

Dijagnostički i prognostički markeri ranog otkrivanja demencija

Mrgan, Tomislava

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:671770>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-09-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislava Mrgan

**Dijagnostički i prognostički markeri ranog
otkrivanja demencija**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Marine Boban i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

AD- engl. *Alzheimer's disease*, , Alzheimerova bolest

aMCI- engl. *amnesic MCI*, amnestički MCI

ALS- amiotrofična lateralna skleroza

APP- engl. *amyloid precursor protein*, amiloid prekursor protein

A β 40- engl. *amyloid β 40*, amiloid β 40

A β 42- engl. *amyloid β 42*, amiloid β 42

C9orf27- engl. *chromosome 9 open reading frame 27*, kromosom 9, otvoreni okvir čitanja 27

CJD- engl. *Creutzfeldt-Jakob disease*, Creutzfeldt-Jakobova bolest

CRP- C-reaktivni protein

CSF- engl. *cerebrospinal fluid*, likvor

CT- engl. *computed tomography*, kompjuterizirana tomografija

DRP- engl. *dipeptide repeat protein*, dipeptidni ponavljajući protein

FDG-PET- engl. *fluorodeoxyglucose-positron emission tomography*, pozitronska emisijska tomografija s fluorodeoksiglukozom

FTD- engl. *frontotemporal dementia*, frontotemporalna demencija

IL-6- interleukin 6

LBD- engl. *Lewy body dementia*, demencija s Lewyjevim tjelešcima

LpPLA2- engl. *lipoprotein associated phospholipase A2*, fosfolipaza A2 udružena s lipoproteinom

MAPT- engl. *microtubule-associated protein tau*, tau protein vezan s mikrotubulima

MCI- engl. *mild cognitive impairment*, blagi kognitivni poremećaj

md-aMCI- engl. *multi-domain amnesic MCI*, amnestički MCI sa zahvaćanjem više kognitivnih domena

md-naMCI- engl. *multi-domain non-amnesic MCI*, neamnestički MCI sa zahvaćanjem više kognitivnih domena

miRNA- mikroRNA

MMSE- engl. *mini mental state examination*, mini mental status test

MR- magnetska rezonancija

MoCA- engl. *Montreal Cognitive Assessment*, Montrealska ljestvica kognitivne procjene

naMCI- engl. *non-amnesic MCI*, neamnestički MCI

NF-L- engl. *neurofilament light chain protein*, laki lanac neurofilament proteina

NFT- engl. *neurofibrillary tangles*, neurofibrilarni snopići

NIA-AA- engl. *the National Institute on Aging and Alzheimer's Association*, Američki nacionalni institut za starenje i Alzheimerovu bolest

Ng- neurogranin

P-tau- engl. *phosphorylated-tau*, fosforilirani-tau

PD- engl. *Parkinson disease*, Parkinsonova bolest

PDD- engl. *Parkinson disease dementia*, demencija u Parkinsonovoj bolesti

PET- pozitronska emisijska tomografija

PPA- engl. *primary progressive aphasia*, primarna progresivna afazija

RBD- engl. *REM behavior disorder*, REM smetnje spavanja

REM- engl. *rapid eye movements*, brzi pokreti očiju

SNAP-25- engl. *synaptosomal-associated protein 25*, sinaptosomno pridruženi protein 25

SPECT- engl. *single-photon emission computerized tomography*, jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija

SYT1- engl. *synaptotagmin-1*, sinaptotagmin-1

T-tau- engl. *total-tau*, ukupni-tau

TNF- α - engl. *tumor necrosis factor α* , faktor tumorske nekroze α

VCI- engl. *vascular cognitive impairment*, vaskularni kognitivni poremećaj

VILIP-1- engl. *visinin-like protein 1*, protein nalik na vizinin 1

bvFTD- engl. *behavioral variant of frontotemporal dementia*, bihevioralni oblik frontotemporalne demencije

nfvPPA- engl. *nonfluent variant primary progressive aphasia*, primarna progresivna afazija sa smanjenom fluentnošću

o- α -syn- engl. *oligomeric- α -syn*, oligomerni- α -syn

p- α -syn- engl. *phosphorylated- α -syn*, fosforilirani- α -syn

scVCI- engl. *subcortical vascular cognitive impairment*, subkortikalni vaskularni kognitivni poremećaj

SVD- engl. *small vessel disease*, bolest malih krvnih žila

svPPA- engl. *semantic variant primary progressive aphasia*, semantička varijanta primarne progresivne afazije

SYN- engl. *synuclein*, sinuklein

t- α -syn- engl. *total- α -syn*, ukupni- α -syn

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. BIOKEMIJSKI MARKERI U ALZHEIMEROVOJ BOLESTI.....	6
2.1. LIKVORSKI BIOMARKERI.....	7
2.1.1. Markeri A β patologije.....	8
2.1.2. Markeri tau patologije.....	10
2.1.3. Markeri sinaptičke disfunkcije.....	10
2.1.4. Markeri neuronalne ozljede.....	11
2.2. BIOMARKERI U PLAZMI.....	14
2.2.1. Markeri A β patologije.....	14
2.2.2. Markeri tau patologije.....	15
2.2.3. Ostali markeri u plazmi.....	16
2.3. OSTALI BIOMARKERI.....	18
2.4. NIA-AA KRITERIJI I ISTRAŽIVAČKE SMJERNICE ZA DIJAGNOZU ALZHEIMEROVE BOLESTI	19
3. BIOKEMIJSKI MARKERI U OSTALIM DEMENCIJAMA.....	21
3.1. FRONTOTEMPORALNA DEMENCIJA.....	21
3.2. DEMENCIJA S LEWYJEVIM TJELEŠCIMA I DEMENCIJA U PARKINSONOVOJ BOLESTI.....	22
3.3. VASKULARNI KOGNITIVNI POREMEĆAJ.....	23
4. ZAKLJUČAK.....	25
5. ZAHVALE.....	26
6. LITERATURA.....	27
7. ŽIVOTOPIS.....	39

SAŽETAK

Dijagnostički i prognostički markeri ranog otkrivanja demencija

Tomislava Mrgan

Sindrom demencije obuhvaća heterogenu grupu različitih poremećaja kod kojih dolazi do progresivnog i značajnog pada kognitivnih funkcija, a u svijetu se dijagnosticira svake 3 sekunde. Najčešća demencija je u sklopu Alzheimerove bolesti (AB), a osim nje se među češćima javljaju frontotemporalna demencija, demencija s Lewyjevim tjelešćima i vaskularni kognitivni poremećaj. Dijagnoza demencije postavlja se na temelju detaljne (hetero)anamneze, fizikalnog pregleda, ispitivanja kognitivnih funkcija te upotrebe slikovnih metoda i biokemijskih markera (biomarkera).

Među biomarkerima najbolje su istraženi likvorski biomarkeri u dijagnostici Alzheimerove bolesti. Najznačajniji biomarkeri su markeri amiloid- β ($A\beta$) patologije (npr. $A\beta_{42}$), te markeri tau patologije (npr. ukupni i fosforilirani tau proteini). Navedene skupine likvorskih biomarkera već se koriste u dijagnostici Alzheimerove bolesti. Osim $A\beta$ i tau markera, u dijagnostici Alzheimerove bolesti još se istražuju i markeri sinaptičke disfunkcije (npr. neurogranin) i markeri neuronalne ozljede. Likvorski biomarkeri u sklopu drugih demencija se još uvijek većinom koriste u sklopu istraživačkog rada. Osim likvorskih biomarkera, sve veća pažnja pridaje se biomarkerima u plazmi i drugim tjelesnim tekućinama radi lakše dostupnosti i minimalne invazivnosti pri uzimanju uzorka.

Biomarkeri koji imaju visoku osjetljivost i specifičnost omogućavaju ranu i točnu dijagnostiku demencije te je njima moguće pratiti progresiju bolesti i odgovor na terapiju.

Ključne riječi: biomarkeri, cerebrospinalna tekućina, demencija, dijagnoza, plazma, prognoza

SUMMARY

Diagnostic and prognostic markers of early dementia detection

Tomislava Mrgan

Dementia is a syndrome that includes a group of disorders characterized by a progressive and significant decline in cognitive function. In the world, it is diagnosed every 3 seconds. The most common dementia is Alzheimer's dementia, followed by frontotemporal dementia, Lewy body dementia, and vascular cognitive impairment. Diagnosis is based on a thorough history of the disease taken from the patient and close informant, physical and cognitive performance examination, and imaging and biomarker tests.

The most studied biomarkers for dementia are cerebrospinal fluid biomarkers (CSF) used in the diagnosis of Alzheimer's disease. The most important are amyloid- β ($A\beta$) pathology biomarkers (e.g. amyloid β 42), and tau pathology biomarkers (e.g. total and phosphorylated tau proteins). Both groups of biomarkers are already included in the diagnostic algorithm for Alzheimer's disease. In addition to $A\beta$ and tau markers, synaptic dysfunction biomarkers (e.g. neurogranin), and neuronal damage biomarkers are also being studied in Alzheimer's disease. CSF biomarkers in other dementias are still mostly used in research studies. Today, increased attention is given to biomarkers in plasma and other body fluids due to better accessibility and minimal invasiveness of sampling.

Biomarkers with high sensitivities and specificities enable accurate and early diagnosis of dementia, as well as monitoring of disease progression and response to the therapy.

Keywords: biomarkers, cerebrospinal fluid, dementia, diagnosis, plasma, prognosis

1.UVOD

Sindrom demencije obuhvaća heterogenu grupu različitih poremećaja kod kojih dolazi do progresivnog i značajnog pada kognitivnih funkcija čime se narušava profesionalno, privatno i socijalno funkcioniranje osobe (1). Kognitivne funkcije odnose se na kompleksne kortikalne funkcije kao što su pamćenje, govor, rasuđivanje, planiranje, ponašanje i izvršne sposobnosti. Dijagnoza demencije postavlja se ukoliko je pad u kognitivnim funkcijama značajno veći u odnosu na zdrave osobe iste dobi (2). Procjenjuje se da od demencija boluje oko 7% osoba starijih od 65 godina, s nešto većom prevalencijom (8-10%) u razvijenim zemljama zbog duljeg životnog vijeka (3). Na svjetskoj razini godišnje se dijagnosticira 7.7 milijuna novih slučajeva oboljelih od demencije (4) ili drugim riječima, u svijetu se svake 3 sekunde dijagnosticira novi slučaj demencije (5). Najčešća vrsta demencije je Alzheimerova demencija (AD) koja čini 50 do 60% slučajeva svih demencija, dok druge neurodegenerativne bolesti poput frontotemporalne demencije (FTD) i demencije s Lewyjevim tjelešcima (LBD) nalazimo u 15 do 25% svih slučajeva (2). Važnu skupinu predstavljaju i svi kognitivni poremećaji koji nastaju u sklopu cerebrovaskularne bolesti, a nazivamo ju vaskularni kognitivni poremećaji (VCI).

Prije detaljnijeg opisa pojedinih vrsta demencija, važno je spomenuti kako većina demencija započinje prodromalnom fazom koju nazivamo blagi kognitivni poremećaj (MCI, engl. Mild Cognitive Impairment). Blagi kognitivni poremećaj opisuje stanje kognitivnih funkcija koje nalazimo između normalnog starenja i demencije (6). To je faza u kojoj su zahvaćene jedna ili više kognitivnih funkcija iznad razine koja bi se očekivala za određenu životnu dob i stupanj edukacije, uz uredno svakodnevno funkcioniranje odnosno uz uredne aktivnosti svakodnevnog života (6). Prevalencija MCI je 15 do 20% u osoba starijih od 60 godina, a procjenjuje se da 8 do 15% osoba s MCI godišnje progredira u demenciju (6). Dijagnoza se postavlja na temelju kognitivnog pregleda pri kojemu osobe imaju značajne poteškoće sa zahvaćanjem određene kognitivne domene, npr. poteškoće s recentnom memorijom, probleme s planiranjem, odlučivanjem i izvršavanjem naredbi, s govorom, vidnokonstruktivnim funkcijama i sl. (7). Osobe s MCI mogu imati zahvaćenu jednu ili više kognitivnih domena, kod nekih je zahvaćena memorija (amnestički oblici), kod nekih nije. Temeljem navedenog, MCI se može klasificirati u 4 podtipa: amnestički MCI (aMCI, engl. amnesic MCI) sa zahvaćanjem jedne kognitivne domene, amnestički MCI sa zahvaćanjem više kognitivnih domena (md-aMCI, engl. multi-domain amnesic MCI), neamnestički sa zahvaćanjem jedne kognitivne domene (naMCI, engl. non-amnesic MCI) i neamnestički sa zahvaćanjem više kognitivnih domena (md-naMCI, engl. multi-domain non-amnesic MCI)

(8,9). Češće se javlja MCI sa zahvaćanjem jedne kognitivne domene, a uspoređujemo li amnestički i neamnestički MCI, veća je prevalencija amnestičkog (10). Kad govorimo o progresiji u Alzheimerovu demenciju, kod 30-mjesečnog praćenja osoba s MCI (aMCI i naMCI) u demenciju češće progrediraju osobe s amnestičkim tipom MCI (s vjerojatnošću od 49%), dok je brojka značajno manja kod osoba s neamnestičkim MCI (samo 27%) (11). Određeni broj osoba s MCI kroz duži niz godina ne progredira niti u jednu vrstu demencije, tj. njihova kognitivna funkcija ostaje relativno intaktna tijekom vremena (stabilni MCI). Rano dijagnosticiranje osoba s MCI koje će progredirati u demenciju od velike je važnosti jer omogućuje primjenu farmakološke terapije i/ili intervencije u smislu promjene životnog stila, u svrhu sporije progresije u demenciju (12).

Najčešći tip demencije je Alzheimerova demencija koja čini 60 do 80% demencija u osoba starijih od 65 godina (13). Klinička slika tipične Alzheimerove demencije započinje poteškoćama epizodičkog pamćenja, tj. nemogućnošću upamćivanja novijih (recentnih) događaja. Kod osobe su po postavljanju dijagnoze prisutna i oštećenja svakodnevnog funkcioniranja (nužnost za postavljanje dijagnoze demencije u odnosu na MCI). Tijekom vremena, osim smetnji recentne memorije, dolazi do zahvaćanja i drugih kognitivnih funkcija uz progresiju smetnji u već zahvaćenim kognitivnim funkcijama (13,14). Najizraženiji nalaz koji možemo registrirati u ranijim fazama Alzheimerove demencije tijekom neurokognitivnog testiranja je poremećaj odgođenog prisjećanja (koji nastaje kao posljedica atrofije mezijalnog dijela temporalnog režnja, točnije hipokampalnih formacija), a uključuje nemogućnost usvajanja novih informacija, s vrlo malim do neznatnim poboljšanjem prisjećanja uz pomoć (15). Kako bismo povećali vjerojatnost točnije dijagnoze Alzheimerove demencije, radnu dijagnozu temeljenu na neurokognitivnom pregledu moramo upotpuniti sa slikovnim metodama (magnetnom rezonancijom (MR) mozga i pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) mozga), likvorskim biomarkerima i biomarkerima iz plazme.

Demencija s Lewyjevim tjelešcima nastaje zbog difuznog odlaganja Lewyjevih tjelešaca (koja sadrže alfa-sinuklein) u intraneuralni prostor korteksa i supstancije nigre (15). Demenciju s Lewyjevim tjelešcima zajedno s Parkinsonovom bolesti s demencijom (PDD, engl. Parkinson's Disease Dementia) ubrajamo u skupinu poremećaja koji nastaju zbog odlaganja Lewyjevih tjelešaca u mozgu oboljele osobe. U prodromalnom stanju, koje započinje godinama prije samog nastupa demencije, osobe mogu imati simptome poput depresije, anosmije, teške konstipacije i poremećaj spavanja u REM fazi (RBD, engl. REM sleep behavior disorder; REM, eng. rapid eye movements) (16). LBD može nalikovati Alzheimerovoj demenciji, no ima određene specifičnosti: rane i kompleksne halucinacije koje

se javljaju već u početnim fazama bolesti, značajnu fluktuaciju kognitivnog stanja, tijekom vremena razvijaju ekstrapiramidne znakove te već spomenute RBD (17). PDD se razvija kao kasnija (nakon dužeg niza godina) nemotorička komplikacija Parkinsonove bolesti (PD, engl. Parkinson's Disease). Kod LBD-a, demencija prethodi ili se javlja istovremeno sa znakovima parkinsonizma (17).

Frontotemporalna demencija je klinički sindrom koji nastaje zbog progresivne degeneracije frontalnih i anteriornih dijelova temporalnih režnjeva, a smatra se jednom od najčešćih demencija u osoba mlađih od 65 godina (15). Dijeli se na frontalni (ili bihevioralni) oblik FTD (bvFTD, engl. behavioural variant FTD), primarnu progresivnu afaziju sa smanjenom fluentnošću (nfvPPA, engl. nonfluent variant primary progressive aphasia) i na semantičku primarnu progresivnu afaziju (svPPA, engl. semantic variant primary progressive aphasia) (15).

Bihevioralni oblik FTD karakteriziraju značajne promjene osobnosti i ponašanja osobe, među kojima su simptomi poput disinhibicije, apatije, kompulzivnog ponašanja, promjena dijetalnih preferencija (povećana želja za slatkim), promjene osobnosti, gubitak emocionalnog odgovora, oštećenje izvršnih funkcija i dr. (18). Tijekom obrade osobe važno je uzeti detaljnu heteroanamnezu jer osoba s bvFTD najčešće nema uvid u svoje probleme i tek podatci uzeti od bliske osobe mogu uputiti na promjene osobnosti i ponašanja (19).

Primarna progresivna afazija (PPA) je šira skupina degenerativnih poremećaja kod koje je inicijalno (u prve dvije godine od početka bolesti) zahvaćen govor (19). Nefluentna varijanta PPA se u početku manifestira poteškoćama u pronalasku riječi i naporom kod govora, a s vremenom govor postaje nefluentan, sve usporeniji i isprekidan (19). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike koja uključuje simptome poput gramatički neispravnog govora, apraksije govora i nerazumijevanja sintaktički složenih rečenica (20), a potvrđuje se slikovnim metodama. Na MR se kod nvFTD vidi atrofija lijevog posteriornog frontoinzularnog područja, a pretragama SPECT (engl. single-photon emission computerized tomography) ili FDG-PET (engl. fluorodeoxyglucose-positron emission tomography) se vidi hipoperfuzija/hipometabolizam navedenog područja.

Semantička varijanta PPA je druga varijanta primarne progresivne afazije. Klinička prezentacija ovisi o tome je li zahvaćen lijevi ili desni temporalni režanj. Kod zahvaćanja lijevog režnja, javljaju se poteškoće u imenovanju, razumijevanju značenja riječi, te semantičkom znanju, a kod zahvaćenosti desnog režnja, prisutni su bihevioralni simptomi, tj. promjene u ponašanju (19). Za postavljanje dijagnoze svPPA moraju biti prisutne poteškoće

u imenovanju predmeta, nemogućnost prisjećanja značenja riječi, osobito ako je ta riječ manje poznata ili rjeđe korištena u svakodnevnom govoru, a uz to oboljela osoba ne može prepoznati rjeđe korištene objekte, ima disleksiju i disgrafiju uz očuvanu sposobnost ponavljanja riječi te očuvanu motornu funkciju govora i gramatiku (20). Vjerojatnost dijagnoze povećavaju slikovne metode. Tako će se na MR-u vidjeti atrofija anteriornog temporalnog pola, a na PET-u ili SPECT-u hipometabolizam/hipoperfuzija istog tog područja (20).

Vaskularni kognitivni poremećaj obuhvaća vrlo heterogenu skupinu kognitivnih poremećaja koji su povezani s cerebrovaskularnom bolesti. Kognitivne smetnje mogu biti uzrokovane bolestima velikih krvnih žila, malih krvnih žila i kardioembolijskim događajima (21). Zbog smanjenog protoka krvi dolazi do hipoksije i povećane propusnosti krvno-moždane barijere što posljedično dovodi do neurodegeneracije i depozita amiloida (22). VCI se klasificira u 6 podtipova, a to su: multi-infarktna demencija, demencija strateškog infarkta, hemoragična demencija, miješana demencija, subkortikalna ishemična vaskularna demencija i drugi oblici (23). Najčešći podtip je subkortikalni vaskularni kognitivni poremećaj (scVCI) koji je i klinički najhomogeniji i može biti u fazi MCI i već razvijene demencije. Klinička slika vaskularnog kognitivnog poremećaja ovisi o lokaciji i težini vaskularne ozljede mozga, a neki od kognitivnih simptoma koje pacijenti navode su smetnje pamćenja, dezorijentiranost, smetnje koncentracije, smanjena sposobnost izvođenja zahtjevnih radnji i dr. (24).

Dijagnostička obrada osobe kod koje postoji sumnja na kognitivno oštećenje i demenciju započinje detaljnim uzimanjem anamneze, neurološkim pregledom i ispitivanjem kognitivnih funkcija (25). Pri uzimanju anamneze od velikog značaja su nam, ne samo anamnestički podaci uzeti od oboljele osobe, već i heteroanamnestički podatci, tj. informacije koje dobijemo od bliskih članova obitelji i prijatelja. Jedino heteroanamnestičkim podacima možemo dobiti uvid u promjene ponašanja i osobnosti kod osobe s bvFTD. Neurološkim i neurokognitivnim pregledom mogu se otkriti afazija, apraksija, agnozija, znakovi parkinsonizma koji bi upućivali na moguću LBD ili PDD i dr. (26). Za brzi uvid u kognitivne funkcije, na raspolaganju postoje brzi, *screening* testovi kognitivnih funkcija. U posljednje vrijeme, među najkorištenijim je Montrealski kognitivni test (MoCA, engl. Montreal Cognitive Assessment). Korištenjem tog testa moguće je u 10-tak minuta dobiti uvid u kognitivno funkcioniranje osobe, osobito u to koliki je stupanj oštećenja i koje su kognitivne domene relativno značajnije oštećene u odnosu na druge. Zbog toga što intenzivnije pokriva domene govora i izvršnih funkcija, MoCA test je superiorniji i osjetljiviji od najčešće

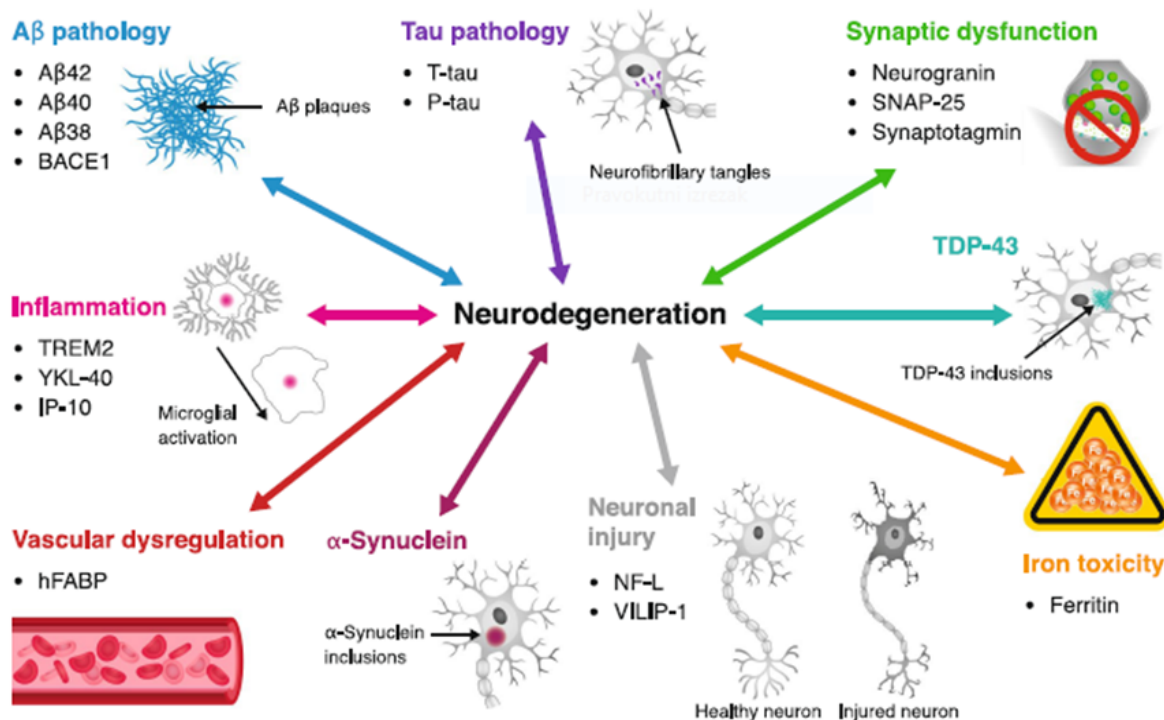
korištenog mini mental status testa (MMSE, engl. Mini Mental State Examination) (27). Daljnja dijagnostička obrada uključuje krvne pretrage te prikaz mozga slikovnim metodama, magnetskom rezonancijom i kompjuteriziranom tomografijom (26). Iako se i dalje najčešće koriste u istraživanjima, biokemijski markeri (biomarkeri) imaju veliki dijagnostički značaj u slučajevima atipične prezentacije demencije ili kod osoba kojima klasičnim dijagnostičkim postupcima ne možemo s dovoljnom sigurnošću postaviti dijagnozu demencije (28,26). Biomarkeri se koriste u kombinaciji sa slikovnim metodama te se analiziraju njihove razine u likvoru i krvi. Jedna od korištenih slikovnih funkcionalnih metoda je pozitronska emisijska tomografija s fluorodeoksiglukozom. FDG-PET se primjenjuje ukoliko postoji sumnja na dijagnozu frontotemporalne demencije jer se ovom metodom ona može jasno razlučiti od puno učestalije dijagnoze Alzheimerove demencije (26). Osim FDG-PET, u dijagnostici demencija još se može primjenjivati i amiloid PET kojim je moguće in vivo u mozgu oboljele osobe detektirati nakupljanje amiloida.

Cilj ovog diplomskog rada je dati pregled otkrivenih i dostupnih biokemijskih markera koji nam omogućavaju točniju i ranu dijagnozu pojedinu vrstu demencija kao i predikciju razvoja demencije kod osoba s blagim kognitivnim poremećajem.

2. BIOKEMIJSKI MARKERI U ALZHEIMEROVOJ BOLESTI

Iako se dijagnostika Alzheimerove bolesti uglavnom temelji na kliničkoj prezentaciji, detaljnom neurokognitivnom i neuropsihološkom testiranju te slikovnim metodama poput MR mozga i otklanjanju drugih potencijalnih uzroka kognitivnog oštećenja, kako bi se povećala dijagnostička preciznost, potrebno je u dijagnostiku uključiti i biokemijske markere (26). Kako biokemijske promjene nastupaju i do 2 desetljeća prije nastupa karakterističnih simptoma bolesti, upotrebom biomarkera, kojima možemo detektirati navedene biokemijske promjene, možemo već u ranoj fazi bolesti postaviti točnu dijagnozu Alzheimerove bolesti (29). Stoga bi se biomarkere, osobito markere plazme, moglo uključiti u *screening* programe primarne zdravstvene skrbi za procjenu rizika razvoja Alzheimerove bolesti, ali i za uključenje osoba u klinička ispitivanja lijekova (30,31). Osim toga, upotrebom biomarkera moguće je procijeniti mehanizam djelovanja lijekova, optimizaciju doze, praćenje odgovora na terapiju te identifikaciju nepovoljnih učinaka lijeka (32). Smatra se kako će biomarkeri postati ključni u određivanju stadija bolesti, praćenja bolesti te za procjenu uspješnosti terapije (33). Cerebrospinalna tekućina, tj. likvor se do sada najviše koristila za ispitivanje i otkrivanje novih biomarkera Alzheimerove bolesti. Cerebrospinalna tekućina je u direktnom kontaktu s ekstracelularnim prostorom mozga čime proteini detektirani u likvoru mogu direktno upućivati na patofiziološke promjene koje se zbivaju u mozgu oboljele osobe (34). Uzorci likvora se prikupljaju putem lumbalne punkcije koja predstavlja invazivan postupak, ograničeno dostupan u hospitalnim uvjetima, zbog čega ova dijagnostika nije dostupna velikom broju oboljelih (33). Zbog relativne invazivnosti lumbalne punkcije i ograničenja uzimanja u hospitalnim uvjetima, sve se više počinju istraživati markeri iz dostupnijih uzoraka, poput plazme, sline, urina i suza (35,36), koje bi zahvaljujući svojoj dostupnosti i mogućnosti neinvazivnog prikupljanja značajno utjecale na razvoj *screening* metoda, a time i na ranu dijagnostiku Alzheimerove bolesti.

Patološki mehanizmi koji se dovode u vezu s razvojem Alzheimerove bolesti i biomarkeri koji te patološke mehanizme odražavaju, prikazani su na slici 1. Neki od navedenih biomarkera bit će detaljnije prikazani kasnije u tekstu.



Slika 1. Patološki mehanizmi u Alzheimerovoj bolesti i njima pridruženi biomarkeri (33).

2.1. LIKVORSKI BIOMARKERI

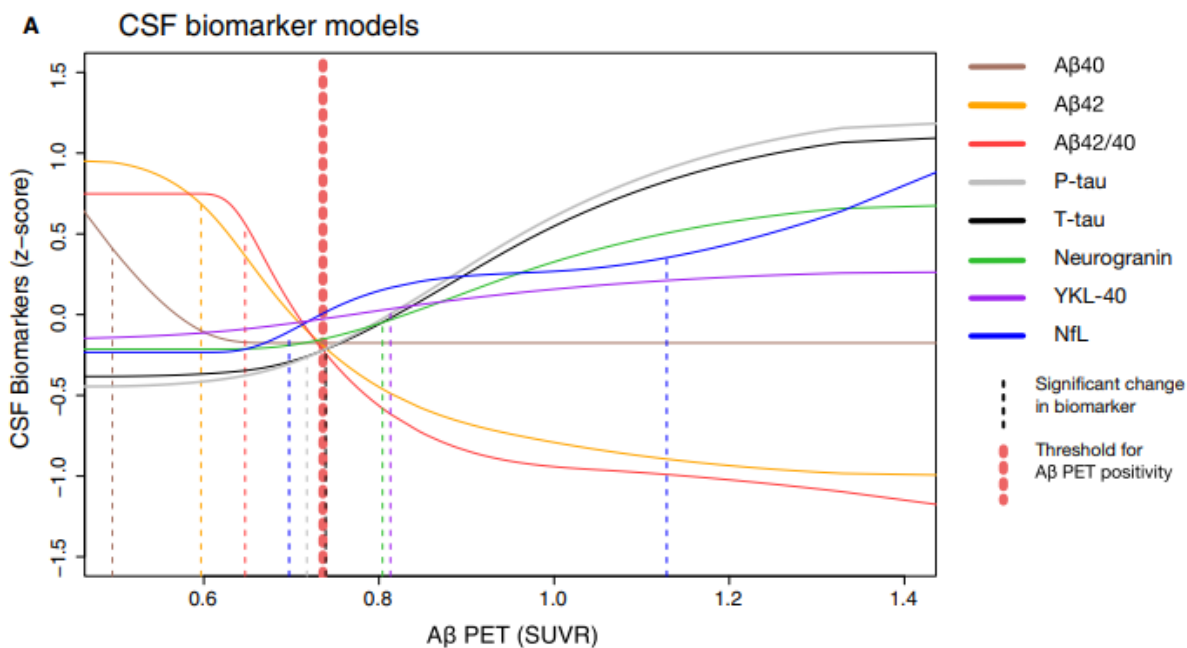
Najbolje upoznati likvorski biomarkeri u dijagnostici Alzheimerove bolesti, koji su već uvedeni u svakodnevnu kliničku praksu, su amiloid beta peptid dugačak 42 aminokiseline (A₄₂), ukupni tau protein (t-tau), i tau protein fosforiliran na treoninu 181 (p-tau181) (37). Upotrebom ovih biomarkera postignuta je veća dijagnostička preciznost u dijagnosticiranju Alzheimerove bolesti i demencije s atipičnim prezentacijama i rano prepoznavanje blagog kognitivnog poremećaja koji konvertira u Alzheimerovu demenciju, kao i pri razlikovanju Alzheimerove bolesti od psihijatrijskih poremećaja (38). U likvoru osobe oboljele od Alzheimerove bolesti nalazimo sniženu razinu A₄₂, te povišene razine t-tau i p-tau. Ti likvorski biomarkeri omogućuju razlikovanje Alzheimerove demencije od ostalih vrsta demencija s osjetljivošću i specifičnošću od više od 80% (39). Za što točnije diferenciranje Alzheimerove demencije od ostalih tipova demencija ipak je bolje u obzir uzeti omjer A₄₂/p-tau181 ili A₄₂/t-tau, za koji se pokazalo kako imaju veću dijagnostičku točnost nego

određivanje A β 42, t-tau i p-tau zasebno (26). Osjetljivost omjera A β 42/p-tau181 u diferencijaciji Alzheimerove demencije od zdravih kontrola je 86%, a specifičnost 97% (40). Osim u ranoj i točnoj dijagnostici Alzheimerove bolesti, likvorski biomarkeri su se pokazali značajnima i u predviđanju progresije blagog kognitivnog poremećaja u Alzheimerovu demenciju (41). Niska razina A β 42 te visoka razina t-tau nalazi se u 90% osoba s MCI koje su tijekom vremena razvile Alzheimerovu demenciju, dok su takve vrijednosti markera prisutne u samo 10% osoba sa stabilnim MCI (42). Jedna studija pokazala je kako se Alzheimerova demencija u ranoj fazi može otkriti s 95% osjetljivosti i 87% specifičnosti ukoliko se istovremeno pronađu visoke vrijednosti t-tau i niske vrijednosti omjera A β 42/p-tau181 (43).

2.1.1. Markeri A β patologije

A β *in vivo* predstavlja heterogenu smjesu peptida različite duljine koji nastaju proteolitičkom ekscizijom amiloid prekursor proteina (APP). Klinički najrelevantniji su peptidi A β 40 i A β 42, a animalne studije upućuju na veću citotoksičnost A β 42 varijante (44). Prema nekim podacima koncentracija A β 40 u likvoru je niža za 9% u osoba s Alzheimerovom demencijom u odnosu na zdrave kontrole dok je koncentracija A β 42 niža za čak 42% (45). Prema istraživanju Lewczuka i suradnika, omjer A β 42/40 se pokazao boljim od samog A β 42 u identificiranju oboljelih s prisutnim amiloidnim plakovima u mozgu, dokazanima na PET skenu, s osjetljivošću od 95.9% te specifičnošću od 88% (46). Pri tome je osjetljivost A β 42 bila 81.6%, a specifičnost 72%, dok je osjetljivost za A β 40 bila 85.7% a specifičnost 34% u razlikovanju osoba s prisutnim amiloidnim plakovima u mozgu u odnosu na zdrave kontrole koje nisu imale prisutne amiloidne plakove u mozgu (46).

Smatra se kako A β 42 izravno reflektira nakupljanje senilnih plakova u mozgu osobe oboljele od Alzheimerove bolesti. Naime, dokazano je kako postoji obrnuta povezanost između razine A β 42 u likvoru i količine amiloidnih plakova u mozgu osoba s Alzheimerovom bolesti (47). Dakle, što je veća količina amiloidnih plakova u mozgu oboljele osobe, to su razine A β 42 u likvoru niže. Ova korelacija između razine A β 42, tj. omjera A β 42/40 i količine nakupljenih senilnih plakova može se vidjeti na niže prikazanom grafu (Slika 2.).



Slika 2. Prikaz vrijednost biomarkera u likvoru u ovisnosti o porastu amiloidnih plakova prikazanih PET skenom (48).

Niske vrijednosti Aβ42 u likvoru kao i smanjen omjer Aβ42/40 predstavljaju jedan od najranijih promjena u kliničkom tijeku Alzheimerove bolesti (49). Prema podacima recentne studije, osobe s Alzheimerovom bolesti, no bez klinički evidentne demencije, kod kojih je nađena niska razina Aβ42 u likvoru i negativni nalaz amiloida na PET snimkama, na sljedećim kontrolnim snimkama PET-a imaju povećano nakupljanje amiloida (50), čime se zaključuje kako je Aβ42 marker superiorniji u ranom otkrivanju demencije od amiloid PET skena. Osim toga, promjene Aβ u likvoru nastupaju i prije promjena t-tau i p-tau koje se uočavaju tek značajno kasnije, netom prije klinički vidljive demencije (51). Iako je Aβ42 prema svemu rečenom, neizostavan marker u ranom dijagnosticiranju Alzheimerove bolesti, postoje i određeni nedostaci koje je potrebno spomenuti. Naime, pad koncentracije Aβ42 javlja se i u drugim neurodegenerativnim bolestima kao što su scVCI, DLB, FTD i Creutzfeldt-Jakobova bolest (CJD, engl. Creutzfeldt-Jakob disease). Iako je taj pad i dalje najizraženiji upravo u slučaju Alzheimerove bolesti (26), nužno je ova preklapanja uzeti u obzir prilikom dijagnostičkog postupka. Kako bi se dodatno razjasnila etiologija niske razine Aβ42, određuje se omjer Aβ42/Aβ40. Taj omjer je snižen kod Alzheimerove bolesti, dok je gotovo uredan kod FTLD, VCI i LBD jer je tu, osim Aβ42, snižena i koncentracija Aβ40 (26). Ranije u tekstu naznačeno je kako je omjer Aβ42/p-tau181 precizniji u diferencijalnoj dijagnostici Alzheimerove bolesti i drugih demencija, u odnosu na zasebno izmjerene vrijednosti Aβ42, t-tau i p-tau. Novije studije prednost ipak daju određivanju omjera

A β 42/A β 40, jer je u slučajevima sa srednjim vrijednostima p-tau181, upravo omjer A β 42/A β 40 doprinio postavljanju točne dijagnoze (52). Povrh toga, s obzirom da se A β 42 pojačano adsorbira na testne epruvete tijekom preanalitičke obrade likvora, omjer A β 42/A β 40 se smatra boljim markerom od A β 42 (53).

2.1.2. Markeri tau patologije

Tau protein je mikrotubulima pridružen protein (MAPT, engl. microtubule-associated protein tau) čija je uloga važna u stabilizaciji mikrotubula i u regulaciji aksonalnog transporta. Normalno ga nalazimo u aksonima, a u bolestima koje dovode do poremećaja tau proteina dolazi do njegova premještanja u dendrite i tijelo neurona. Fosforilacija tau proteina jedna je od posttranslacijskih modifikacija, a stupanj fosforilacije određuje biološku aktivnost tau proteina. U Alzheimerovoj bolesti dolazi do abnormalne hiperfosforilacije tau proteina čime se gubi sposobnost vezanja tau proteina za mikrotubule, a time i njegova funkcija stabilizacije i održavanja organizacije citoskeleta (54). Abnormalna hiperfosforilacija tau proteina ima važnu ulogu u formaciji neurofibrilarnih snopića (NFT, engl. neurofibrillary tangles). Otkriveno je kako pacijenti s Alzheimerovom demencijom imaju 3 do 4 puta veće koncentracije fosforiliranog tau proteina u odnosu na zdrave osobe (55). Ukupni tau i fosforilirani tau proteini su predominantno biomarkeri stadija bolesti i neurodegeneracije te bolje predviđaju progresiju pada kognitivne funkcije od A β 42, tijekom klinički značajnog perioda (1 do 2 godine) (49). Osim toga, porast razine t-tau i p-tau javlja se u ranijem stadiju bolesti, tj. prije nego što se nakupine tau proteina mogu uočiti na PET skenu (49). Prema meta analizi koja uključuje studije od 1990. do 2010. godine, osjetljivost t-tau u razlikovanju Alzheimerove demencije od zdravih kontrola je 82%, a specifičnost 90%, dok su osjetljivost i specifičnost za p-tau 80% i 83% (56). U razlikovanju Alzheimerove demencije od MCI, t-tau ima osjetljivost od 77% te specifičnost od 74%, dok za p-tau osjetljivost iznosi 78%, a specifičnost 77% (56).

2.1.3. Markeri sinaptičke disfunkcije

Sinaptički proteini uključuju proteine presinaptičkih vezikula, sinaptotagmin 1 (SYT1) i rab3a, protein presinaptičke membrane SNAP-25 (eng. synaptosomal-associated protein 25) i dendritički protein neurogranin (Ng). Neurogranin je normalno eksprimiran u području hipokampusa i frontalnog korteksa te je upravo u tim regijama kod osoba s Alzheimerovom

demenciji njegova razina reducirana što znači da se Ng iz likvora može koristiti kao biomarker dendritičke nestabilnosti i degeneracije (49). Povišene razine Ng u osoba s MCI, znak su njegove progresije u Alzheimerovu demenciju (57), tj. u korelaciji su sa stupnjem buduće hipokampalne atrofije i smanjenjem metaboličke funkcije (58). Hipokampalnu atrofiju određujemo putem MR mozga, a stanje metaboličke funkcije nalazima FDG-PET-a. Značajno je naglasiti kako je Ng, prema novim studijama, specifičan za Alzheimerovu bolest (59), što ga čini biomarkerom od velikog značaja u diferencijalnoj dijagnostici Alzheimerove bolesti. Ng razlikuje osobe s pozitivnim nalazom amiloida od onih s negativnim sa 79% osjetljivosti i 60% specifičnosti (60). Važno je napomenuti kako se ova specifičnost, kao što je već navedeno, odnosi na mogućnost razlikovanja osoba s pozitivnim od osoba s negativnim nalazom amiloida na PET skenu, te da se značajnost markera očituje u njegovoj visokoj specifičnosti razlikovanja Alzheimerove demencije od drugih neurodegenerativnih bolesti u kojima se Ng ne eksprimira. Razine SNAP-25 i SYT1 će, kod klinički evidentne Alzheimerove bolesti i u slučajevima prodromalne Alzheimerove bolesti, u likvoru biti povišene što je obrnuto proporcionalno koncentracijama u kortikalnim regijama mozga, gdje su one snižene za 10% u odnosu na kontrole (61), a reflektiraju degeneraciju i gubitak sinapsi u Alzheimerovoj demenciji (62,63).

2.1.4. Markeri neuronalne ozljede

Markeri neuronalne ozljede istraživani u svrhu dijagnostike Alzheimerove bolesti su laki lanac neurofilament proteina (NF-L) i protein nalik na vizinin 1 (VILIP-1, engl. Visinin-like protein 1). NF-L je jedna od 4 podjedinice neurofilament proteina, a neurofilamenti su važni za radijalni rast aksona tijekom razvoja, prijenos električnih impulsa i za normalno funkcioniranje sinapsi (64,65). Abnormalno nakupljanje neurofilamenata povezuje se s bolestima neurološkog sustava, uključujući i Alzheimerovu bolest (64,65). Razina NF-L u likvoru je povišena u osoba s MCI (66) i Alzheimerovom demencijom, a u meta analizi Olssona i suradnika pokazala se značajnom u razlikovanju Alzheimerove demencije od zdravih, kontrolnih skupina (67). S obzirom na to da je razina NF-L povišena i u drugim neurodegenerativnim bolestima poput progresivne supranuklearne paralize, FTD-a, multiple systemske atrofije i kortikobazalne degeneracije, NF-L nije pogodan u diferencijalnoj dijagnostici (68-71). VILIP-1 je neuronalni kalcijski senzorni protein koji je ekspimiran isključivo u neuronima u visokim koncentracijama (72). U fazi MCI i pretkliničke Alzheimerove bolesti, razina VILIP-1 u likvoru je povišena i prediktor je pada kognitivne funkcije i atrofije mozga (73-75). Nakon početnog porasta, progresijom bolesti, dolazi do

pada razine VILIP-1 markera (76) te je stoga, kako bi se smatrao valjanim i u kasnijem tijeku bolesti, potrebno napraviti interpretaciju vrijednosti VILIP-1 markera ovisno o stadiju bolesti (71). Razine VILIP-1 proteina u likvoru omogućuju razlikovanje oboljelih od Alzheimerove demencije i LBD-a sa 77.1% osjetljivosti i 100% specifičnosti (77).

Vrijednosti, osjetljivosti, specifičnosti i klinički značaj biomarkera u likvoru u dijagnostici Alzheimerove demencije je prikazan u Tablici 1.

Tablica 1. Vrijednosti, osjetljivosti, specifičnosti i klinički značaj biomarkera u likvoru. (Osjetljivost i specifičnost se odnose na razlikovanje osoba s Alzheimerovom demencijom od zdravih kontrola.)

	BIOMARKER		RAZINA U CSF-U	OSJETLJIVOST/ SPECIFIČNOST (%)	KLINIČKI ZNAČAJ
CSF	A β	A β 40	↓	85.7/34	A β 42 i A β 42/40 postaju pozitivni najranije tijekom kliničkog tijeka bolesti (37)
		A β 42	↓↓	81.6/72	
		A β 42/40	↓	95.9/88	
	tau	t-tau	↑	82/90	T-tau i P-tau su značajni kao markeri progresije deterioracije kognitivne funkcije (37)
		p-tau	↑	80/83	
		A β 42/P-tau	↓	86/97	
	sinaptički	neurogranin	↑	79/60	Specifičan za AD (nepromijenjen u većini drugih neurodegenerativnih bolesti) (37)
		SNAP-25	↑	-	Ograničeni podaci, ali potencijalna uloga u selekciji oboljelih od AD-a (33)
		SYT1	↑	-	
	markeri neuronalne ozljede	NF-L	↑	-	Moguća upotreba u praćenju tijeka bolesti i odgovora na terapiju. (78)
		VILIP-1	↑	-	

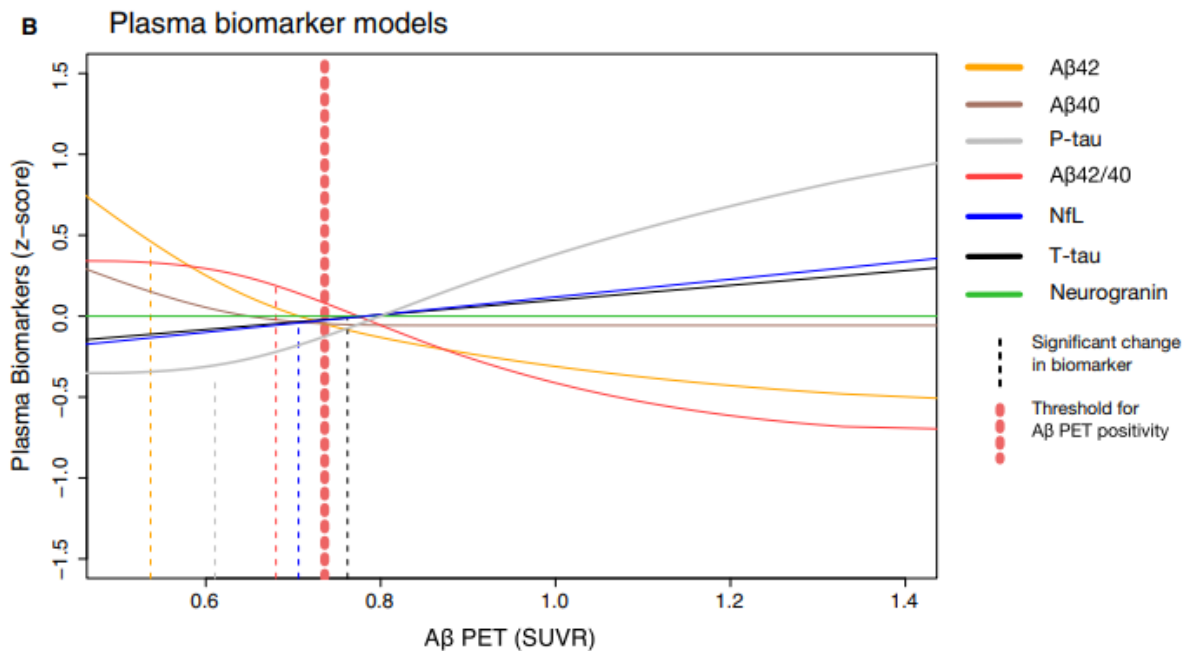
2.2. BIOMARKERI U PLAZMI

Istraživanje biomarkera u krvi, tj. plazmi u zadnje je vrijeme vrlo aktualno. S obzirom na to da je uzimanje krvnog uzorka manje invazivno, a time i dijagnostički dostupnije, pokušavaju se naći pouzdani biomarkeri iz krvi koji bi odražavali patološki proces bolesti, a koji bi onda bili pogodniji kao *screening* metoda otkrivanja Alzheimerove bolesti.

Nekoliko je potencijalnih problema koji otežavaju razvoj biomarkera iz krvi. Imajući u vidu karakteristike krvno-moždane barijere, jasno je da će samo dio proteina mozga moći ući u krvotok i na taj način biti detektirani. Navedeno je jedan od mogućih nedostataka krvi kao izvora biomarkera jer u likvoru za razliku od krvi dolazi do direktnog kontakta s ekstracelularnom tekućinom mozga. Osim toga, koncentracije A β peptida, tau proteina i markera neurodegeneracije su u krvi vrlo niske i mjere se u pg/mL. Stoga je za njihovu detekciju bilo potrebno razviti visokoosjetljive metode analize (79). Dodatan problem predstavlja i sastav plazme koja sadrži visoke koncentracije proteina, kao što je na primjer albumin, što dovodi do povećanog rizika od interferencije pri provođenju analitičkih metoda koji također treba eliminirati (80). Isto tako, proteini koji prođu krvno-moždanu barijeru mogu u krvi biti razgrađeni djelovanjem proteaza, metabolizirani u jetri ili eliminirani putem bubrega (49). S obzirom na sve navedeno, jasno je da razvoj biomarkera za Alzheimerovu bolest iz krvi nije nimalo lagan i objašnjava zašto još uvijek ti markeri nisu dostupni u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

2.2.1 Markeri A β patologije

A β 40 i A β 42 su najbolje istraženi biomarkeri u plazmi. Istraživanja pokazuju kako su razine A β 42, A β 40 i omjera A β 42/40 snižene u plazmi osoba s amiloid pozitivnom Alzheimerovom bolesti (81), a učinkovitije mjerenje ovih markera omogućeno je novim metodama poput ultraosjetljive tehnike imunološke analize (engl. ultrasensitive immunoassay techniques) (81). Osjetljivost A β 42 markera iznosi 82%, a specifičnost 77% u razlikovanju Alzheimerove demencije i zdravih kontrola. (82-84) Osim izoliranih koncentracija A β markera, veliki značaj pokazuju i omjeri. Smatra se kako omjer koncentracija A β 42/40 u plazmi može poslužiti kao jedinstveni marker za otkrivanje ranih stadija Alzheimerove bolesti (85,86), sa 75% osjetljivosti i 77% specifičnosti (82-84). Kretanje razine A β 42 i omjera A β 42/40 u plazmi ovisno o količini amiloidnih plakova prikazano je na slici 3.



Slika 3. Prikaz vrijednosti biomarkera u plazmi u ovisnosti o porastu amiloidnih plakova prikazanih PET skenom (48).

Uz Aβ42/40, predlaže se još i uporaba omjera Aβ42/43 (87), koji je snižen u osoba s Alzheimerovom demencijom u odnosu na kontrole iste dobi, te uporaba omjera Aβ42/APP669-711 koji je također snižen (88) u osoba s Alzheimerovom bolesti, a pokazuje osjetljivost od 93% te specifičnost od 96% pri razlikovanju amiloid pozitivnih od amiloid negativnih osoba. (83)

2.2.2. Markeri tau patologije

U dosadašnjim istraživanjima t-tau biomarker iz plazme je pokazao nisku osjetljivost (62%) i specifičnost (54%) odnosno značajna preklapanja u koncentracijama između osoba s Alzheimerovom demencijom i zdravih kontrola iste dobi (89,90). Za razliku od t-tau, razina p-tau 181 u plazmi je značajno povišena kod oboljelih s blagim kognitivnim poremećajem koji su razvili Alzheimerovu demenciju i u oboljelih od Alzheimerove demencije te omogućuje razlikovanje oboljelih od Alzheimerove bolesti u cijelom kontinuumu od zdravih osoba, osoba s FTD, VaD, progresivnom supranuklearnom paralizom, kortikobazalnim sindromom, Parkinsonovom bolesti i multiplom sistemskom atrofijom (91). Porast vrijednosti p-tau ovisno o porastu amiloidnih plakova na PET skenu, prikazan je na slici 3.

2.2.3. Ostali markeri u plazmi

Sinaptički markeri su markeri neurodegeneracije čime nisu specifični samo za Alzheimerovu bolest, već se povišene razine nalaze i u drugim bolestima živčanog sustava. Kod osoba s MCI i Alzheimerovom demencijom pronađene su povišene razine NF-L markera i do nekoliko godina prije nastupa simptoma (92), što ukazuje na njegovu važnost u ranoj dijagnostici, a osim toga bi se mogao koristiti i kao marker određivanja stadija bolesti (93,94). U razlikovanju osoba s Alzheimerovom demencijom i zdravih kontrola, NF-L iz plazme je postigao osjetljivost od 86% te specifičnost od 76% (95). Promatranjem postmortalnih promjena oboljelih od Alzheimerove demencije, otkrivena je povezanost Alzheimerove bolesti s kroničnom upalom, a među medijatorima upale, najvažnijima u ranoj dijagnostici Alzheimerove demencije pokazali su se interleukini (IL-1, IL-4, IL-6 i IL-10), citokin I-309, interferon- γ i TNF- α koji su povišeni u plazmi (94,96).

U novim studijama koje koriste proteomske analize većeg broja proteina nastoje se pronaći nove molekule u plazmi specifične za Alzheimerovu demenciju. Tako je u jednoj studiji otkriveno 10 proteina plazme koji se povezuju s progresijom blagog kognitivnog poremećaja u Alzheimerovu demenciju (97), a istražuju se i abnormalnosti metabolizma lipida u krvi oboljelih s Alzheimerovom demencijom. Također, otkriveno je 10 fosfolipida koji su predvidjeli konverziju MCI u Alzheimerovu demenciju u razdoblju od 2 do 3 godine, s 90% točnošću (98). Vrijednosti, osjetljivosti, specifičnosti i klinički značaj biomarkera u likvoru u dijagnostici Alzheimerove demencije prikazan je u Tablici 2.

Tablica 2. Vrijednosti, osjetljivosti, specifičnosti i klinički značaj biomarkera u plazmi. (Osjetljivost i specifičnost se odnose na razlikovanje osoba s Alzheimerovom demencijom od zdravih kontrola.)

	BIOMARKER		RAZINA U PLAZMI	OSJETLJIVOST/ SPECIFIČNOST (%)	KLINIČKI ZNAČAJ
Plazma	A β	A β 40	↓	-	A β markeri važni su u ranoj dijagnostici AD-a. (37)
		A β 42	↓	82/77	
		A β 42/40	↓	75/77	
		A β 42/APP66 9-711	↓	93/96	
	tau	t-tau	↑	62/54	P-tau se pokazao značajnim u diferencijalnoj dijagnostici. (91)
		p-tau	↑	-	
	markeri neuronalne ozljede	NF-L	↑	86/76	NF-L kao marker rane dijagnoze i određivanja stadija AD-a. (93,94)
	upala	interleukini	↑	-	Markeri upale pokazuju potencijal za ranu dijagnostiku AD-a. (94,96)
		citokin I-309	↑	-	
		interferon- γ	↑	-	
		TNF- α	↑	-	

2.3. OSTALI BIOMARKERI

Razvojem tehnologije i povećanjem detekcijske osjetljivosti, omogućena je uporaba drugih tjelesnih tekućina u otkrivanju i određivanju razine biomarkera za Alzheimerovu bolest. Tjelesne tekućine koje bi mogle biti primjenjive u otkrivanju patologije Alzheimerove bolesti su slina, urin i suze.

Slina je tekućina sastavljena od dvije komponente, mukoznog i seroznog sekreta, a luče ju parotidna, submandibularna i sublingvalna, te mnogo bukalnih žlijezda. Kako su submandibularna i sublingvalna žlijezda inervirane facijalnim živcem preko submandibularnog ganglija, a parotidna žlijezda glosofaringealnim živcem putem otičkog ganglija, direktno su povezane sa živčanim sustavom i time predstavljaju važan izvor biomarkera poremećaja živčanog sustava (99,100). Dnevno se luči između 800 i 1500 mL sline. S obzirom na veliku dnevnu produkciju i dostupnost (uzorci se prikupljaju neinvazivnim metodama), slina predstavlja budućnost dijagnosticiranja i praćenja Alzheimerove bolesti. Najvažniji biomarkeri za Alzheimerovu bolest pronađeni u slini su A β peptidi, t-tau i p-tau proteini, acetilkolinesteraza, laktoferin i trehaloza (101) iako su istraživanja markera Alzheimerove bolesti u slini zasad još malobrojna, dobiveni su obećavajući rezultati. Neke studije otkrile su visoke razine A β 42 u oboljelih od Alzheimerove demencije, dok su razine A β 40 bile nepromijenjene (102-104). Razine t-tau, p-tau i omjera p-tau/t-tau povišene su u slini u osoba s Alzheimerovom demencijom (105,106). Potencijal u dijagnostici predstavlja i acetilkolinesteraza, s izmjerenim niskim vrijednostima u osoba s Alzheimerovom demencijom, te neki antimikrobni peptidi poput laktoferina, koji je povišen u oboljelih od Alzheimerove demencije (101).

Urin je, kao i slina, tjelesna tekućina koja je lako dostupna i dnevno se proizvodi u velikim količinama, a zbog sastava daje uvid u metaboličko i patofiziološko stanje organizma. Ono što u urinu upućuje na patologiju Alzheimerove bolesti su modifikacije proteina i metabolizma lipida kao posljedica oksidativnog stresa (107,108). Potencijalni biomarkeri u urinu, koji imaju 90% točnost, su izoprostan, glicin, ukupna koncentracija slobodnih masnih kiselina i 8-hidroksi-2-deoksigvanozin (107-111). Navedeni biomarkeri su još uvijek u istraživačkim fazama.

Za kraj, iako je produkcija suza dosta oskudna, suze predstavljaju potencijalno dobar izvor biomarkera. Kombinacijom 4 proteina pronađenih u suzama, lipokalinom-1, dermicidinom, lizosomom C i laktrinom, Alzheimerova demencija se može dijagnosticirati s

81% osjetljivosti i 77% specifičnosti (112,113). Navedeni markeri još nisu dio svakodnevnog kliničkog rada i potrebna su detaljna i daljnja istraživanja radi potvrđivanja pouzdanosti.

2.4 NIA-AA KRITERIJI I ISTRAŽIVAČKE SMJERNICE ZA DIJAGNOZU ALZHEIMEROVE BOLESTI

Američki nacionalni institut za starenje i Alzheimerovu bolest (engl. National Institute on Aging and Alzheimer's Association) je 2011. godine utvrdio kriterije za postavljanje dijagnoze Alzheimerove demencije (114). Dijagnoza demencije se postavlja ukoliko postoje kognitivni ili bihevioralni simptomi koji:

- onemogućuju svakodnevno funkcioniranje
- predstavljaju pad u funkcioniranju u odnosu na prijašnje stanje
- ne mogu se objasniti delirijem ili većim psihijatrijskim poremećajem
- kognitivni poremećaj je ustanovljen kombinacijom anamneze, heteroanamneze i objektivnim ispitivanjem kognitivnog statusa
- poremećaj kognitivne ili bihevioralne funkcije u najmanje dvije od sljedećih domena:
 - poremećaj pamćenja novih informacija
 - poremećaj rasuđivanja i izvođenja kompleksnih vještina, loša prosudba
 - poremećaj vidno-prostornog snalaženja
 - poremećaj govora
 - promjene osobnosti i ponašanja. (114)

Tek nakon postavljanja dijagnoze na temelju kliničke slike i anamnestičkih podataka, NIA-AA predlaže uporabu slikovnih metoda i likvorskih biomarkera u svrhu potvrde dijagnoze, a biomarkere dijeli u dvije skupine- biomarkere amiloidne patologije (gdje je najvažniji peptid A β 42) i biomarkere neurodegeneracije (u koje su uključeni t-tau i p-tau181 iz likvora) (114). Iste godine su dane i kliničke smjernice za postavljanje dijagnoze blagog kognitivnog poremećaja koji u podlozi ima Alzheimerovu patologiju i za kojeg se očekuje konverzija u Alzheimerovu demenciju. Oni također, kao i gore navedeni kriteriji za Alzheimerovu demenciju, uključuju likvorske markere s jednakom podjelom u skupine. (115)

Napretkom i novim spoznajama u polju demencija, NIA-AA uviđa nedostatke smjernica iz 2011. godine te donosi prijedlog istraživačkih smjernica (engl. research framework) za dijagnozu Alzheimerove bolesti (116). Dok se u smjernicama iz 2011. godine biomarkere koristilo kao potvrdu dijagnoze kod postojanja kliničkih znakova Alzheimerove

demencije, u istraživačkim smjernicama dolazi do pomaka u razmišljanju koje teži postavljanju dijagnoze Alzheimerove bolesti tijekom kontinuuma prvenstveno na temelju korištenja markera (MR, PET, ali i likvorskih markera) zanemarujući kliničku prezentaciju bolesti (116). Uz to, u istraživačkim smjernicama odbacuje se podjela Alzheimerove bolesti na jasno definirane kliničke stadije (presimptomatski, MCI ili stadij demencije) te se nastoji Alzheimerovu bolest promatrati u kontinuitetu (117). Biomarkeri se u istraživačkim smjernicama, za razliku od smjernica iz 2011., dijele prema AT(N) klasifikaciji u skupinu depozita β amiloida (A=amiloid), patološkog tau (T=tau) ili u skupinu neurodegeneracije (N=neurodegeneracija) (116). A β markeri smatraju se najranijim znakom neuropatoloških promjena te bi se kao takvi mogli samostalno koristiti u definiranju Alzheimerove bolesti (49,116). Ipak, kako bi se zadovolji neuropatološki kriteriji za dijagnozu Alzheimerove bolesti, uz A β peptide, potrebni su još i tau markeri (118,119). Markeri neurodegeneracije (u klasifikaciji označeni slovom N), uz kognitivne simptome, omogućuju praćenje progresije, tj. određivanje težine bolesti (116). Važno je još jednom naglasiti kako se radi o istraživačkim smjernicama koje nisu predviđene za kliničku upotrebu, a uz to autori naglašavaju kako je prije provođenja određenog istraživanja važno validirati navedene smjernice (116).

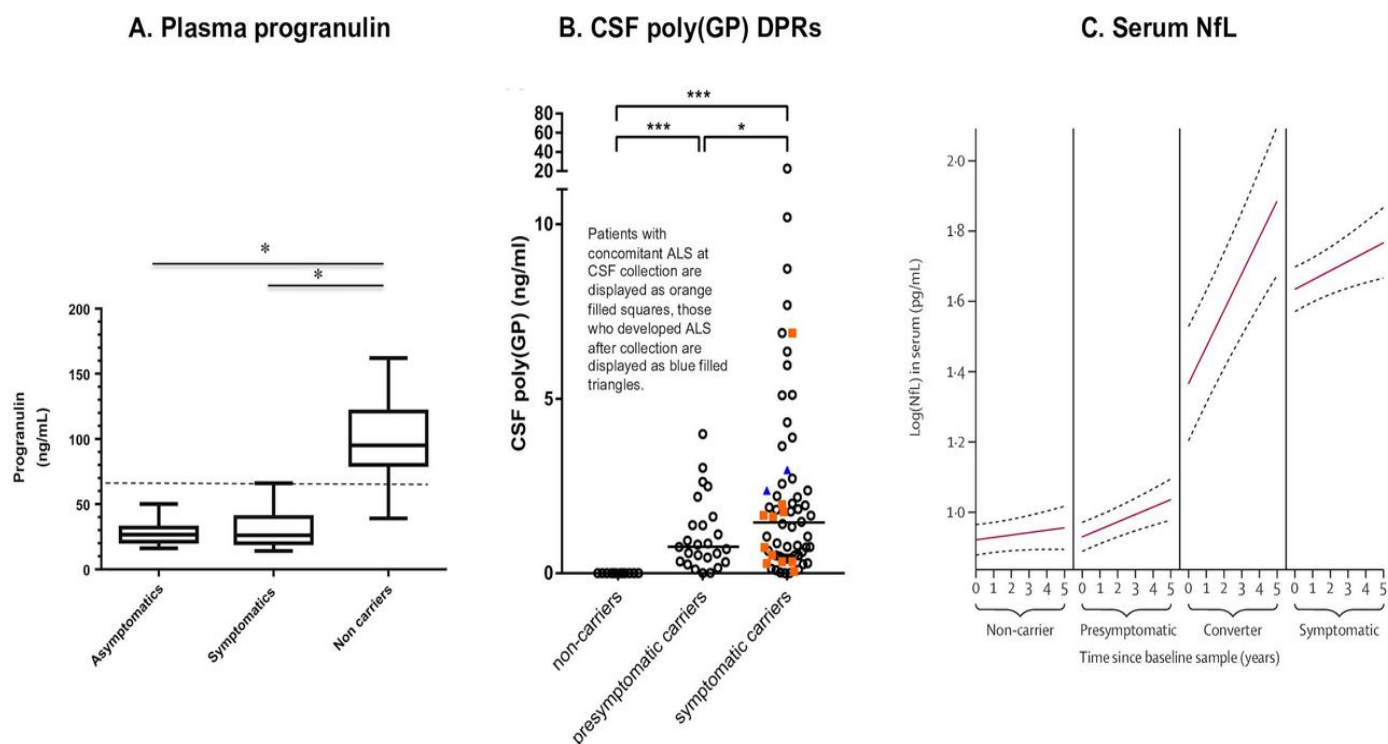
3. BIOMARKERI U OSTALIM DEMENCIJAMA

3.1. FRONTOTEMPORALNA DEMENCIJA

Alzheimerova demencija je najčešća vrsta demencija te su, sukladno tome, biomarkeri Alzheimerove demencije najbolje istraženi. Korištenje trenutno dostupnih likvorskih biomarkera za Alzheimerovu bolest može biti od koristi u dijagnostici FTD-a u smislu isključivanja Alzheimerove patologije. Osobito uspješnima, pokazali su se povišeni omjeri p-tau/A β 42 i t-tau/A β 42 u razlikovanju FTD i Alzheimerove demencije. Tako je omjer p-tau/A β 42 postigao osjetljivost od 87% i specifičnost od 80%, dok je omjer t-tau/A β 42 postigao osjetljivost od 89% i specifičnost od 79% u razlikovanju FTD i Alzheimerove demencije (120).

Danas se sve više pažnje pridaje nespecifičnim markerima neurodegeneracije, od kojih je najčešće proučavani marker NF-L, a smatra se značajnim u dijagnostici i prognozi FTD-a (121). Pronađene su njegove povišene vrijednosti u likvoru osoba s različitim fenotipovima FTD-a, a razvojem novih metoda, omogućeno je i preciznije mjerenje koncentracija NF-L u plazmi koje su u korelaciji s koncentracijama u likvoru (122,121).

U 30-50% slučajeva FTD ima genetsku podlogu, odnosno posljedica je patoloških mutacija. Za dvije najčešće mutacije, GRN mutacije i C9orf72 ekspanzije, otkriveni su specifični biomarkeri (121). Mutacije GRN gena dovode do sniženja razine proteina progranulina u likvoru i plazmi (121). Većina studija je ipak mjerenja progranulina provodila u plazmi u kojima je progranulin pokazao izuzetno visoku osjetljivost od 98.1% i specifičnost od 98.5%, što ga čini pouzdanim i jeftinijim u odnosu na genetičko testiranje (121). C9orf72 ekspanzija kodira 5 dipeptidnih ponavljajućih proteina (DRP, engl. dipeptide repeat protein) od kojih je zasad u likvoru uspješno izmjerena samo povišena koncentracija poli(GA) u presimptomatskoj i simptomatskoj fazi FTD-a (121,123,124). Kretanje vrijednosti markera NF-L, progranulina i poli(GA), u različitim fazama bolesti, može se vidjeti na grafu označenim kao slika 4.



Slika 4. (A) Razina plazmatskog progranulina u nositelja GRN mutacije; (B) razina CSF poli(GA) u nositelja C9orf72 mutacije; (C) razina NF-L proteina u osoba s genetskom FTD. ALS, amiotrofična lateralna skleroza; CSF, cerebrospinalna tekućina; DPR, dipeptidni ponavljajući peptid; FTD, frontotemporalna demencija; NF-L, laki lanac neurofilament proteina; C9orf72, kromosom 9, otvoreni okvir čitanja 72 (121).

3.2. DEMENCIJA S LEWYJEVIM TJELEŠCIMA I DEMENCIJA U PARKINSONOVOJ BOLESTI

Za demenciju s Lewyjevim tjelešcima i demenciju u Parkinsonovoj bolesti karakteristično je nakupljanje zajedničkog patološkog obilježja, Lewyjevih tjelešaca, te se i danas vode rasprave radi li se o dva različita entiteta ili o različitim fenotipovima iste bolesti (125).

Likovski biomarkeri koji se koriste u dijagnostici Alzheimerove bolesti mogu biti od pomoći u diferencijalnoj dijagnostici LBD-a. Razine A β 42 u likvoru su, ako uspoređujemo LBD, AD, PD i PDD, najniže upravo u oboljelih od LBD-a, a razine t-tau u likvoru su značajno niže kod LBD-a nego u oboljelih s Alzheimerovom demencijom, ali više nego u oboljelih od PDD-a (126,127). Kako α -sinuklein (α -syn) predstavlja glavnu patološku oznaku

LBD-a i PD-a, istražuju se različiti oblici α -syn kao biomarkera sinukleinopatija (126). Zasad su otkrivene snižene koncentracije ukupnog α -syn (t- α -syn, engl. total α -syn) te povišene koncentracije oligomernog α -syn (o- α -syn, engl. oligomer α -syn) kod pacijenata s PD i LBD, a istražuje se još potencijal fosforiliranog α -syn (p- α -syn, engl. phosphorylated α -syn) za detekciju sinukleinopatija u asimptomatskoj fazi bolesti (126). Ipak, kako bi se povećala dijagnostička preciznost, najbolje je određeni α -syn marker upotrijebiti zajedno s drugim dostupnim markerima iz likvora (126). Tako na primjer, istovremeno mjerenje o- α -syn i t- α -syn omogućuje diferenciranje LBD-a i Alzheimerove bolesti s 81% osjetljivosti i 74% specifičnosti (128).

3.3. VASKULARNI KOGNITIVNI POREMEĆAJ

Vaskularni kognitivni poremećaj (VCI) je kompleksni sindrom koji nastaje kao posljedica nekoliko različitih patoloških procesa, te je stoga potreban panel biomarkera za otkrivanje stupnja zastupljenosti svakog pojedinog procesa (129).

Markeri proučavani u svrhu razlikovanja VCI i Alzheimerove bolesti su A β 42 i A β 40. Razina A β 42 u likvoru niža je u oboljelih s Alzheimerovom demencijom u odnosu na VCI, dok je razina A β 40 niža u pacijenta s VCI nego u osoba s Alzheimerovom demencijom (130,131). Kako bi se dodatno olakšala diferencijalna dijagnostika ove dvije bolesti preporuča se uporaba omjera A β 42/40 (131).

Prema procesima koji sudjeluju u razvoju VCI, biomarkere možemo podijeliti u 4 skupine. To su: biomarkeri upalnog odgovora, biomarkeri ozljede središnjeg živčanog sustava, biomarkeri koagulacije i tromboze, te cirkulatorna mikroRNA (miRNA) (129). Najproučavaniji iz skupine biomarkera upalnog odgovora su interleukin-6 (IL-6) i CRP (132). Pronađena je pozitivna korelacija između vrijednosti IL-6 i hiperintenziteta signala bijele tvari na MR mozga (133). Kako se kao odgovor na IL-6 sintetizira CRP, smatra se da on može dati uvid u upalna zbivanja u mozgu, a njegove povišene vrijednosti u plazmi ukazuju na povećani rizik za razvoj demencije (129,134). NF-L ubrajamo u skupinu markera ozljede središnjeg živčanog sustava, a njegove povišene vrijednosti pronađene su u oboljelih od bolesti malih krvnih žila (SVD, engl. small vessel disease) (129,135). To nam je značajno jer se SVD smatra jednim od glavnih čimbenika razvoja VCI-a (135). Istraživanja biomarkera koagulacije i tromboze nisu dovela do jednoznačnih rezultata (136). Ipak, u literaturi se može pronaći kako se povišene vrijednosti fibrinogena i fosfolipaze A2 udružena s lipoproteinom (LpPLA2) dovode u vezu s povećanim rizikom od razvoja demencije (137,138). Usprkos

tome što su istraživanja cirkulatorne miRNA u sklopu vaskularne demencije i demencije nakon moždanog udara limitirana, uviđa se potencijal miRNA kao dijagnostičkog markera (129).

4. ZAKLJUČAK

Biokemijski markeri predstavljaju značajnu pomoć u svakodnevnom radu s osobama s demencijom jer mogu dati važne informacije u ranoj i točnijoj dijagnostici, diferencijalnoj dijagnostici, prognozi bolesti i praćenju odgovora na terapiju. Biomarkeri za Alzheimerovu bolest su do sada najbolje istraženi biomarkeri, a uključeni su i u kriterije za postavljanje dijagnoze Alzheimerove bolesti kroz cijeli kontinuum bolesti.

Iako su se dosad biomarkeri iz likvora smatrali najtočnijima, potreba za jednostavnijim i neinvazivnim metodama uzimanja uzoraka potaknula je znanstvenike na razvijanje novih senzitivnih metoda mjerenja biokemijskih markera u plazmi. Marker u plazmi bi omogućili provođenje *screening* programa i time dijagnosticiranje Alzheimerove bolesti i demencije kao i drugih demencija u ranoj fazi, prije razvoja jasnih kliničkih simptoma bolesti. Kontinuirano mjerenje razine biomarkera na kontrolnim pregledima omogućilo bi pak preciznije praćenje progresije i određivanje stadija bolesti. U praćenju progresije bolesti također bi bili pogodniji biomarkeri plazme ili nekih drugih lako dostupnih tjelesnih tekućina poput urina, sline ili čak suza.

Kako su demencije sve veći zdravstveni i društveni problem na svjetskoj razini, područje biokemijskih markera intenzivno se istražuje, a iako se danas najviše primjenjuju u znanstvenim istraživanjima, prepoznati su kao iznimno važni u svim aspektima zbrinjavanja demencija i stoga se ulažu znatni naponi u njihovo uključivanje u svakodnevnu kliničku praksu.

5. ZAHVALE

Posebno se zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Marini Boban koja je svojim interesom, pristupačnosti i razumijevanjem značajno olakšala pisanje ovog diplomskog rada. Hvala Vam!

Veliko hvala mojoj obitelji koja me podupirala tijekom čitavog obrazovanja. Hvala vam što ste uvijek vjerovali u mene. Puno hvala i mojim nećacima što su me neiscrpno podsjećali koliko je važno čuvati dijete u sebi. Pokazali ste mi kako su iskrenost, jednakost i razumijevanje, neke od temeljnih vrijednosti u medicini, utkane u ljudsku narav i da ih ponekad samo treba izvući na površinu.

Hvala svim mojim kolegama s kojima sam dijelila iskustva tijekom ovih 6 godina, olakšali ste mi studiranje.

Hvala mojem dečku koji je strpljivo slušao sve moje nedoumice oko diplomskog rada, i na kraju, neizmjereno hvala mojim prijateljima i sustanarima na Savi, s kojima sam proživljavala sve čari studentskog života. Hvala vam na svim druženjima, smijehu i bezbrižnosti. Uljepšali ste mi ove godine života i učinili ih nezaboravnima.

6. LITERATURA

1. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med* 2018;131(10):1161-1169.
2. Mahalingam S, Chen MK. Neuroimaging in Dementias. *Semin Neurol* 2019; 39(2):188-199.
3. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9(1):75.e2.
4. Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368:1326–1334.
5. Prince M, Wimo AGM, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015.
6. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2016;22(2):404-418.
7. Zhuang L, Yang Y, Gao J. Cognitive assessment tools for mild cognitive impairment screening. *J Neurol* 2021;268(5):1615-1622.
8. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256(3):183–194.
9. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256(3):240–246.
10. Mansbach WE, Mace RA, Clark KM. Mild cognitive impairment (MCI) in long-term care patients: subtype classification and occurrence. *Aging Ment Health* 2016;20(3): 271-276.
11. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology* 2007;68(4):288–291.
12. Wallin A, Nordlund A, Jonsson M, Lind K, Edman Å, Göthlin M, et al. The Gothenburg MCI study: design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36(1):114–131.
13. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2015;11(3):332–384.

14. Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Curr Alzheimer Res* 2017;14(11):1149-1154.
15. Ljubenkov PA, Geschwind MD. Dementia. *Semin Neurol* 2016;36(4):397-404.
16. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, i sur. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(12): 1600–1611.
17. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, i sur; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863–1872.
18. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, i sur. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456-2477.
19. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin* 2017;35(2):339-374.
20. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, i sur. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;15;76(11):1006-1014.
21. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):172-186.
22. Bell RD, Winkler EA, Sagare AP, Singh I, LaRue B, Deane R, i sur. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. *Neuron* 2010; 68:409–427.
23. Pendlebury ST and Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8:1006–1018.
24. Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin Sci (Lond)* 2017;131(11):1059-1068.
25. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA* 2019; 322(16):1589-1599.
26. Bjerke M, Engelborghs S. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *J Alzheimers Dis* 2018;62(3):1199-1209.
27. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, i sur. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699.
28. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, i sur. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535–562.

29. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, i sur. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):280-92.
30. Baldacci F, Lista S, O'Bryant SE, Ceravolo R, Toschi N, Hampel H; Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI). Blood-Based Biomarker Screening with Agnostic Biological Definitions for an Accurate Diagnosis Within the Dimensional Spectrum of Neurodegenerative Diseases. *Methods Mol Biol.* 2018;1750:139-155.
31. Hampel H, O'Bryant SE, Molinuevo JL, Zetterberg H, Masters CL, Lista S, i sur. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: mapping the road to the clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14:639–652.
32. Food and Drug Administration. Guidance for industry— E16 biomarkers related to drug or biotechnology product development: context, structure, and format of qualification submissions; 2011. Dostupno na: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e16-biomarkers-related-drug-or-biotechnology-product-development-context-structure-and-format>
33. Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J, i sur. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol.* 2018;136(6):821-853.
34. Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015;11:58–69.
35. Lista S, Faltraco F, Hampel H. Biological and methodical challenges of blood-based proteomics in the field of neurological research. *Prog Neurobiol* 2013;101–102:18–34.
36. Lista S, Faltraco F, Prvulovic D, Hampel H. Blood and plasma-based proteomic biomarker research in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2013;101–102:1–17.
37. Mattsson N, Zetterberg H, Blennow K. Lessons from multicenter studies on CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis.* 2010;2010:610613.
38. Niemantsverdriet E, Valckx S, Bjerke M, Engelborghs S. Alzheimer's disease CSF biomarkers: Clinical indications and rational use. *Acta Neurol Belg* 2017;117:591-602.
39. Blennow, K.; Hampel, H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:605–613.
40. Maddalena A, Papassotiropoulos A, Müller-Tillmanns B, Jung HH, Hegi T, Nitsch RM, i sur. Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring the cerebrospinal

- fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta-amyloid peptide⁴². *Arch Neurol* 2003;60(9):1202-1206.
41. Counts SE, Ikonomic MD, Mercado N, Vega IE, Mufson EJ. Biomarkers for the Early Detection and Progression of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics* 2017;14(1):35-53.
 42. Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2002;59:1729-1734.
 43. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:228-234.
 44. Brännström K, Islam T, Gharibyan AL, Iakovleva I, Nilsson L, Lee CC, i sur. The Properties of Amyloid- β Fibrils Are Determined by their Path of Formation. *J Mol Biol* 2018;430(13):1940-1949.
 45. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, i sur. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15(7):673-684.
 46. Lewczuk P, Matzen A, Blennow K, Parnetti L, Molinuevo JL, Eusebi P, i sur. Cerebrospinal Fluid A β 42/40 Corresponds Better than A β 42 to Amyloid PET in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017;55(2):813-822.
 47. Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF A β 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003;60:652-656.
 48. Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, Janelidze S, Zetterberg H, Brix B, i sur. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*. 2019;11(12):e11170.
 49. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med* 2018;284(6):643-663.
 50. Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid-beta accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain* 2016;139:1226–1236.
 51. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:98-106.

52. Slaets S, Le Bastard N, Martin JJ, Slegers K, Van Broeckhoven C, De Deyn PP, i sur. Cerebrospinal fluid Abeta1-40 improves differential dementia diagnosis in patients with intermediate P-tau181P levels. *J Alzheimers Dis* 2013;36:759-767.
53. Willemsse E, van Uffelen K, Brix B, Engelborghs S, Vanderstichele H, Teunissen C. How to handle adsorption of cerebrospinal fluid amyloid-beta (1-42) in laboratory practice? Identifying problematic handlings and resolving the issue by use of the Abeta42/Abeta40 ratio. *Alzheimers Dement* 2013;13:885-892.
54. Kolarova M, García-Sierra F, Bartos A, Ríchny J, Ripova D. Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2012;2012:731526.
55. Gong CX, Iqbal K. Hyperphosphorylation of microtubule associated protein tau: a promising therapeutic target for Alzheimer disease. *Curr Med Chem*, 2008;15(23):2321–2328.
56. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(4):627-45.
57. Kvartsberg H, Duits FH, Ingelsson M, Andreasen N, Öhrfelt A, Andersson K, i sur. Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015;11:1180–90.
58. Portelius E, Zetterberg H, Skillback T, Törnqvist U, Andreasson U, Trojanowski JQ, i sur. Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain* 2015;138:3373–85.
59. Wellington H, Paterson RW, Portelius E, Törnqvist U, Magdalinou N, Fox NC, i sur. Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease. *Neurology* 2016;86:829–35.
60. Tarawneh R, D'Angelo G, Crimmins D, Herries E, Griest T, Fagan AM, i sur. Diagnostic and Prognostic Utility of the Synaptic Marker Neurogranin in Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):561-71.
61. Shimohama S, Kamiya S, Taniguchi T, Akagawa K, Kimura J. Differential involvement of synaptic vesicle and presynaptic plasma membrane proteins in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236:239–242.
62. Davidsson P, Blennow K. Neurochemical dissection of synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1998;10:11–23.
63. Brinkmalm A, Brinkmalm G, Honer WG, Frölich L, Hausner L, Minthon L, i sur. SNAP-25 is a promising novel cerebrospinal fluid biomarker for synapse degeneration in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2014;9:53.

64. Yuan A, Rao MV, Veeranna Nixon RA. Neurofilaments at a glance. *J Cell Sci* 2012;125:3257–3263.
65. Yuan A, Rao MV, Veeranna Nixon RA. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9:a018309.
66. Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, Trojanowski JQ, Portelius E, Shaw LM, i sur. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with Alzheimer disease progression. *JAMA Neurol* 2016;73:60–67.
67. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, i sur. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15:673–684.
68. Rojas JC, Karydas A, Bang J, Tsai RM, Blennow K, Liman V, i sur. Plasma neurofilament light chain predicts progression in progressive supranuclear palsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(3):216-25.
69. Rohrer JD, Woollacott IO, Dick KM, Brotherhood E, Gordon E, Fellows A, i sur. Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia. *Neurology.* 2016;87(13):1329-36.
70. Hansson O, Janelidze S, Hall S, Magdalinou N, Lees AJ, Andreasson U, i sur; Swedish BioFINDER study. Blood-based NfL: A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. *Neurology.* 2017;88(10):930-937.
71. Park SA, Han SM, Kim CE. New fluid biomarkers tracking non-amyloid- β and non-tau pathology in Alzheimer's disease. *Exp Mol Med.* 2020;52(4):556-568.
72. Braunewell KH. The visinin-like proteins VILIP-1 and VILIP-3 in Alzheimer's disease-old wine in new bottles. *Front Mol Neurosci* 2012;5,20.
73. Kester MI, Teunissen CE, Sutphen C, Herries EM, Ladenson JH, Xiong C, i sur. Cerebrospinal fluid VILIP-1 and YKL-40, candidate biomarkers to diagnose, predict and monitor Alzheimer's disease in a memory clinic cohort. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):59.
74. Tarawneh R, D'Angelo G, Macy E, Xiong C, Carter D, Cairns NJ, i sur. Visinin-like protein-1: diagnostic and prognostic biomarker in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2011;70(2):274-85.
75. Tarawneh R, Head D, Allison S, Buckles V, Fagan AM, Ladenson JH, i sur. Cerebrospinal Fluid Markers of Neurodegeneration and Rates of Brain Atrophy in Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2015;72(6):656-65.
76. Sutphen CL, McCue L, Herries EM, Xiong C, Ladenson JH, Holtzman DM, i sur; ADNI. Longitudinal decreases in multiple cerebrospinal fluid biomarkers of neuronal

- injury in symptomatic late onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(7):869-879.
77. Leko MB, Borovečki F, Dejanović N, Hof PR, Šimić G. Predictive Value of Cerebrospinal Fluid Visinin-Like Protein-1 Levels for Alzheimer's Disease Early Detection and Differential Diagnosis in Patients with Mild Cognitive Impairment. *J. Alzheimer's Dis*. 2016;50,765–778.
78. Obrocki P, Khatun A, Ness D, Senkevich K, Hanrieder J, Capraro F, i sur. Perspectives in fluid biomarkers in neurodegeneration from the 2019 biomarkers in neurodegenerative diseases course-a joint PhD student course at University College London and University of Gothenburg. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):20.
79. Lee H, Ugay D, Hong S, Kim Y. Alzheimer's Disease Diagnosis Using Misfolding Proteins in Blood. *Dement Neurocogn Disord*. 2020;19(1):1-18.
80. Blennow K, Zetterberg H. Understanding biomarkers of neurodegeneration: ultrasensitive detection techniques pave the way for mechanistic understanding. *Nat Med* 2015;21:217–9.
81. Bălașa AF, Chircov C, Grumezescu AM. Body Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease-An Up-To-Date Overview. *Biomedicines*. 2020;8(10):421.
82. Lee J, Kim SJ, Hong S, Kim Y. Diagnosis of Alzheimer's disease utilizing amyloid and tau as fluid biomarkers. *Exp Mol Med* 2019;51,1–10.
83. Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, Kato T, Sakurai T, Arahata Y, i sur. Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. *Proc Jp. Acad Ser B Phys Biol Sci* 2014;90,353–364.
84. Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S, Zetterberg H, van Westen D, Jeromin A, i sur. Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Sci Rep* 2016;6,26801.
85. Pérez-Grijalba V, Arbizu J, Romero J, Prieto E, Pesini P, Sarasa L, i sur. Plasma A β 42/40 ratio alone or combined with FDG-PET can accurately predict amyloid-PET positivity: a cross-sectional analysis from the AB255 Study. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):96.
86. Pérez-Grijalba V, Romero J, Pesini P, Sarasa L, Monleón I, San-José I, i sur. Plasma A β 42/40 Ratio Detects Early Stages of Alzheimer's Disease and Correlates with CSF and Neuroimaging Biomarkers in the AB255 Study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(1):34-41.
87. Zou K, Liu J, Watanabe A, Hiraga S, Liu S, Tanabe C, i sur. Abeta43 is the earliest-depositing Abeta species in APP transgenic mouse brain and is converted to Abeta41 by two active domains of ACE. *Am. J. Pathol*. 2013;182,2322–2331.

88. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne V.L, Kato T, Doecke J, Dore V, i sur. High performance plasma amyloid-beta biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018;554, 249–254.
89. Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, Insel PS, Andreasson U, Stomrud E, i sur. Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology* 2016;87,1827–1835.
90. Fossati S, Ramos Cejudo J, Debure L, Pirraglia E, Sone JY, Li Y, i sur. Plasma tau complements CSF tau and P-tau in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Diagn Assess Dis Monit* 2019;11,483–492.
91. Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, i sur. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: A diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol.* 2020;19,422–433.
92. Benussi A, Karikari TK, Ashton N, Gazzina S, Premi E, Benussi L, i sur. Diagnostic and prognostic value of serum NfL and p-Tau181 in frontotemporal lobar degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2020;91(9):960-967.
93. Milà-Alomà M, Suárez-Calvet M, Molinuevo JL. Latest advances in cerebrospinal fluid and blood biomarkers of Alzheimer's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12,1756286419888819.
94. Altuna-Azkargorta M, Mendioroz-Iriarte M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Neurologia (Engl Ed).* 2018;S0213-4853(18)30091-4.
95. Lewczuk P, Ermann N, Andreasson U, Schultheis C, Podhorna J, Spitzer P, i sur. Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):71.
96. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2018;4:575-590.
97. Hye A, Ridloch-Contreras J, Baird A.L, Ashton N.J, Bazenet C, Leung R, i sur. Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10,799–807.
98. Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, Zhong X, Mhyre TR, MacArthur LH, i sur. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat. Med.* 2014;20,415–418.
99. Farah R, Haraty H, Salame Z, Fares Y, Ojcius DM, Said Sadier, i sur. Biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases. *Biomed. J.* 2018;41,63–87.

100. Jasim H, Carlsson A, Hedenberg-Magnusson B, Ghafouri B, Ernberg M. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. *Sci. Rep.* 2018;8,3220.
101. Bălașa AF, Chircov C, Grumezescu AM. Body Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease-An Up-To-Date Overview. *Biomedicines.* 2020;8(10):421.
102. Ashton NJ, Ide M, Zetterberg H, Blennow K. Salivary Biomarkers for Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Neurol. Ther.* 2019;8,83–94.
103. Sabbagh MN, Shi J, Lee M, Arnold L, Al-Hasan, Heim J, i sur. Salivary beta amyloid protein levels are detectable and differentiate patients with Alzheimer's disease dementia from normal controls: Preliminary findings. *BMC Neurol.* 2018;18,155.
104. Lee M, Guo J-P, Kennedy K, McGeer E, McGeer P. A Method for Diagnosing Alzheimer's Disease Based on Salivary Amyloid- Protein 42 Levels. *J. Alzheimer's Dis.* 2016;55,1–8.
105. Glerup HS, Hasselbalch SG, Simonsen AH. Biomarkers for Alzheimer's Disease in Saliva: A Systematic Review. *Dis. Markers* 2019;2019,4761054.
106. Pেকেles H, Qureshi HY, Paudel HK, Schipper HM, Gornistky M, Chertkow H. Development and validation of a salivary tau biomarker in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement. Diagn. Assess. Dis. Monit.* 2019;11,53–60.
107. Hrubešová K, Fousková M, Habartová L, Fišar Z, Jirák R, Raboch J, i sur. Search for biomarkers of Alzheimer's disease: Recent insights, current challenges and future prospects. *Clin. Biochem.* 2019;72,39–51.
108. Hartmann S, Kist TBL. A review of biomarkers of Alzheimer's disease in non-invasive samples. *Biomark. Med.* 2018;12,677–690.
109. García-Blanco A Peña-Bautista C, Oger C, Vigor C, Galano J-M, Durand T, i sur. Reliable determination of new lipid peroxidation compounds as potential early Alzheimer Disease biomarkers. *Talanta* 2018;184,193–201.
110. Dunstan RH, Sparkes DL, Macdonald MM, De Jonge XJ, Dascombe BJ, Gottfries J, i sur. Diverse characteristics of the urinary excretion of amino acids in humans and the use of amino acid supplementation to reduce fatigue and sub-health in adults. *Nutr. J.* 2017;16,19.
111. Zengi O, Karakas A, Ergun U, Senes M, Inan L, Yucel D. Urinary 8-hydroxy-20-deoxyguanosine level and plasma paraoxonase 1 activity with Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50,529.
112. Wood, H. Could tear proteins be biomarkers for Alzheimer disease? *Nat. Rev. Neurol.* 2016;12,432.

113. Kalló G, Emri M, Varga Z, Ujhelyi B, Tózsér J, Csutak A, i sur. Changes in the Chemical Barrier Composition of Tears in Alzheimer's Disease Reveal Potential Tear Diagnostic Biomarkers. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158000.
114. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, i sur. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
115. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, i sur. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9.
116. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, i sur. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562.
117. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, i sur. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016;12:292–323.
118. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, i sur. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol*. 2012;123:1–11.
119. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, i sur. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8:1–13.
120. Meeter LH, Kaat LD, Rohrer JD, van Swieten JC. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(7):406-419.
121. Swift IJ, Sogorb-Esteve A, Heller C, Synofzik M, Otto M, Graff C, i sur. Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(2):204-215.
122. Morelli C, Tiloca C, Colombrita C, Zambon A, Soranna D, Lafronza A, i sur. CSF angiogenin levels in amyotrophic lateral Sclerosis-Frontotemporal dementia spectrum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2020;21(1-2):63-69.
123. Gendron TF, Chew J, Stankowski JN, Hayes LR, Zhang YJ, Prudencio M, i sur. Poly(GP) proteins are a useful pharmacodynamic marker for C9ORF72-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Transl Med*. 2017;9(383):eaai7866.

124. Lehmer C, Oeckl P, Weishaupt JH, Volk AE, Diehl-Schmid J, Schroeter ML, i sur. Poly-GP in cerebrospinal fluid links C9orf72-associated dipeptide repeat expression to the asymptomatic phase of ALS/FTD. *EMBO Mol Med.* 2017;9(7):859-868.
125. Bencs V, Bencze J, Módis VL, Simon V, Kálmán J, Hortobágyi T. A Parkinson-kórhoz társuló demencia és a Lewy-testes demencia patológiai és klinikai összehasonlítása [Pathological and clinical comparison of Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies]. *Orv Hetil.* 2020;161(18):727-737. Hungarian.
126. Parnetti L, Paciotti S, Farotti L, Bellomo G, Sepe FN, Eusebi P. Parkinson's and Lewy body dementia CSF biomarkers. *Clin Chim Acta.* 2019;495:318-325.
127. Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, Peducci M, Padiglioni C, D'Amore C, i sur. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Biol Psychiatry.* 2008;64(10):850-5.
128. van Steenoven I, Majbour NK, Vaikath NN, Berendse HW, van der Flier WM, van de Berg WDJ, i sur. α -Synuclein species as potential cerebrospinal fluid biomarkers for dementia with lewy bodies. *Mov Disord.* 2018;33(11):1724-1733.
129. Cipollini V, Troili F, Giubilei F. Emerging Biomarkers in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: From Pathophysiological Pathways to Clinical Application. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2812.
130. Tang W, Huang Q, Wang Y, Wang ZY, Yao YY. Assessment of CSF A β 42 as an aid to discriminating Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment: a meta-analysis of 50 studies. *J Neurol Sci.* 2014 Oct 15;345(1-2):26-36.
131. Spies PE, Slats D, Sjögren JM, Kremer BP, Verhey FR, Rikkert MG, i sur. The cerebrospinal fluid amyloid beta42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer's disease from non-Alzheimer's dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2010;7(5):470-6.
132. Belkhef M, Beder N, Mouhoub D, Amri M, Hayet R, Tighilt N, i sur. The involvement of neuroinflammation and necroptosis in the hippocampus during vascular dementia. *J. Neuroimmunol.* 2018;15,48–57.
133. Nagai K, Kozaki K, Sonohara K, Akishita M, Toba K. Relationship between interleukin-6 and cerebral deep white matter and periventricular hyperintensity in elderly women. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2011;11,328–332.
134. Hilal S, Ikram MA, Verbeek MM, Franco OH, Stoops E, Vanderstichele H, i sur. C-Reactive Protein, Plasma Amyloid- β Levels, and Their Interaction with Magnetic Resonance Imaging Markers. *Stroke* 2018;49,2692–2698

135. Duering M, Konieczny MJ, Tiedt S, Baykara E, Tuladhar AM, Van Leijssen E, i sur. Serum Neurofilament Light Chain Levels Are Related to Small Vessel Disease Burden. *J. Stroke* 2018;20,228–238.
136. Vilar-Bergua A, Riba-Llena I, Nafria C, Bustamante A, Llombart V, Delgado P, i sur. Blood and CSF biomarkers in brain subcortical ischemic vascular disease: Involved pathways and clinical applicability. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016;36,55–71.
137. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, Gutnikov SA, Algra A, Van Gijn J, i sur. Fibrinogen Concentration and Risk of Ischemic Stroke and Acute Coronary Events in 5113 Patients with Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke. *Stroke* 2004;35,2300–2305.
138. Fitzpatrick AL, Irizarry MC, Cushman M, Jenny NS, Chi GC, Koro C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and Risk of Dementia in the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2014;235,384–391.

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 03.03.1998. godine u Karlovcu gdje završavam Osnovnu školu "Dragojle Jarnević" i "Gimnaziju Karlovac". 2016. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom svog fakultetskog obrazovanja sudjelujem u prikupljanju podataka za projekt EHUH prof. dr. sc. Bojana Jelakovića u razdoblju od studenog 2019. do ožujka 2020. godine. Pod vodstvom prof. dr. sc. Pećine-Šlaus sudjelujem u pisanju članka "Bilateral Meningioma: A case Report and Review of the Literature", koji je objavljen u časopisu International Journal of Molecular Sciences. Tijekom srednjoškolskog i fakultetskog obrazovanja rekreativno se bavim crossfitom. Služim se engleskim i njemačkim jezikom, a područja interesa su mi neurologija i ginekologija.

