jedan lijek ili tehnika nije pokazala zadovoljavajuću učinkovitost ili su rezultati bili ograničavajući pa su bila potrebna daljnja istraživanja (26, 33-38).

## **5. Zaključak**

U današnjem suvremenom dobu, gdje je tehnologija izrazito napredovala, još dalje nije u potpunosti razjašnjen mehanizam AB-i. Pošto sam mehanizam bolesti nije u potpunosti jasan, teško je pronaći lijek koji bi bio uistinu djelotvoran i doveo do izlječenja bolesti. Lijekovi koji se sada koriste u liječenju pružaju samo simptomatsko olakšanje bolesti. Do pronalaska novih lijekova jedini odobreni lijekovi za AB bili su inhibitori kolinestrase i memantin.

Adukanumab, odobren u lipnju 2021., predstavlja prvu novu terapiju za AB od 2003. godine.

Ubrzo nakon njega, u siječnju 2023., odobren je lekanemab.

AB je najčešći oblik demencije, a starenjem populacije broj oboljelih će sve više rasti. U nadi da se nađe lijek za tu bolest, započeta su mnoga istraživanja lijekova i drugih metoda liječenja AB-i. Iako lijeka još nema, brojna istraživanja su pokazala obećavajuće rezultate.

## 6. Sažetak

AB je progresivna neurodegenerativna bolest i najčešći tip demencije. Obuhvaća najmanje dvije trećine svih slučajeva demencija kod osoba u dobi od 65 godina i starijih. Ime je dobila po poznatom doktoru Alois Alzheimer-u koji je prvi opisao slučaj bolesti. Etiologija AB-i nije u potpunosti razjašnjena. Postoje brojni poznati stečeni, okolišni i genetski rizični faktori.

Bolest nastaje kao posljedica nakupljanja amiloida koji formiraju plakove i tau-proteina koji formiraju neurofibrilarne snopiće u mozgu. Amiloidna hipoteza ostaje dominantna hipoteza u patogenezi AB-i. U patogenezi bolesti bitnu ulogu ima i tau-protein, disfunkcija mitohondrija, poremećaj metabolizma glukoze, upala, disfunkcija autofagijskog-lizosomskog puta itd.

Početak bolesti je podmukao i može se samo neprecizno datirati. Razlikujemo pretklinički stadij; MCI zbog AB-i; blagu, umjerenu i tešku demenciju zbog AB-i. Pretklinički stadij podrazumijeva postojanje patoloških promjena u mozgu, ali bez kliničkih manifestacija AB-i i taj se pojam koristi samo u istraživanjima. Za dijagnozu AB bitna su detaljna anamneza, heteroanamneza, fizikalni pregled s ispitivanjem mentalnog statusa, laboratorijske i slikovne pretrage, a nekad se može indicirati i genetsko testiranje. Početni i najčešći simptom je epizodični gubitak kratkoročnog pamćenja. Oštećenje kratkoročnog pamćenja praćeno je poremećajem drugih kognitivnih domena. Kako bolest napreduje česti su neuropsihijatrijski simptomi. Prvi oblici farmakološkog liječenja podrazumijevali su upotrebu inhibitora kolinestrase i memantina, a neuropsihijatrijski simptomi liječeni su antidepresivima, antipsihoticima i antiepilepticima. Novi odobreni lijekovi su aducanumab i lekanemab. Razvoj novih suvremenih metoda liječenja AB-i je u tijeku.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, demencija,  $\beta$ -amiloid, tau protein, amiloidna hipoteza, APP, PSEN1, PSEN2

## 7. Summary

AD is a progressive neurodegenerative disease and the most common type of dementia. It accounts for at least two-thirds of all dementia cases in people aged 65 and older. It was named after the famous doctor Alois Alzheimer, who described the first case of the disease. The etiology of AD has not yet been fully known. There are numerous acquired, environmental and genetic risk factors. The disease occurs as a result of the accumulation of amyloid that forms plaques and tau-protein that forms neurofibrillary tangles in the brain. The amyloid hypothesis remains the dominant hypothesis in the pathogenesis of AD. Tau protein, mitochondrial dysfunction, glucose metabolism disorder, inflammation, dysfunction of the autophagy-lysosomal pathway, etc., play an important role in the pathogenesis of the disease. The onset of the disease is insidious and can only be dated imprecisely. We distinguish the preclinical stadium; MCI due to AD; mild, moderate and severe dementia due to AD. The preclinical stage implies the existence of pathological changes in the brain, but without clinical manifestations of AD and this term is used only in research. For the diagnosis of AD, a detailed anamnesis, heteroanamnesis, physical examination with mental status examination, laboratory testing, neuroimaging and sometimes genetic testing is essential. The initial and most common symptom is episodic short-term memory loss. Impairment of short-term memory is accompanied by disruption of other cognitive domains. As the disease progresses, neuropsychiatric symptoms are common. The first forms of pharmacological treatment included the use of cholinesterase inhibitors and memantine, and neuropsychiatric symptoms were treated with antidepressants, antipsychotics and antiepileptics. The new approved drugs are aducanumab and lecanemab. The development of new methods for AD treatment are ongoing.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia,  $\beta$ -amyloid, tau protein, amyloid hypothesis, APP, PSEN1, PSEN2



## 8. Literatura

1. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, et al. Alzheimer Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [citirano 16.5.2023]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
2. Cao Q, Tan CC, Xu W et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Alzheimers Disease [Internet]. ožujak 2020. [citirano: 16.5.2023.]. 2020;73(3):1157-1166. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31884487/>
3. Yang HD, Kim DH, Lee SB, Young LD. History of Alzheimer's Disease. Dement Neurocogn Disord [Internet]. prosinac 2016. [citirano 16.5.2023.]; 2016, 15(4):115-121. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6428020/>
4. Jha, A. and Mukhopadhaya, K. Alzheimer's disease: Diagnosis and treatment guide. 1. izd. Švicarska: Springer Cham; Rujan 2021.
5. Alzheimerova bolest. [Internet] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [zadnja izmjena 4.9. 2017; citirano 16.5.2023.]; dostupno na: <https://www.hzjz.hr/>
6. Dementia. [Internet] World Health Organization; 15.3.2023. [citirano 16.5.2023.]; dostupno na: <https://www.who.int/>
7. GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology. [Internet] Studeni 2018. [citirano: 16.5.2023]; 2019,18(1): 88-106. Dostupno na: <https://www.thelancet.com/journals/laneur/home>
8. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Public Health. [Internet] 6.1.2022. [citirano: 15.5.2023.]; 2022; 7(2): 105-125. Dostupno na: <https://www.thelancet.com/journals/lanpub/home>

9. Keene CD, Montine TM. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; kolovoz 2022. [citirano 20.5.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/search>
10. Gilman, S. Jellinger, K.A, editors. Neurobiology of disease. 1. izd. Amsterdam: Elsevier, 2007. Poglavlje 6, Alzheimer's Disease; 69–82.
11. Huang X, editor. Alzheimer's Disease: Drug Discovery. [Internet] 1.izd. Brisbane (AU): Exon Publication; 2020. [citirano 20.5.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
12. Armstrong RA. Risk factors for Alzheimer's disease. Folia Neuropathol [Internet]. 2019. [citirano: 20.5.2023.]; 57(2): 87-105. Dostupno na: <https://www.termedia.pl/Risk-factors-for-Alzheimer-s-disease,20,36928,0,1.html>
13. Kaye, R. Infectious etiology and amyloidosis in Alzheimer's disease: The puzzle continues. Journal of Biological Chemistry [Internet]. [citirano: 22.5.2023.]; 2021;297(2), Dostupno na: <https://www.jbc.org/>
14. Woods J.J., Skelding K.A., Martin K.L et. al. Assessment of evidence for or against contributions of Chlamydia pneumoniae infections to Alzheimer's disease etiology, Brain, Behavior, and Immunity [Internet]. kolovoz 2019. [citirano: 22.5.2023.]; 2020; 83:22-32. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/journal/brain-behavior-and-immunity>
15. Shcherbatykh I. Carpenter DO. The Role of Metals in the Etiology of Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease [Internet]. svibanj 2007. [citirano 22.5.2023.]; 2007; 11(2):191-205. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17522444/>
16. Sherva R, Kowall N.W. Genetics of Alzheimer disease. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; svibanj 2022. [citirano 23.5.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/search>

17. Malnar M, Košiček M, Hećimović S. Alzheimerova bolest: od molekularnog mehanizma do rane dijagnoze. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2009 [citirano 23.5.2023.];45(3):234-243. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/43664>
18. Singh S.K, Srivastav S, Yadav A.K, Saripella S, Perry G. Overview of Alzheimer's Disease and Some Therapeutic Approaches Targeting A  $\beta$  by Using Several Synthetic and Herbal Compounds. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. [Internet] 2016. [citirano 23.5.2023.] 2016(2):1-22. Dostupno na: <https://www.researchgate.net/>
19. Ballard C, Gauthier S, Corbett A. et al. Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. [Internet] ožujak 2011. [citirano: 23.5.2023.]; 2011, 377(9770):1019-1031. Dostupno na: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/home>
20. Perl D.P. Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Mount Sinai Journal of Medicine*. [Internet] siječanj 2010. [citirano 25.5.2023.]; 2010, 77(1): 32-42. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/19317581/2010/77/1>
21. Serrano-Pozo A, Froscg M.P, Masliah E, Hyman T. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. [Internet] 2011. [citirano 25.5.2023.]; 2011;1:a006189. Dostupno na: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/>
22. Wolk D.A, Dickerson B.C. Clinical features and diagnosis of Alzheimer's disease. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; kolovoz 2021. [citirano 27.5.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/search>
23. Dubois B, Feldman H.H, Jacova C. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*. [Internet] kolovoz 2010. [citirano: 27.5.2023.] 2010; 9(11):1118–1127. Dostupno na: <https://www.thelancet.com/journals/laneur/home>
24. Petersen R.C. Mild cognitive impairment: Epidemiology, pathology, and clinical assessment. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA:

- UpToDate; prosinac 2020. [citirano 27.5.2023.] Dostupno na:  
<https://www.uptodate.com/contents/search>
25. Mendez M.F. Mental status scales to evaluate cognition. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; travanj 2023. [citirano 29.5.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/search>
26. Khan S, Barve K.H, Kumar M.S. Recent Advances in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. Curr Neuropharmacol. [Internet] studeni 2020. [citirano 1.6.2023.]; 2020; 18(11): 1106–1125. Dostupno na:  
<http://www.eurekaselect.com/issue/10149>
27. Lloret A, Esteve D, Lloret MA, et al. When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. International Journal of Molecular Sciences. [Internt] studeni 2019. [citirano: 1.6.2023.]; 2019; 20(22):5536. Dostupno na:  
<https://www.mdpi.com/journal/ijms>
28. Blenow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. Journal of Internal Medicine. [Internet] srpanj 2018. [citirano 1.6.2023.] 2018; 284(6):643-663. Dostupno na:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652796/2018/284/6>
29. Azkargorta M.A, Mendioroz-Iriarte M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. Neurología (English Edition). [Internet] studeni 2021.[citirano:1.6.2023.] 2021;36(9):704-710. Dostupno na: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-english-edition--495>
30. Press D, Buss S.S. Treatment of Alzheimer's disease. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; rujanj 2021. [citirano 1.6.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/search>

31. Press D. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; travanj 2022. [citirano 2.6.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/search>
32. Neikrug A.B, Ancoli-Israel S. Sleep-wake disturbances and sleep disorders in patients with dementia. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; veljača 2023. [citirano 2.6.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/search>
33. Yu TW, Lane HY, Lin CH. Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. International Journal of Molecular Sciences. [Internet] kolovoz 2021. [citirano: 3.6.2023.] 2021;22(15):8208. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/journal/ijms>
34. Perković R, Hrvoić L, Gudelj E, Jurić S, Tomić S. Nove terapije u liječenju Alzheimerove bolesti. Medicina Fluminensis [Internet]. 2023 [citirano 4.06.2023.];59(1):4-15. [https://doi.org/10.21860/medflum2023\\_292445](https://doi.org/10.21860/medflum2023_292445)
35. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. [Internet] Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; [ažurirano: 1.6.2023.] FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Disease Treatment. [citirano 4.6.2023.] Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment>
36. Michailidis M, Tata D.A, Moraitou D. et al. Antidiabetic Drugs in the Treatment of Alzheimer's Disease. International Journal of Molecular Sciences. [Internet] 2022; 23(9):4641. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/journal/ijms>
37. Burckhardt M, Watzke S, Wienke A, Langer G, Fink A. Souvenaid for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. [Internet] 2020;12(12). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8094446/>

38. Rakel D, Kogan M, Jeong H.S. Integrative Medicine. 4.izd. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press. 2018 Poglavlje 11, Alzheimer Disease: 95-107
39. Luo Y, Sun Y, Tian X. et al. Deep Brain Stimulation for Alzheimer's Disease: Stimulation Parameters and Potential Mechanisms of Action. *Frontiers in Aging Neuroscience*. [Internet] ožujak 2021. [citirano: 5.6.2023.] 2021;13(1). Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience>
40. Vargas-Caballero M, Warming H, Walker R, Holmes C, Cruickshank G, Patel B. Vagus Nerve Stimulation as a Potential Therapy in Early Alzheimer's Disease: A Review. *Frontiers in Human Neuroscience*. [Internet] travanj 2022. [citirao: 5.6.2023.] 2022;16(1). Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience>
41. Press D, Buss S.S. Management of the patient with dementia. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; veljača 2023. [citirano 6.6.2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/search>
42. Raggi A, Tasca D, Ferri R. A brief essay on non-pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences*. [Internet] travanj 2017. [citirano 6.6.2023.] 2017;28(6): 587-597. Dostupno: <https://www.degruyter.com/journal/key/revneuro/html>
43. Dementia.org.au. Non-pharmacological treatment options [Internet] Dementia Australia Ltd. [citirano 6.6.2023.] Dostupno na: <https://www.dementia.org.au/>

## **9. Životopis**

Matea Skorup rođena je u Rijeci 1.4.1998. Osnovnu glazbenu školu završava 2012. godine u Senju, a osnovnoškolsko obrazovanje završava u Osnovnoj školi Silivije Strahimira Kranjčevića u Senju 2013.-e godine. Nakon završene Opće gimnazije u Senju, 2017. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studiranja sudjelovala je na kongresima kao pasivni sudionik. U svoje slobodno vrijeme rekreativno se bavi sportom i drugim aktivnostima.