

# Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju Alzheimerove demencije

---

Pasanec, Ivana

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:105:133179>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Pasanec**

**Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju Alzheimerove demencije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju Vrapče, pod vodstvom doc. dr. sc. Dubravke Kalinić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Dubravka Kalinić, dr. med.

## **POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:**

**Ab42** – Oblik amiloid- $\beta$ -peptida od 42 aminokiseline (engl. *42-aminoacid-  $\beta$ - amyloid peptide*)

**AChE** – acetilkolinesteraza

**AD** – Alzheimerova demencija

**AD8** – *Ascertain Dementia 8-Item Informant Questionnaire*

**ADAS-Cog** – *Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale*

**APOE** – apolipoprotein E

**APP** – amiloidni perkursorski protein (engl. *amyloid precursor protein*)

**APP** - amiloidni prekursorski protein

**AQ** – *Alzheimer's Questionnaire*

**A $\beta$**  – amiloid- $\beta$ -peptid

**BuChE** – butirilkolinesteraza

**CBS** – kortikobazalni sindrom (engl. *corticobasal syndrome*)

**ChEI** – inhibitori kolinesteraze (engl. *cholinesterase inhibitors*)

**CSL** – cerebrospinalni likvor

**CT** – Kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

**CVLT** – *California Verbal Learning Test*

**DMTs** – lijekovi koje modificiraju bolest (engl. *Disease Modifying Therapies*)

**DSM-5** – Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, peto izdanje (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*)

**EOAD** – demencija u AD s ranim početkom (engl. *early-onset Alzheimer's disease*)

**FCRT** – *Free and Cued Selective Reminding Test*

**FDA** – Američka Agencija za hranu i lijekove (*The United States Food and Drug Administration*)

**FDG-PET** – fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija (engl. *Fluorodeoxyglucose -positron emission tomography*)

**GWAS** – cjelogenomska asocijacijske studije (engl. *genome-wide association studies*)

**HgbA1c** – Hemoglobin A1c test

**HGT** – Test skrivenog objekta (*Hidden goal test*)

**HIV** – virus humane imunodeficijencije (engl. *Human Immunodeficiency Virus*)

**IQCODE** – *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*

**LOAD** – demencija u AD s kasnim početkom (engl. *late-onset Alzheimer's disease*)

**lvPPA** – logopenična varijanta primarne progresivne afazije (engl. *Logopenic variant of primary progressive aphasia*)

**MCI** – blago kognitivno oštećenje (engl. *Mild Cognitive Impairment*)

**MIS** – *Memory Impairment Screen*

**MMSE** – Mini-mental test (*Mini Mental State Examination*)

**MoCA** – *Montreal Cognitive Assessment*

**MRI** – magnetska rezonancija (engl. *Magnetic Resonance Imaging*)

**NeuroAD** – *Neurostimulation combined with Cognitive Intervention in AD*

**NFT** – neurofibrilarna vlakna (engl. *neurofibrillary tangles*)

**NIA-AA** – Američki nacionalni institut za starenje i Alzheimerovu bolest ( *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*)

**NMDA** – N-metil-D-aspartat

**NPS** – neuropsihijatrijski simptomi

**NPT** – nefarmakološko liječenje

**PCA** – posteriorna kortikalna atrofija (engl. *Posterior cortical atrophy*)

**PET** – pozitronska emisijska tomografija (engl. *Positron Emission Tomography*)

**PSEN-1** – presenilin-1

**PSEN-2** – presenilin-2

**RBANS** – *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*

**RH** – Republika Hrvatska

**rTMS** – ponavljajući TMS (engl. *Repetitive TMS*)

**SPECT** – kompjuterizirana tomografija emisijom jednog fotona (engl. *Single-Photon Emission Computerized Tomography*)

**TMS** – transkranijalna magnetska stimulacija (engl. *Transcranial Magnetic Stimulation*)

**TSH** – tireoidni stimulirajući hormon (engl. *thyroid stimulating hormone*)

## Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod .....	1
2. Epidemiologija .....	1
2.1 Epidemiologija Alzheimerove demencije u Republici Hrvatskoj .....	3
3. Etiologija i čimbenici rizika .....	3
3.1 Čimbenici rizika na koje se ne može utjecati .....	3
3.2 Čimbenici rizika na koje se može utjecati .....	4
4. Neuropatologija i patofiziologija Alzheimerove demencije .....	5
5. Klinička slika .....	7
5.1 Karakteristike različitih kliničkih slika AD-a: .....	8
5.2 Kognitivni simptomi .....	9
5.3 Neuropsihijatrijski simptomi .....	11
6. Klasifikacija i dijagnostički kriteriji .....	12
6.1 DSM-5 klasifikacija .....	12
6.2 NIA-AA klasifikacija iz 2011. godine .....	14
6.2.1 NIA-AA 2011 – PRETKLINIČKI STADIJ .....	15
6.2.2 NIA-AA 2011. – MCI UZROKOVAN AD .....	16
6.2.3 NIA-AA 2011. – STADIJ DEMENCIJE UZROKOVANE AD-om .....	17
7. Dijagnostika .....	19
7.1 Povijest bolesti, anamneza i heteroanamneza .....	21
7.2 Procjena mentalnog stanja .....	23
7.3 Upitnici i kognitivni testovi probira .....	25
7.3.1 Standardizirani upitnici za procjenu temeljeni na heteroanamnestičkim podacima: .....	26
7.3.2 Standardizirani testovi probira: .....	27
7.3.3. Test skrivenog objekta .....	29
7.4 Opći fizikalni pregled .....	30
7.5 Neuropsihologijsko testiranje .....	31
7.6 Laboratorijske pretrage .....	32
7.7 Slikovne neuroradiološke pretrage .....	33
7.7.1 Strukturalna neuroradiološka dijagnostika .....	33
7.7.2 Funkcijska i molekularna neuroradiološka dijagnostika .....	34
7.8 Analiza cerebrospinalnog likvora .....	35
7.9 Biomarkeri .....	35
7.9.1 Biomarkeri u CSL .....	36

7.9.2 Slikovni biomarkeri .....	37
7.9.3. Korištenje biomarkera u kliničkoj praksi .....	37
7.10 Dijagnostički postupak .....	38
8. Liječenje.....	40
8.1 Farmakološko simptomatsko liječenje .....	40
8.1.1 Inhibitori kolinesteraze.....	40
8.1.2 Antagonist NMDA receptora .....	43
8.2 Lijekovi koji modificiraju bolest.....	43
8.3 Liječenje neuropsihijatrijskih simptoma .....	44
8.4 Nefarmakološko liječenje .....	45
9. Zaključak .....	47
10. Zahvala.....	49
11. Popis literature .....	50
12. Životopis .....	57



## **SAŽETAK**

### **Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju Alzheimerove demencije**

**Ivana Pasanec**

Alzheimerova bolest najčešći je uzrok demencije te se smatra javnozdravstvenim prioritetom. Radi se o sporo progresivnoj neurodegenerativnoj bolesti koja se pojavljuje u osoba starije životne dobi. Pretpostavlja se da u svijetu boluje više od 50 milijuna osoba te da će se ta brojka utrostručiti do 2050. godine. Na temelju dobi kada je bolest počela, Alzheimerova demencija (AD) može se podijeliti na Alzheimerovu demenciju s ranim početkom, rijedak oblik u kojem bolest počinje prije 65. godine života, i češću Alzheimerovu demenciju s kasnim početkom. Temeljni uzrok još nije poznat, no pretpostavlja se da kompleksna genska podloga međudjelovanjem s okolišnim čimbenicima dovodi do nastanka bolesti. Čimbenici rizika na koje se ne može utjecati su dob i genetički čimbenici. Osim njih postoje brojni čimbenici na koje se može utjecati te se na njima zasniva prevencija. Posebice važni promjenjivi čimbenici su edukacija i mentalna aktivnost, socijalne interakcije, konzumacija alkohola, pušenje, učestale traume glave, smanjena fizička aktivnost, hipertenzija, hiperkolesterolemija, šećerna bolest te pretilost. Patološki bolest je karakterizirana izrazitom kortikalnom atrofijom, ekstracelularnim amiloidnim plakovima i intracelularnim nakupinama neurofibrilarnih vlakana hiperfosforiliranog tau-proteina. AD je karakterizirana polaganim progresivnim kognitivnim propadanjem s popratnim smanjenjem funkcijskih sposobnosti. Osim kognitivnih simptoma može doći do teških neuropsihijatrijskih simptoma. Kliničke faze dijele se na pretkliničku fazu te blagi, umjereni i teški stadij. Tipična i najčešća prezentacija je amnestična, no postoje i druge atipične prezentacije. Dvije su glavne klasifikacije koje se koriste prilikom dijagnosticiranja: klasifikacija velikog neurokognitivnog poremećaja i blagog neurokognitivnog poremećaja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje, peto izdanje (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5*) te klasifikacija Američkog nacionalnog instituta za starenje i Alzheimerovu bolest (NIA-AA, *engl.* National Institute on Aging and Alzheimer's Association) iz 2011.godine. Prvi korak u odgovarajućoj skrbi pacijenata koji boluju od AD je točna i pravovremena dijagnoza. Klinička procjena predstavlja središnji pristup dijagnozi AD te se biomarkeri još uvijek ne preporučuju u rutinskoj kliničkoj praksi. Svakom bolesniku kod kojeg postoji sumnja na neurokognitivni poremećaj preporučuje se raditi rutinske pretrage koje obuhvaćaju:

anamnezu, heteroanamnezu, procjenu mentalnog statusa, sistematski fizikalni pregled, kognitivni probirni test, neuropsihologijsko testiranje, osnovne laboratorijske pretrage i strukturalnu neuroradiološku dijagnostiku. Ako je potrebno dijagnostička procjena može se proširiti i uključivati lumbalnu punkciju i funkcijsku molekularnu neuroradiološku dijagnostiku kako bi se odredili biomarkeri specifični za AD. Odobreni lijekovi za bolesnike s AD-om uključuju inhibitore kolinesteraze (galantamin, donepezil i rivastigmin) i antagonist N-metil-D-aspartat receptora (memantin). Trenutačno dostupni lijekovi za liječenje AD-a djeluju na kolinergičku ili glutamatergičku neurotransmisiju te samo ublažavaju simptome. Posljednjih desetljeća intenzivno se traga za novim lijekovima koji bi modificirali samu bolest te iako su brojni trenutačno u kliničkim ispitivanjima još ni jedan nije odobren. Nefarmakološka terapija čini važan dio skrbi za oboljele te je prva opcija za ublažavanje neuropsihijatrijskih simptoma i problematičnog ponašanja. Neke od češćih nefarmakoloških metoda su vježbanje i motorička rehabilitacija, kognitivne intervencije, radne terapije, psihološka terapija, glazbena terapija i art terapija.

Ključne riječi: Alzheimerova demencija, dijagnostika, liječenje, dijagnostički kriteriji, biomarkeri

## **SUMMARY**

### **Contemporary approach to the diagnosis and treatment of Alzheimer's dementia**

**Ivana Pasanec**

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia and is considered a public health priority. It is a slowly progressive neurodegenerative disease that appears mostly in elderly people. It is assumed that more than 50 million people are affected in the world and that this number will triple by 2050. Based on the age when the disease began, Alzheimer's dementia (AD) can be divided into early-onset AD, a rare form in which the disease begins before the age of 65, and the more common late-onset AD. The underlying cause is not yet known, but it is assumed that a complex genetic background, interacting with environmental factors, leads to the onset of the disease. Risk factors that cannot be influenced are age and genetic factors. Apart from them, there are numerous factors that can be influenced, and prevention is based on them. Particularly important variable factors are education and mental activity, social interactions, alcohol consumption, smoking, frequent head trauma, reduced physical activity, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus and obesity. The pathological disease is characterized by pronounced cortical atrophy, extracellular amyloid plaques and intracellular accumulations of hyperphosphorylated tau-protein neurofibrillary fibres. Alzheimer's dementia is characterized by a slow progressive cognitive decline with an accompanying decrease in functional abilities. In addition to cognitive symptoms, severe neuropsychiatric symptoms may also occur. Clinical phases are divided into preclinical phase and mild, moderate and severe stage. The typical and most common presentation is amnesic, but there are also other atypical presentations. There are two main classifications used in diagnosis: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) classification of major neurocognitive disorder and mild neurocognitive disorder, and National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA -AA) classification from 2011. The first step in the proper care of patients suffering from AD is an accurate and timely diagnosis. Clinical assessment is the central approach to the diagnosis of AD, and biomarkers are still not recommended in routine clinical practice. Every patient suspected of having a neurocognitive disorder is recommended to undergo routine tests that include history, informant history, mental status assessment, systematic physical examination, cognitive screening test, neuropsychological testing, basic laboratory tests and

structural neuroradiological diagnostics. If necessary, the diagnostic evaluation can be expanded to include lumbar puncture and functional molecular neuroradiological diagnostics to determine biomarkers specific for AD. Approved medications for Alzheimer's patients include cholinesterase inhibitors (galantamine, donepezil and rivastigmine) and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (memantine). Currently available drugs for the treatment of AD act on cholinergic or glutamatergic neurotransmission and only alleviate symptoms. In recent decades, there has been an intensive search for new drugs that would modify the disease itself, and although in numerous cases none of them have been approved in clinical trials. Non-pharmacological therapy is an important part of patient care and is the first option for alleviating neuropsychiatric symptoms and problematic behaviour. Some of the more common non-pharmacological methods are exercise and motor rehabilitation, cognitive interventions, occupational therapy, psychological therapy, music therapy and art therapy.

Key words: Alzheimer's dementia, diagnosis, treatment, diagnostic criteria, biomarker

## **1. Uvod**

Alzheimerova demencija (AD) najčešći je tip demencije. Definira se kao sporo progresivna neurodegenerativna bolest, patološki karakterizirana amiloidnim plakovima i neurofibrilarnim čvorovima u zahvaćenim dijelovima moždanog tkiva. Ozbiljno utječe na kognitivne sposobnosti osobe uzrokujući gubitak pamćenja i pad ostalih kognitivnih funkcija. AD je složena, neizlječiva i progresivna te je povezana s visokom stopom morbiditeta i mortaliteta u starijih osoba (1).

Trenutačno u svijetu ima oko 50 milijuna oboljelih i predviđa se da će se taj broj udvostručiti svakih pet godina te će se povećati na 152 milijuna do 2050. godine. AD brzo postaje jedna od najskupljih, najsmrtonosnijih i najviše opterećujućih bolesti ovog stoljeća (2).

Godine 1906. njemački psihijatar i patolog Alois Alzheimer izvijestio je o prvom slučaju ove demencije, koja je po njemu kasnije i dobila ime. Opisao je slučaj Auguste Deter, 51-godišnje žene s kognitivnim poremećajima, dezorijentacijom, deluzijama i drugim promjenama u ponašanju. Gospođa Deter umrla je 1906. godine nakon čega je Alzheimerov neuropatološki nalaz pokazao difuznu atrofiju mozga i „posebne promjene u klasterima kortikalnih stanica“. Od tada se naše razumijevanje patofiziologije AD-a značajno promijenilo. Bolest se sada smatra kontinuitetom u kojem prvi stadij počinje desetljećima prije nego što se očituje kliničkim simptomima (2,3).

Unatoč velikim naporima i brojnim istraživanjima trenutačno ne postoji lijek koji bi modificirao tijek AD i doveo do izlječenja. Dostupni su lijekovi i terapije koji mogu poboljšati i olakšati simptome (4).

## **2. Epidemiologija**

Ukupan broj osoba s demencijom u svijetu u 2010. godini procjenjivao se na 35,6 milijuna te je Svjetska zdravstvena organizacija 2012. godine demenciju proglasila svjetskim javno-zdravstvenim prioritetom (5).

Alzheimer's Disease International, 2018. godine, procijenio je prevalenciju demencije na oko 50 milijuna osoba diljem svijeta (6). Predviđa se da će do 2030. godine ta brojka narasti na 82 milijuna, a do 2050. godine u svijetu bi od demencije moglo bolovati 152

milijuna ljudi. Što znači da otprilike svake 3 sekunde jedna osoba u svijetu oboli od demencije (7).

Regionalna prevalencija AD-a kreće se od 4,7 % u srednjoj Europi do 8,7 % u sjevernoj Africi i na Bliskom istoku. U SAD-u AD pogađa otprilike 10 % stanovništva starijeg od 65 godina (8). Smatra se da će broj oboljelih porasti prvenstveno zbog rastuće populacije starijih odraslih osoba, osobito onih starijih od 85 godina (8). Glavni porast dogodit će se u zemljama s niskim i srednjim prihodima, gdje će do 2050. godine živjeti više od 70 % osoba s demencijom (9).

Najčešći tip demencije u cijelom svijetu je AD, čineći 60-80 % svih oboljelih (10). AD je najčešća neurodegenerativna bolest i najčešći uzrok demencije u osoba starijih od 65 godina (11). Podatci o incidenciji govore da demenciju ima 5 % osoba starijih od 65 godina, 10 % starijih od 75 godina, a nakon 85. godine života, barem je 40 do 50 % populacije u početnom stadiju AD-a (12).

Usporedba s općom populacijom pokazuje da svaka vrsta demencije podrazumijeva snažno povećan rizik od smrtnosti (13).

Prosječno preživljenje s AD-om procjenjuje se na pet do šest godina u vrijeme stadija demencije bolesti, a dulje s ranijom dobi početka bolesti (14). Prema recentnom preglednom radu, procjena trajanja pretkliničkog stadija je 10 godina, trajanje prodromalnog stadija četiri godine, a trajanje klinički manifestne demencije šest godina (6). Zbog svega navedenog AD smanjuje očekivani životni vijek (14).

Na temelju prevalencije osoba s AD-om, više žena nego muškaraca živi s dijagnozom AD-a (15). Prevalencija AD-a za muškarce niža je od one za žene za 19-29 % (16). Žene također imaju veći životni rizik od razvoja AD-a. Životni rizik definiran je kao vjerojatnost da će netko određene dobi razviti stanje tijekom svog preostalog životnog vijeka. Procijenjeni životni rizik za AD u dobi od 45 godina je otprilike jedan od pet (20 %) za žene i jedan od 10 (10 %) za muškarce. Važan doprinos ovoj spolnoj razlici u učestalosti i životnom riziku je to što žene žive dulje od muškaraca. Opterećenje AD-om također značajnije pogađa žene nego muškarce jer su dvije trećine njegovatelja žene, od kojih su jedna trećina kćeri oboljelih (15).

## **2.1 Epidemiologija Alzheimerove demencije u Republici Hrvatskoj**

Republika Hrvatska (RH) trenutačno je u procesu demografskog starenja (12). Broj stanovnika posljednjih desetljeća se smanjuje, prosječno očekivano trajanje života se povećava, a udio starijih od 65 godina u ukupnom stanovništvu RH 2020. godine iznosio je 22,3 % (17).

Prevalencija demencija, uključujući i Alzheimerovu bolest, u RH iznosi 820,1/100.000 stanovnika, odnosno 0,8 % ukupnog broja stanovništva. Za stanovništvo starije od 60 godina stopa prevalencije demencija iznosi 2.902,4/100.000, odnosno 2,9 % populacije ove dobi. Omjer učestalosti među spolovima podudara se s onim opisanim i u ostalim europskim zemljama te je stopa prevalencije kod žena dvostruko veća nego kod muškaraca (18).

## **3. Etiologija i čimbenici rizika**

Temeljni uzrok patoloških promjena u AD-u još uvijek nije poznat. Iako je predloženo nekoliko hipoteza, za dvije od njih vjeruje se da su glavni uzrok. To su kolinergična hipoteza i hipoteza amiloidne kaskade (4).

Iako uzročni biološki mehanizmi nisu u potpunosti razjašnjeni, zaključuje se da je AD karakterizirana kompleksnom genskom podlogom, koja međudjelovanjem s okolišnim čimbenicima dovodi do nastanka bolesti. Najčešće se pojavljuje sporadično, no u 5 % slučajeva nastaje familijarno (11).

AD se smatra multifaktorijskom bolešću povezanom s nekoliko čimbenika rizika (4). S obzirom na mogućnost prevencije dijelimo ih na čimbenike rizika na koje se ne može utjecati i one na koje se može utjecati. Za prevenciju su puno značajniji oni koji su promjenjivi (11).

### **3.1 Čimbenici rizika na koje se ne može utjecati**

#### **1. Dob**

Najvažniji čimbenik rizika za AD je uznapredovala dob. Bolest je rijetka među mlađim osobama, a većina slučajeva AD-a počinje nakon 65. godine života (19). Na temelju dobi kada se bolesniku dijagnosticira bolest, AD se može podijeliti u demenciju u AD s ranim početkom (engl. *early-onset Alzheimer's disease*, EOAD,) i demenciju u AD s kasnim početkom (engl. *late-onset Alzheimer's disease*, LOAD) (4). Kod EOAD-a

bolest počinje prije 65 godine života, rijetko se pojavljuje i većinom postoji obiteljska anamneza. Kod LOAD-a bolest počinje nakon 65. godine života te je taj tip AD puno češći (4).

## 2. Genetički čimbenici

Utvrđeno je da genetički čimbenici imaju veliku ulogu u razvoju AD-a. Čak 70 % slučajeva AD-a povezano je s genetskim čimbenicima. Većina slučajeva EOAD-a nasljeđuje se autosomno dominantno, a dokazano je da su mutacije u dominantnim genima kao što su geni za amiloidni prekursorski protein (APP), presenilin-1 (PSEN-1), presenilin-2 (PSEN-2) i apolipoprotein E (APOE) povezane s razvojem AD (4).

Nakon višestrukih cjelogenomskih asocijacijskih studija (GWAS) i GWAS meta-analiza, alel  $\epsilon 4$  gena APOE i dalje je najjači genetski čimbenik rizika povezan sa sporadičnim AD-om od njegovog otkrića 1993. godine (20). U usporedbi s  $\epsilon 3/\epsilon 3$  pojedincima, najčešćim genotipom u općoj populaciji, prisutnost jedne kopije alela APOE  $\epsilon 4$  povećava rizik od razvoja LOAD-a 3 puta, dok prisutnost dvije kopije alela APOE  $\epsilon 4$  povećava rizik razvoja LOAD-a 15 puta (14). Osim toga, alel APOE  $\epsilon 4$  predviđa klinički početak bolesti te osobe koje su homozigoti često obole prije dobi od 65 godina (21).

Nasuprot tome, prisutnost alela APOE  $\epsilon 2$  upola smanjuje rizik od razvoja AD, odgađa njezin klinički početak i smanjuje neuropatološke promjene koje se s vremenom pojavljuju (21). Zbog navedenog alel APOE  $\epsilon 2$  smatra se najjačim genetskim zaštitnim čimbenikom sporadične AD (20).

### 3.2 Čimbenici rizika na koje se može utjecati

Sve je više dokaza da način života i drugi promjenjivi čimbenici igraju složenu ulogu u demenciji (22). Posebice važni promjenjivi čimbenici su edukacija i mentalna aktivnost, socijalne interakcije, konzumacija alkohola, pušenje, učestale traume glave, smanjena fizička aktivnost, hipertenzija, hiperkolesterolemija, šećerna bolest te pretilost (11). Čimbenici rizika iz okoliša, uključujući onečišćenje zraka, neadekvatnu prehranu, izloženost metalima, infekcije i mnogi drugi, mogu izazvati oksidativni stres i upalu te povećati rizik od razvoja AD-a (4).

Lancetova komisija za prevenciju demencije (*The Lancet Commission on Dementia Prevention*) procjenjuje da je 12 promjenjivih čimbenika rizika odgovorno za otprilike



40 % svjetskog rizika od bilo koje vrste demencije. U navedene čimbenike ubraja se obrazovanje do maksimalne dobi od 11 do 12 godina, hipertenzija u srednjoj životnoj dobi, pretilost u srednjoj životnoj dobi, gubitak sluha, depresija u kasnoj životnoj dobi, dijabetes, tjelesna neaktivnost, pušenje, društvena izolacija, prekomjerna konzumacija alkohola, ozljede glave i zagađenje zraka (23). Ova procjena pokazuje da je prevencija usmjerena na ove čimbenike rizika od velike važnosti, čak i ako se većina demencija ne može spriječiti ovim pristupom (6).

Preventivne radnje za smanjenje rizika oboljenja tijekom života (23,24):

1. Održavanje sistoličkog krvnog tlaka od 130 mmHg ili manje u srednjoj životnoj dobi nakon otprilike 40. godine (liječenje hipertenzije jedini je poznati učinkoviti preventivni lijek za demenciju)
2. Poticanje korištenja slušnih pomagala za gubitak sluha; smanjiti gubitak sluha štiteći uši od prekomjerne izloženosti buci
3. Smanjenje izloženosti onečišćenju zraka i duhanskom dimu
4. Sprječavanje ozljeda glave
5. Ograničenje konzumiranja alkohola
6. Izbjegavanje pušenja i podržavanje prestanka pušenja, budući da prestanak pušenja smanjuje rizik od demencije čak i u kasnijoj životnoj dobi
7. Svoj djeci omogućiti osnovno i srednje obrazovanje
8. Smanjenje pretilosti i povezan razvoj šećerne bolesti
9. Održavanje tjelesne aktivnost u srednjoj životnoj dobi i po mogućnosti u kasnijoj životnoj dobi
10. Rješavanje drugih vjerojatnih čimbenika rizika za demenciju kao što je primjerice spavanje, kroz intervencije u načinu života, poboljšat će opće zdravlje.

#### **4. Neuropatologija i patofiziologija Alzheimerove demencije**

Karakterističan patološki nalaz mozga osobe koja je bolovala od AD-a pokazuje izrazitu kortikalnu atrofiju koja je najizraženija u multimodalnim asocijacijskim korteksima i strukturama limbičkog režnja. Frontalni i temporalni korteks često imaju proširene sulkuse s atrofijom vijuga, dok se primarni motorički i somatosenzorni korteks najčešće čine nepromijenjenima. Druga makroskopska značajka koja se

obično opaža kod AD-a je gubitak pigmentacije neuromelanina u lokusu ceruleus. No niti jedna od makroskopskih značajki nije specifična za AD već se konačna dijagnoza postavlja pomoću mikroskopskog pregleda tkiva (25).

Konačna dijagnoza AD-a zahtijeva mikroskopski pregled više regija mozga. Koriste se metode bojenja koje mogu detektirati neuropatološke promjene Alzheimerovog tipa te se konačna dijagnoza temelji na morfologiji i gustoći lezija i njihovoj topografskoj distribuciji (25). Dva osnovna morfološka obilježja AD-a su ekstracelularni amiloidni plakovi i intracelularne nakupine neurofibrilarnih vlakana hiperfosforiliranog tau-proteina (26).

Amiloidni plakovi su izvanstanični depoziti amiloid- $\beta$ -peptida ( $A\beta$ ) koji nastaju proteolitičkom razgradnjom amiloidnog perkursorskog proteina (APP). Normalno se APP razgrađuje alfa-sekretazom koja stvara  $A\beta$  koji se može normalno odstranjivati iz moždanog tkiva. Kod AD umjesto „normalnog“  $A\beta$ -a, proteolitički enzimi beta-sekretaza i gama-sekretaza razgradnjom stvaraju abnormalni  $A\beta$  koji se onda taloži u ekstracelularnim plakovima. U razgradnji APP-a također sudjeluju PSEN-1 i PSEN-2 (11).

AD također karakterizira prisutnost neurofibrilarnih vlakana (NFT). Inkluzije ovih vlakna rezultat su hiperfosforilacije tau-proteina. Tau-proteini povezani su s mikrotubulima u aksonima i važni su za aksonalni prijenos. Zbog povećane količine  $A\beta$ -a dolazi do poremećaja fosforilacije tau-proteina koji na nekim mjestima postaje hiperfosforiliran. Hiperfosforilacija dovodi do njegove oligomerizacije. Tubuli postaju nestabilni, raspadaju se i zatim se pretvaraju u velike komade tau-filamenata, koji se dalje agregiraju u NFT. Radi se o ravnim, fibrilarnim i vrlo netopivim inkluzijama u neuronskoj citoplazmi koje dovode do gubitka komunikacije između neurona, poremećene obrade signala i konačno do smrti neurona i gubitka moždanog tkiva (26).

Rezultat navedenih lezija je gubitak sinapsi i neurona u ranjivim regijama mozga što dovodi do simptoma koji se prezentiraju kod osoba koje boluju od AD-a. Dokazi upućuju na to da taloženje  $A\beta$ -a i NFT-a u oboljelih mogu desetljećima prethoditi strukturnim promjenama u mozgu (25).

Osim navedenih moždanih lezija i drugi čimbenici mogu uzrokovati neurodegeneraciju poput neuroinflamacije, oksidativnog stresa i propadanje kolinergičkih neurona (4). Pretpostavlja se da gubitak kolinergičkih neurona u bazalnom dijelu velikog mozga, s

posljedičnim gubitkom signalizacije, stvara kolinergički deficit koji pridonosi kratkotrajnom gubitku pamćenja (27).

## **5. Klinička slika**

AD karakterizira polagano progresivno kognitivno propadanje s popratnim utjecajem na funkcijske sposobnosti (2). U retrospektivi, neki od najranijih simptoma manifestiraju se godinama prije dobivanja kliničke dijagnoze demencije, uključujući promjene u raspoloženju, anksioznosti i spavanju. Pojačana anksioznost, depresivni simptomi, apatija i povlačenje vrlo su prisutni u ranim fazama (24). Simptomi počinju podmuklo i postupno napreduju (22). Iako postoji širok raspon preživljenja, prosječno vrijeme od dijagnoze do smrti je 8-10 godina (22).

Kliničke faze Alzheimerove bolesti mogu se podijeliti u 4 stadija (4):

### **1. PRETKLNIČKA (PRESIMPTOMATSKA) FAZA**

Dolazi do blagog gubitka pamćenja i ranih patoloških promjena u korteksu i hipokampusu. Nema funkcionalnih smetnji u svakodnevnom aktivnostima. Odsutni su klinički znakovi i simptomi (4).

### **1. BLAGI (RANI) STADIJ AD-a**

Počinje se pojavljivati nekoliko simptoma, kao što su smetnje u svakodnevnom životu, gubitak koncentracije i pamćenja, prostorna i vremenska dezorijentacija, promjena raspoloženja i razvoj depresije (4).

### **2. UMJERENI STADIJ AD-a**

Bolest se širi na područja moždane kore što rezultira povećanim gubitkom pamćenja s teškoćama u prepoznavanju obitelji i prijatelja, gubitkom kontrole impulsa i teškoćama u čitanju, pisanju i govoru (4).

### **3. TEŠKI (KASNI) STADIJ AD-a**

Uključuje širenje bolesti na cijelo područje korteksa što rezultira progresivnim oštećenjem višestrukih kognitivnih domena, pacijenti uopće ne mogu prepoznati svoju obitelj. Dolazi do progresivnog pada funkcioniranja, pokretljivosti, kontinencije i gutanja te sve veće ovisnosti o drugima za osnovne aktivnosti svakodnevnog

života. Većina pacijenata na kraju zahtijeva cjelodnevnu njegu. Smrt je često posljedica komplikacija bolesti i povećane osjetljivosti na padove, dekubituse i infekcije (4,22).

Postoji velika heterogenost u kliničkim sindromima AD-a, osobito u pogledu razvoja i progresije simptoma i kliničkog pogoršanja (24). Najčešće simptomi počinju neopaženo i postupno napreduju u demenciju. Kod tipične prezentacije AD-a, bolest počinje s gubitkom pamćenja kao glavnim simptomom. Međutim, pacijenti mogu imati raznolik početni spektar simptoma. Mogu postojati poremećaji koji počinju u drugim kognitivnim domenama i s različitim kognitivnim profilima u atipičnim „varijantama“ AD-a (22). Zahvaljujući dostupnosti in vivo AD neuropatoloških markera, sustavna istraživanja su pokazala da žarišni sindromi čine 6-14 % bolesnika s AD-om (10).

### **5.1 Karakteristike različitih kliničkih slika AD-a:**

#### **A. TIPIČNA KLINIČKA SLIKA AD-a (amnestična „varijanta“ AD-a)**

Najčešća prezentacija AD-a je kod starije osobe, s podmuklim, progresivnim problemima sa epizodnim pamćenjem. U ovoj fazi bolesnik može ispuniti kriterije za blago kognitivno oštećenje (engl. *Mild Cognitive Impairment*, MCI) (28). Simptomi se očituju u obliku teškoća s učenjem i pamćenjem novih informacija. Oni odražavaju početnu patologiju u medijalnom temporalnom režnju (22). Nakon toga često se pojavljuju prostorne teškoće uz nemogućnost obavljanja više zadataka odjednom i gubitkom povjerenja. Kako stanje napreduje, kognitivne teškoće postaju dublje i raširenije tako da ometaju aktivnosti svakodnevnog života; u ovoj fazi pacijentu se može dijagnosticirati AD demencija. U pravilu je sve manja neovisnost, a kasnije tijekom bolesti mogu se pojaviti promjene u ponašanju, smanjena pokretljivost, halucinacije i epileptični napadaji (28).

#### **B. NETIPIČNE KLINIČKE SLIKE AD-a**

##### **A. Jezična varijanta**

Logopenična varijanta primarne progresivne afazije (lvPPA), karakterizirana teškoćama u pronalaženju riječi i ponavljanju rečenica, povezana je sa selektivnom atrofijom lijeve stražnje perisilvijske parijetalne regije mozga (52). Bolesnici s lvPPA-om imaju normalno artikulirani govor bez agramatizma, ali s fonološkim pogreškama i pauzama u pronalaženju riječi. Razumijevanje pojedinačnih riječi i poznavanje predmeta su pošteđeni. Oštećenje jezika

prevladava tijekom prve dvije godine bolesti; tada dolazi do progresivnog zahvaćanja ostalih kognitivnih funkcija, a tijek bolesti paralelan je s amnestičkim oblikom AD-a. Utvrđeno je da je lvPPA pretežno povezana s AD patologijom (u 55-100 % slučajeva) (10).

### **B. Vizualno-prostorna varijanta**

Posteriorna kortikalna atrofija (PCA) u bolesnika dovodi do progresivnog vizualno-prostornog deficita. Zabilježena su dva kliničko radiološka podtipa: okcipitotemporalni i biparijetalni. Vizualni deficiti u identifikaciji objekata, simbola, riječi ili lica karakteriziraju prvi podtip, dok su zanemarivanje, apraksija i Gerstmannov ili Balintov sindrom tipični za drugi podtip. AD je identificiran kao glavna temeljna patologija PCA (u 62-100 % slučajeva) (10).

### **C. Bihevioralna/disegzekutivna varijanta**

Frontalni AD, koji je rijedak, može vrlo nalikovati bihevioralnoj varijanti frontotemporalne demencije. Obično ima tipičnu amnestičku prezentaciju, iako u mnogo mlađoj dobi (28). U početku bolesti prevladavaju promjene u ponašanju i ličnosti i/ili izvršnim funkcijama, prosuđivanju, zaključivanju i rješavanju problema (24). Pronalazi se obostrana temporoparijetalna atrofija i relativno pošteđeni frontalni režnjevi (10).

### **D. Kortikobazalni sindrom**

U rijetkih pacijenata AD se u početku prezentira simptomima kao što su asimetrična rigidnost udova, distonija ili apraksija, fenomen stranog uda i senzorni kortikalni deficit. Povezana je s asimetričnom atrofijom parijetalnog režnja. Ova klinička prezentacija, definirana kao kortikobazalni sindrom (engl. *corticobasal syndrome*, CBS), može biti uzrokovana različitim neurodegenerativnim bolestima, među kojima je AD zabilježen u 24-50 % oboljelih (10).

## **5.2 Kognitivni simptomi**

AD dovodi do progresivnog kognitivnog oštećenja. Simptomi i promjene ponašanja koji se mogu uočiti kod Alzheimerove bolesti su trajni i progresivni te sve češći kako bolest napreduje (24).

- Memorija – javlja se gubitak pamćenja, pogotovo za nedavno naučene informacije. Primjećuje se zaboravljanje važnih datuma i sastanaka, ponavljanje već postavljenih pitanja, povećanje oslanjanja na pomagala za pamćenje za zadatke koje su nekada sami obavljali (24). Postoje teškoće s pamćenjem imena predmeta i ljudi, ponavljanje razgovora i teškoće u sjećanju detalja zajedničkih i trenutačnih događaja (2).
- Planiranje i rješavanje problema – Često su prisutne teškoće u izradi planova, u praćenju plana ili primjeni poznatog recepta, teškoće u radu s brojevima ili plaćanju računa te teškoće sa započinjanjem, fokusiranjem ili dovršavanjem projekta (24).
- Izvršenje poznatih zadataka – Kako bolest napreduje dolazi do problema s korištenjem kućanskih i ostalih uređaja, zbunjenosti pri vožnji do poznatih mjesta, teškoće s pamćenjem pravila omiljene igre, teškoće s upravljanjem novcima i financijama (24).
- Prepoznavanje vremena ili mjesta – Progresivna je dezorijentacija u pogledu vremena i lokacije, što se često očituje tako što se oboljeli izgube zbog čega im je potrebna pratnja (2). Često zaboravljaju točne lokacije, adrese, obližnje ulica ili rute do mjesta na koja su došli. Prisutna je često zbunjenost oko datuma, dana u tjednu ili vremena; mogu pobrkati godišnja doba u kasnijim fazama. Većinom su samo svjesni neposrednih događaja te teško percipiraju buduće događaje. Pojavljuju se teškoće s pamćenjem ili zbunjivanje ispravne vremenske linije događaja; mogu pomiješati događaje i ljude (24).
- Vizualno-prostorni deficiti – Vizualno prostorni deficiti mogu se manifestirati kao gubitak sposobnosti snalaženja na prethodno poznatim lokacijama, uključujući sobe unutar vlastitog doma (2). Problemi s vizualnom obradom, kao što su teškoće s čitanjem, određivanjem boje ili kontrasta, procjenom udaljenosti, prepoznavanjem poznatih objekata znatno otežavaju život oboljelih. Mogu postati dezorijentirani; ne znajući gdje se nalaze ni kako su tamo stigli. Vožnja im je teža čak i po danu zbog slabije sposobnosti procjene udaljenosti i brzine nadolazećeg prometa (24).
- Verbalno izražavanje – Dolazi do popratnog opadanja govora s progresivnim teškoćama u pronalaženju riječi, parafazičnim pogreškama, oštećenim razumijevanjem i teškoćama u ponavljanju dužih rečenica (2). Osim navedenih

mogu se primijetiti teškoće s pridruživanjem ili praćenjem razgovora, zaboravljanje značenja nekih riječi te korištenje pogrešnih ili nepreciznih riječi. S vremenom govor postaje manje tečan, počinju mucati i zapinjati tijekom govora (24).

- Sposobnost ponovnog praćenja svojih koraka – Bolesnici često zagube osobne stvari, ostavljaju ih na čudnim mjestima i ne mogu pratiti korake unatrag da ih pronađu (24).
- Prosudivanje i međuljudski odnosi – dolazi do gubitka zdravog rasuđivanja, što može uključivati financije, osobne interakcije i radnje, upuštanje u rizičnije, neprikladnije ili neuobičajeno ponašanje. Oboljeli su osjetljiviji na iskorištavanje i prijevare te mogu posvećivati manje pažnje na njegu i higijenu (24).
- Poslovne ili društvene aktivnosti – Oboljeli mogu izbjegavati društvo jer osjete promjenu u svom ponašanju. Izgube interes za dotadašnje hobije, projekte, sportove i društvene aktivnosti (24).
- Raspoloženje i ličnost – Oboljeli često postaju tjeskobni, depresivni, manje motivirani, uplašeni, sumnjičavi sa labilnim afektom. Mogu se lako uzrujati i pretjerano reagirati (24).

Iako se neke promjene kod oboljelih mogu preklapati s normalnim kognitivnim starenjem, simptomi AD-a nisu sinonim za starost (24). Članovi obitelji i okolina oboljelih od demencija često imaju odgođenu reakciju zbog pripisivanja smetnji „starenju“. Zbog toga prepoznavanje demencije često predstavlja izazov u kliničkoj praksi. Naime osobe koji boluju od demencije najčešće se ne javljaju svome liječniku zbog teškoća u pamćenju; već je češće obitelj ta koja prezentira tegobe liječniku (29). U normalnom starenju pojedinci obično zadržavaju svoju ličnost i dugotrajne interese, uključujući inicijativu, motivaciju, društvenost, empatiju, utjecaj i ponašanje (24). Starenje je povezano s normalnim kognitivnim slabljenjem. Manje su promjene u pamćenju i sporije obrađivanje podataka no izrazito je sporija progresija no u onih oboljelih od demencije te nema značajnog utjecaja na svakodnevni život (29).

### **5.3 Neuropsihijatrijski simptomi**

Neuropsihijatrijske promjene i promjene spavanja često mogu pratiti i pridonijeti promjenama u spoznaji i funkciji (2). Barem jedan neuropsihijatrijski simptom (NPS) pokazat će 97 % oboljelih, pri čemu su apatija, depresija, anksioznost i poremećaji spavanja najčešći (30). Dodatno, NPS mogu predvidjeti tijek bolesti: Procjena

pacijenata s AD-om iz 2015. uključenih u *Cache County Dementia Progression Study* pokazala je da su agresija, psihotični simptomi i simptomi raspoloženja povezani s kraćim vremenom preživljenja; agresija i psihotični simptomi bili su dodatno povezani s bržim funkcionalnim padom do teške demencije (30).

U pregledu studija iz 2015.godine u vezi s NPS-om u AD-u navedeno je da određena područja mozga, poput hipokampus, frontalnih režnjeva, prednjeg i stražnjeg cingulata, insule i amigdale, imaju tendenciju posebno prekomjerne atrofije. Smatra se da oštećenje ovih regija mozga dovodi do NPS-a, jer su zajedno povezani s kontrolom impulsa, motivacijom, emocionalnim izražavanjem i regulacijom raspoloženja. Strukturno oštećenje mozga također može dovesti do NPS-a putem utjecaja na proizvodnju monoamina kao što su serotonin, noradrenalin i dopamin (30).

Najčešći NPS koji se javljaju kod AD-a su apatija, depresija, agresija/agitacija, anksioznost, poremećaji spavanja, iritabilnost, poremećaji prehrane, aberantno motoričko ponašanje, deluzije, dezinhibicije, halucinacije i euforija (30). U meta-analizi iz 2015. apatija je identificirana kao najrašireniji NPS u AD-u te se javlja u 49 % pacijenata. Depresija je bila sljedeća po učestalosti s 42 % (31).

## **6. Klasifikacija i dijagnostički kriteriji**

### **6.1 DSM-5 klasifikacija**

Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, peto izdanje (DSM-5) preklasificirao je delirij, demenciju, amnestičke i druge staračke kognitivne poremećaje u opsežnije neurokognitivne poremećaje. Ova je promjena napravljena kako bi se bolje razlikovalo između različitih neurodegenerativnih bolesti, kao što su AD, demencija s Lewyjevim tjelešcima i frontotemporalna demencija. Te kao i kako bi se razlikovao veliki neurokognitivni poremećaj (ekvivalent demenciji) i blagi neurokognitivni poremećaj (ekvivalent MCI-u, *engl.* mild neurocognitive disorder) (32). Pomaknut je naglasak sa smetnji pamćenja koje su zauzimale centralnu poziciju kod evaluacije demencija te je jednako raspoređena važnost svih šest domena kognicije (29).

DSM-5 prepoznaje dva kognitivna sindroma: veliki neurokognitivni poremećaj i blagi neurokognitivni poremećaj (33). Nakon što se dijagnosticira veliki neurokognitivni



poremećaj ili blagi neurokognitivni poremećaj, postoje kriteriji koji moraju biti ispunjeni da bi se moglo reći da se radi o AD-u, odnosno dijagnosticirati moguća (engl. *possible*) odnosno vjerojatna (engl. *probable*) AD (34).

- **Kriteriji za dijagnozu velikog neurokognitivnog poremećaja** (engl. *major neurocognitive disorder*) (34):
  - A. Dokazan značajni kognitivni poremećaj (prema anamnezi i kliničkoj evaluaciji) u barem jednoj od sljedećih kognitivnih domena: učenje i pamćenje, jezik, izvršne funkcije, kompleksna pažnja, perceptivno-motorna funkcija, socijalna spoznaja (34).
  - B. Kognitivni nedostaci ometaju samostalnost u svakodnevnim aktivnostima. U najmanju ruku, pomoć bi trebala biti potrebna u složenim instrumentalnim aktivnostima svakodnevnog života, poput plaćanja računa ili upravljanja lijekovima.
  - C. Kognitivni poremećaji ne javljaju se isključivo za vrijeme delirija.
  - D. Kognitivni poremećaji nisu bolje objašnjeni drugim mentalnim poremećajem (npr. veliki depresivni poremećaj, shizofrenija).
- **Kriteriji za dijagnozu blagog neurokognitivnog poremećaja** (engl. *mild neurocognitive disorder*) (34):
  - A. Dokazan umjereni kognitivni poremećaj (prema anamnezi i kliničkoj evaluaciji) u barem jednoj od sljedećih kognitivnih domena: učenje i pamćenje, jezik, izvršne funkcije, kompleksna pažnja, perceptivno-motorna funkcija, socijalna spoznaja.
  - B. Kognitivni nedostaci ne ometaju neovisnost u svakodnevnim aktivnostima (složene instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života kao što su plaćanje računa ili uzimanje lijekova su očuvane, ali može biti potreban veći napor, kompenzacijske strategije ili prilagođavanje).
  - C. Kognitivni poremećaji ne pojavljuju se isključivo za vrijeme delirija.
  - D. Kognitivni poremećaji nisu bolje objašnjeni drugim mentalnim poremećajem (npr. veliki depresivni poremećaj, shizofrenija).
- **Kriteriji za veliki neurokognitivni poremećaj uzrokovan AD-om** (34):
  - A. Zadovoljeni su kriteriji za veliki neurokognitivni poremećaj.
  - B. Postoji podmukli početak i postupno opadanje funkcije u najmanje 2 kognitivne domene.
  - C. Vjerojatna AD se dijagnosticira ako je prisutno bilo što od sljedećeg (dDokazi o uzročnoj genetskoj mutaciji):

- a) Alzheimerove bolesti iz obiteljske povijesti ili genetskog testiranja.
  - b) Prisutna su sva tri od sljedećeg:
    - i) Jasan dokaz o opadanju pamćenja i učenja te barem još jednoj kognitivnoj domeni (na temelju detaljne povijesti ili serijskih neuropsihologijskih testiranja)
    - ii) Stalno progresivno, postupno opadanje kognicije, bez dugotrajnih platoa.
    - iii) Nema dokaza mješovite etiologije (tj. odsutnost druge neurodegenerativne ili cerebrovaskularne bolesti ili druge neurološke, mentalne ili sistemske bolesti ili stanja koje vjerojatno pridonosi kognitivnom padu).
  - D. Moguća AD dijagnosticira se ako ni jedan od kriterija za vjerojatnu AD nije ispunjen.
- **Kriteriji za blagi neurokognitivni poremećaj uzrokovan AD-om (34):**
- A. Zadovoljeni su kriteriji za blagi neurokognitivni poremećaj.
  - B. Postoji podmukli početak i postupno opadanje funkcije u 1 ili više kognitivnih domena.
  - C. Vjerojatna AD dijagnosticira se ako postoje dokazi o uzročnoj genetskoj mutaciji Alzheimerove bolesti iz genetskog testiranja ili obiteljske povijesti.
  - D. Moguća AD dijagnosticira se ako nema dokaza o uzročnoj genetskoj mutaciji Alzheimerove bolesti bilo genetskim testiranjem ili obiteljskom anamnezom, a prisutna su sva 3 od sljedećeg:
    - i) Jasni dokazi opadanja pamćenja i učenja.
    - ii) Stabilno progresivno, postupno opadanje kognicije, bez dugotrajnih platoa.
    - iii) Nema dokaza mješovite etiologije (tj. odsutnost druge neurodegenerativne ili cerebrovaskularne bolesti ili druge neurološke ili sistemske bolesti ili stanja koje vjerojatno pridonosi kognitivnom padu)

## 6.2 NIA-AA klasifikacija iz 2011. godine

Iako konačna dijagnoza AD-a još uvijek zahtijeva patološku potvrdu, NIA-AA kriteriji (35–37), posljednji put ažurirani 2011. godine, dopuštaju da se demencija ili MCI pripiše temeljnoj Alzheimerovoj patologiji s visokom, srednjom ili niskom vjerojatnošću

uključivanjem informacija o biomarkerima (28). Korištenje biomarkera kao dokaz patologije AD-a uključeno je u dijagnostičke kriterije kako bi se pomoglo u razgraničenju AD-a od drugih oblika demencije kao i u dijagnozi MCI-a uzrokovanog AD-om (32).

Bolest se dijeli u tri kliničke faze: prvi stadij (pretklinički stadij), drugi stadij (MCI uzrokovana AD-om), treći stadij (demencija uzrokovana AD-om) (3):

- I. Pretklinički stadij – predstavlja patološke promjene mozga, koje mogu biti u tijeku desetljećima prije bolesti, bez vidljivih kliničkih simptoma. U ovoj fazi mogu se vidjeti promjene u likvoru i slikovnim biomarkerima, iako se trenutno ne može predvidjeti koja će od tih osoba razviti demenciju(3)
- II. MCI uzrokovana AD – je blago kognitivno oštećenje (MCI), koje je obilježeno simptomima pamćenja koji su veći od normalnih za dob i obrazovanje osobe, ali ne ometaju njihovu neovisnost i mogu, ali ne moraju napredovati do Alzheimerove demencije(3)
- III. Demencija uzrokovana AD-om – je posljednji stadij AD-a u kojoj su simptomi dovoljno značajni da oslabe sposobnost osobe da samostalno funkcionira(3)

Biomarkeri taloženja A $\beta$ -a u mozgu su niske vrijednosti Ab42 u likvoru i pozitivna amiloidna PET slika. Druga kategorija su biomarkeri neuronske ozljede. Tri glavna biomarkera u ovoj kategoriji su povišeni tau-protein u cerebrospinalnom likvoru, smanjen unos fluorodeoksiglukoze (FDG) na PET u temporoparijetalnom korteksu; i disproporcionalna atrofija na strukturnoj magnetskoj rezonanciji u medijalnom, bazalnom i lateralno temporalnom režnju i medijalnom parijetalnom korteksu (37).

Prisutnost jedne ili obje vrste biomarkera identificira tri razine vjerojatnosti da se u pacijenta radi o temeljnoj patologiji AD-a: visoka, u slučaju pozitivnosti biomarkera obje skupine; srednji, u slučaju pozitivnosti jedne skupine biomarkera; i malo vjerojatno, u slučaju negativnosti biomarkera obje skupine (10).

### **6.2.1 NIA-AA 2011 – PRETKLINIČKI STADIJ**

Pretpostavlja se da AD počinje s dugim asimptomatskim razdobljem tijekom kojeg patofiziološki proces napreduje, te da su pojedinci s dokazima ranog AD biomarkera izloženi povećanom riziku od razvoja kognitivnog i bihevioralnog oštećenja i napredovanja do AD demencije (35). Treba razjasniti u kojoj mjeri biomarkeri AD-P-a

predviđaju kasniji klinički tijek asimptomatske osobe, zna se da neke od tih osoba nikada neće manifestirati kliničke simptome tijekom svog života (35).

Preklinička faza uključuje tri faze, temeljene na hipotetskom vremenskom rasporedu patološkog procesa AD-a, koji sugeriraju da je nakupljanje A $\beta$ -a prvi događaj, nakon čega slijedi sinaptička disfunkcija, gubitak neurona i formiranje neurofibrilarnog spleta, a potom i pojava kognitivnih simptoma (10).

### **6.2.2 NIA-AA 2011. – MCI UZROKOVAN AD**

Budući da je AD spor, progresivan poremećaj, bez fiksnih događaja koji definiraju njezin početak, kliničarima je posebno teško identificirati točku u kojoj pojedinac prelazi iz asimptomatske faze u simptomatsku fazu predemencije ili iz simptomatske predemencije u početak demencije. Izraz MCI zbog AD-a označuje fazu simptomatske predemencije kod AD (36). Kako patologija AD napreduje, pojedinci počinju pokazivati suptilne kognitivne nedostatke, ulazeći u prijelaznu fazu MCI-a zbog AD-a, također poznatu kao prodromalni AD (38). Između 30 i 50 % pacijenata s MCI-om će prijeći u demenciju u razdoblju od 5 do 10 godina (39,40). Iz perspektive biomarkera, pacijenti u ovoj fazi doživljavaju usporavanje ili čak plato u nakupljanju A $\beta$ . No nakupljanje tau proteina i daljnja neurodegeneracija, uključujući poremećeni metabolizam glukoze i atrofiju hipokampusu, nastavljaju se tijekom kliničke manifestacije bolesti, stoga su u većoj korelaciji sa stupnjem kognitivnog oštećenja koje će osoba doživjeti. Također smatra se da ga mogu i predvidjeti (38). Važno je naglasiti da je dijagnoza MCI-a stvar „kliničke procjene koju je donio iskusan kliničar“ u vezi s prisutnošću kognitivnog oštećenja bez „značajnog ometanja sposobnosti funkcioniranja na poslu ili u uobičajenim dnevnim aktivnostima“, i mora se individualizirati za pacijenta u kontekstu pacijentovih posebnih okolnosti i razine kognitivnog funkcioniranja prije bolesti, procijenjene kroz klinički razgovor s pacijentom i ispitanikom (24).

MCI kriteriji koji uključuju biomarkere za klasifikaciju vjerojatnosti da je MCI uzrokovana patofiziološkim procesima AD-a namijenjena je samo za korištenje u istraživanjima (36).

#### ➤ **Temeljni klinički kriteriji za dijagnozu MCI (36):**

##### **A. Zabrinutost zbog promjene u kogniciji**

Trebali bi postojati dokazi o zabrinutosti zbog promjene u kogniciji, u usporedbi s prethodnom razinom kognitivnog funkcioniranja osobe.

#### B. Poremećaj u jednoj ili više kognitivnih domena

Trebali bi postojati objektivni dokazi o nižoj uspješnosti u jednoj ili više kognitivnih domena koja je veća nego što bi se očekivalo za pacijentovu dob i obrazovanje. Ako su dostupne ponovljene procjene, tada bi s vremenom trebao biti vidljiv pad u rezultatima.

#### C. Očuvanje samostalnosti u funkcionalnim sposobnostima

Možda će im trebati više vremena, biti manje učinkoviti i činiti više pogrešaka u obavljanju aktivnosti nego u prošlosti. Usprkos tome, oni općenito održavaju svoju neovisnost u svakodnevnom životu, uz minimalna pomagala ili pomoć.

#### D. Nije dementan/dementna

Nema dokaza o značajnim smetnjama u društvenom ili profesionalnom funkcioniranju.

#### E. Etiologija kliničkog i kognitivnog sindroma MCI-a konzistentna je s AD-om

Mora se odrediti vjerojatni primarni uzrok MCI-a. Potrebno je isključiti druge sistemske ili moždane bolesti koje bi mogle uzrokovati pad kognicije (degenerativne, vaskularne, depresivne, traumatske, medicinske komorbiditete).

### **6.2.3 NIA-AA 2011. – STADIJ DEMENCIJE UZROKOVANE AD-om**

Za većinu bolesnika, kad je MCI rezultat AD patologije, dolazi do razvoja AD demencije (38). Razlikovanje demencije od MCI-a temelji se na određivanju postoji li ili ne značajna smetnja u sposobnosti funkcioniranja na poslu ili u svakodnevnim aktivnostima (37).

AD demencija je stadij u kojem je distribucija A $\beta$ -a u mozgu najizraženija, akumulacija tau proteina napreduje do svog maksimuma, a neurodegeneracija se nastavlja i postaje makroskopski evidentnija (38). Navedeni temeljni klinički kriteriji mogu se koristiti u svim kliničkim okruženjima. Budući da postoji mnogo različitih uzroka demencije, prvo su navedeni temeljni kriteriji za demencije svih uzroka, a nakon njih kriteriji da se radi o vjerojatnoj AD demenciji (37).

Ako osoba ispunjava temeljne kliničke kriterije za vjerojatnu demenciju uzrokovanu AD-om, ako kod nje postoji dokumentirani stalni pad kognitivnih funkcija i/ili dokaz uzročne genetske mutacije i/ili dokaz biomarkera, povećana je sigurnost da je stanje uzrokovano AD patologijom. Ipak ne preporuča se korištenje AD biomarkera u rutinske dijagnostičke svrhe (37).

NIA-AA kriteriji osim vjerojatne AD demencije daju preporuke dijagnosticiranja moguće AD demencije(37).

➤ **Temeljni klinički kriteriji za demenciju svih uzroka (37):**

- A. Prisutni su kognitivni ili bihevioralni (neuropsihijatrijski) simptomi koji:
  - ometaju sposobnost funkcioniranja na poslu ili u svakodnevnim aktivnostima
  - predstavljaju pad u funkcioniranju odnosu na prijašnje stanje
  - nisu objašnjeni delirijem ili većim psihijatrijskim poremećajem.
- B. Kognitivni poremećaj otkriva se i dijagnosticira kombinacijom:
  - uzimanja anamneze ili heteroanamneze
  - objektivne kognitivne procjene (probirni kognitivni testovi i/ili neuropsihologijsko testiranje).
- C. Kognitivno ili bihevioralni poremećaj u najmanje dvije od sljedećih domena:
  - oslabljena sposobnost stjecanja i pamćenja novih informacija
  - poremećeno rasuđivanje i izvođenje složenih zadataka, loša prosudba
  - poremećeno vizualno prostorno snalaženje
  - poremećene jezične funkcije (govor, čitanje, pisanje)
  - oromjene u ličnosti, ponašanju ili držanju.

➤ **Vjerojatna AD demencija: temeljni klinički kriteriji (37):**

- A. Pacijent ispunjava kriterije za demenciju svih uzroka.
- B. Podmukao početak bolesti.
- C. Jasan podatak o pogoršanju iz anamneze/heteroanamneze.
- D. Početni i najizraženiji kognitivni deficiti vidljiv u anamnezi i ispitivanju čini jedan od sljedećih: amnestička prezentacija, neamnestička prezentacija (poremećaji govora, vizo-spacijalni poremećaji ili poremećaji izvršnih radnji).
- E. Dijagnoza vjerojatne AD demencije NE bi se trebala postavljati kada postoji:

- Znatna popratna cerebrovaskularna bolest ili prisutnost višestrukih ili opsežnih infarkta ili teško opterećenje hiperintenziteta bijele tvari.
- Osnovna obilježja demencije s Lewyjevim tjelešcima.
- Istaknuta obilježja bihevioralne varijante frontotemporalne demencije.
- Istaknute značajke semantičke varijante primarne progresivne afazije ili nefluentne varijante primarne progresivne afazije.
- Dokaz za drugu istodobnu, aktivnu neurološku bolest ili ne neurološki medicinski komorbiditet ili korištenje lijekova koji bi mogli imati značajan učinak na kogniciju.

➤ **Moguća AD demencije: dijagnozu treba postaviti u dva slučaja (37):**

1. Postoji atipični tijek demencije – iznenadni početak kognitivnog oštećenja ili nedovoljno detalja u povijesti bolesti ili nepostojanje objektivne dokumentaciju progresivnog kognitivnog pada.
2. Etiološki je mješovita prezentacija – postoje dokazi o značajnoj cerebrovaskularnoj bolesti, demenciji s Lewyjevim tjelešcima, bihevioralnoj varijanti frontotemporalne demencije ili drugu neurološku bolest ili medicinski komorbiditet ili korištenje lijekova koji bi mogli imati značajan učinak na kognitivne funkcije.

## 7. Dijagnostika

Prvi korak u odgovarajućoj skrbi pacijenata koji boluju od AD-a je točna i pravovremena dijagnoza (24). U konačnici, AD se može dijagnosticirati samo histološkom analizom moždanog tkiva postmortalno. Međutim rana dijagnoza je ključna kako bi bolesnici dobili trenutačno najučinkovitiju terapiju (41). Stoga klinička procjena i dalje predstavlja središnji pristup dijagnozi pacijenata koji pokazuju simptomatiku AD-a (42).

U kliničkoj praksi dijagnoza AD-a ovisi o kliničkim kriterijima (NIA-AA 2011., DSM-5), a glavni oslonac dijagnoze AD-a ostaje klinička procjena, a posebno klinički intervju s pacijentom i njegovateljem, te kognitivni i fokusirani fizikalni pregled (29). Klinička procjena trebala bi uključivati uzimanje anamneze od bolesnika i dobro upućenih članova obitelji, dopunjeno uporabom alata za kognitivnu i funkcionalnu procjenu. (42)

*Postmortem* studije pokazale su veliku varijabilnost u pogledu točnosti kliničke dijagnoze, što pokazuje izazove i ograničenja kliničkog pristupa dijagnozi. Često samo

serijske procjene i vrijeme pokazuju progresiju koja bi bila tipična za neurodegenerativnu bolest kao što je AD (22).

Jedna ključna svrha kliničke procjene je mogućnost predviđanja vremenskog napredovanja AD-a na individualnoj razini; na primjer, ako i kada će MCI zbog AD-a ili prodromalni AD napredovati u AD demenciju. Oštećenje epizodnog pamćenja najčešće se viđa kod pojedinaca koji naknadno napreduju do dijagnoze AD demencije. Stoga su jako bitni alati koji procjenjuju epizodno pamćenje, trenutačno i odgođeno prisjećanje. Pad izvršnih funkcija također može označiti pojavu AD demencije; nasuprot tome, promjena u brzini obrade informacija/pažnji čini se manje informativnom o daljnjoj progresiji bolesti (42).

Prema preporukama preliminarnih Američkih nacionalnih smjernica, koje je objavila Alzheimerova udruga (*The Alzheimer's Association*) 2018. godine (43), pristup kliničara trebao bi uključivati pokretanje kliničke evaluacije kod pojedinaca kada postoji simptom ili zabrinutost u vezi s kognitivnim, bihevioralnim ili funkcionalnim opadanjem. Uz bolesnika u proces kliničke procjene mora se uključiti i član obitelji ili osoba koja dobro poznaje pacijenta (24).

U smjericama se također savjetuje korištenje sljedećeg dijagnostičkog procesa (43):

1. Identificiranje i klasificiranje ukupne razine oštećenja (MCI ili demencija).
2. Utvrđivanje prisutnosti i karakteristike simptoma i bilo kakvih bitnih promjena kako bi kategorizirali kognitivno-bihevioralni sindrom.
3. Utvrđivanje vjerojatnog uzroka i čimbenika koji doprinose oštećenju korištenjem višeslojnog, strukturiranog i individualiziranog pristupa testiranju (npr. procjene, laboratorijski testovi i neuroslikovne metode).
4. Prikladno educiranje, priopćavanje nalaza i dijagnoze te osiguranje trajne skrbi, njege i podrške.

Kliničari bi trebali pripaziti na kognitivne, funkcionalne ili bihevioralne promjene i znakove upozorenja kod starijih bolesnika. MCI ili demenciju treba smatrati mogućim uzrokom u starijih bolesnika kod kojih dođe do sljedećih stanja: dekompenzacija inače dobro kontroliranog i stabilnog kroničnog zdravstvenog stanja (npr. šećerne bolesti, hipertenzije, kongestivnog zatajenja srca), nova pojava zbunjenosti, delirij, gubitak težine, neuspjeh u napredovanju, anksioznost, socijalno povlačenje ili apatija, depresivni simptomi i simptomi ponašanja (npr. agitacija, promjene osobnosti,



gomilanje, zablude), simptomi presinkope ili sinkope, prolaznog ishemijskog napadaja ili kronične vrtoglavice; i nestabilnost ili padove nejasnog uzroka ili za koje se smatra da su povezani s lijekovima ili dehidracijom (24).

Procjena osobe sa sumnjom na AD, počevši od rutinskih postupaka, lako dostupnih testova do specijaliziranih pretraga (22):

1. Anamneza
2. Heteroanamneza
3. Procjena mentalnog statusa
4. Kognitivni probirni testovi
5. Opći fizikalni pregled
6. Neuropsihologijsko testiranje
7. Laboratorijske pretrage
8. Strukturalna neuroradiološka dijagnostika
9. Funkcijska i molekularna neuroradiološka dijagnostika
10. Analiza cerebrospinalnog likvora
11. Genetičko testiranje.

Svakoj osobi kod kojeg postoji sumnja na neurokognitivni poremećaj preporučuje se raditi rutinske pretrage koje obuhvaćaju: anamnezu, heteroanamnezu, procjenu mentalnog statusa, sistematski fizikalni pregled, kognitivni probirni test, neuropsihologijsko testiranje, osnovne laboratorijske pretrage i strukturalnu neuroradiološka dijagnostika (22).

### **7.1 Povijest bolesti, anamneza i heteroanamneza**

Ako se u bilo kojem kliničkom okruženju posumnja na problem s pamćenjem, bilo putem formalnih testova za kognitivni probir ili kliničkim promatranjem, anamneza je sastavni dio potvrde kognitivnog oštećenja (44). Ona mora biti detaljna, uključivati početak i progresiju kognitivnih simptoma, funkcionalno oštećenje, neuropsihijatrijske simptome, popis lijekova koje osoba koristi, obiteljsku, psihijatrijsku, neurokognitivnu, medicinsku, neurološku, psihosocijalnu i razvojnu anamnezu te moguće prisutne rizične faktore (22).

Kod osobe sa sumnjom na poremećaj kognicije izrazito je bitna heteroanamneza – informacije od obitelji i osoba koje dobro poznaju ili žive sa pacijentom (29). U središtu dijagnoze demencije je potvrda gubitka društvenih ili profesionalnih sposobnosti što je

prosudba koja realno može proizaći jedino iz heteroanamneze (44). Idealno bi bilo intervjuirati pacijenta zajedno s obitelji, te pacijenta i obitelj odvojeno (22).

Prvo je potrebno procijeniti prisutne simptome, koji od njih su najistaknutiji, koje tegobe i probleme pacijent iskazuje te kakva im je progresija. Primjeri korisnih pitanja (24):

1. Kada je posljednji put pacijentovo razmišljanje bilo normalno?
2. Retrospektivno, koja je bila prva velika promjena koja je uočena?
3. Koji je sada najizraženiji simptom ili promjena?
4. Koji je simptom, problem ili ponašanje koje najviše smeta?
5. Kako su ti simptomi napredovali?

Anamneza bi trebala u prvom redu nastojati potvrditi prisutnost problema s pamćenjem i, ako je prisutan, okarakterizirati njegov početak kao i brzinu i prirodu progresije (44). Zatim bi trebalo utvrditi funkcionalne sposobnosti pacijenta, te razjasniti kakva je bila osnovna razina (engl. *baseline*) prije pojave problema. Svaki pad u funkcioniranju u odnosu na osnovnu razinu, a koji je rezultat pogoršanja kognitivnih sposobnosti, trebao bi pobuditi sumnju na prisutnost demencije (44).

Izrazito je važno razdvojiti funkcionalni gubitak zbog medicinske bolesti ili dekonicioniranja od onog uzrokovanog kognitivnim nedostatkom, a ponekad to može biti izazovno. Kliničko osoblje također može smatrati oštećenu funkciju „normalnom za dob“ no ne bi trebala postojati tolerancija za pad viših razina funkcioniranja kod starijih osoba. Funkcionalno opadanje moglo se dogoditi tako postupno da su se i bolesnik i obitelj prilagodili na to, do te mjere da možda nisu bili svjesni da je prisutan bilo kakav funkcionalni problem. Složeniji zadaci poput plaćanja računa ili kuhanja možda su s vremenom delegirani ili supružniku ili bliskom rođaku (44).

Nakon ispitivanja kognitivnih i funkcionalnih domena, treba se ispitati postojanje bilo kakvih bihevioralnih ili psihijatrijskih simptoma (44). Važno je razgraničiti tijek i tempo progresije simptoma uključujući eventualne veće fluktuacije ili potpuni ili djelomični oporavak koji su zapaženi. Tijek može naprimjer biti općenito progresivno linearno opadanje ili jasno postepeno opadanje funkcije. Tempo može biti vrlo spor na početku, brže u zadnjih mjeseci i slično (24).

Anamneza također može biti korisna u određivanju moguće etiologije demencije (44). Na primjer, brzi početak i pogoršanje, satima i danima, najviše je u skladu s

prekrivenom encefalopatijom ili delirijem, dok je subakutni početak i progresija, tijekom tjedana i mjeseci, veći pokazatelj prekrivene indolentne ili kronične infekcije, metaboličkog poremećaja, lezija, nuspojava lijekova, posljedice vaskularnih bolesti i infarkta ili hidrocefalusa (24). Povezanost značajno oslabljenog pamćenja ili pada funkcioniranja s događajima kao što su teža operacija ili moždani udar može ukazivati na dodatnu dijagnozu perioperativnog kognitivnog oštećenja ili vaskularne demencije, dok podmuklo, postupno kognitivno propadanje više ukazuje na Alzheimerovu bolest (44).

## **7.2 Procjena mentalnog stanja**

Dok anamneza, opći fizički pregled i neurološki pregled mogu pomoći u dijagnozi demencije, često je najvažniji dio pregleda za utvrđivanje prisutnosti demencije i mogućeg tipa demencije procjena mentalnog stanja (45).

Procjena mentalnog stanja komponenta je neurološkog i psihijatrijskog pregleda te se sastoji od utvrđivanja i izvješćivanja o stanju uma pacijenta s naglaskom na brojna kognitivna područja kao što su razina i sadržaj svijesti, govor i razumijevanje, praćenje naredbi, misaoni proces i sadržaj misli, stupanj uvida i razumijevanja sebe i okolnih događaja te prosuđivanje (45).

Detaljan pregled mentalnog statusa u kombinaciji s neuropsihijatrijskom anamnezom bolesnika uz ostale pozitivne nalaze neurološkog pregleda omogućuje kliničarima da dođu do dijagnoze i osmisle odgovarajući terapijski pristup (45):

1. Ispitivanje mentalnog statusa započinje promatranjem i dokumentiranjem izgleda bolesnika. Liječnik bi uvijek trebao tražiti određene fizičke značajke koje ukazuju na miris i mrlje nikotina, alkoholizam, pothranjenost, zlouporabu supstanci, tragove igle i druge jedinstvene nalaze koji mogu poslužiti kao prozor u stanje uma pacijenta.
2. Zatim bi se liječnik trebao usredotočiti na razinu svijesti i odrediti stanje psihomotorike i razinu budnosti. Razina svijesti pokriva niz stanja od potpune usmjerenosti na sebe i druge, lokaciju i vrijeme do duboke kome kada bolesnik ne reagira čak ni na bolne podražaje. Druga komponenta sastoji se od utvrđivanja sadržaja pacijentove svijesti. Brojni neuropatološki procesi mogu utjecati na sadržaj nečije svijesti, a da ne mijenjaju razinu svijesti. Dementne bolesti kao što je Alzheimerova bolest primjer su takvih bolesti.

3. Mora se odrediti razina koncentracije i pažnje jednostavnim testovima kao što je brojanje unatrag.
4. Ispitivač bi trebao obratiti pažnju na bolesnikovo ponašanje i usredotočiti se na određene značajke kao što je da li je bolesnik neprijateljski nastrojen, agresivan i nepristojan, ili je pristojan, miran i sramežljiv, obrambeni ili oporbeni stav, zavodljiv ili egzibicionistički, bezbrižan i apatičan, kao i je li bolesnik uspostavlja dobar kontakt očima.
5. Slijedi procjena komunikacijskih vještina i uključuje fluentnost govora, razumijevanje, čitanje, pisanje, imenovanje i ponavljanje riječi. Potrebno je utvrditi prisutnosti afazije i dizatrije, mucanja i mutizma. Zatim bi se trebalo usredotočiti na brzinu, glasnoću i sadržaj govora.
6. Također je bitna procjena raspoloženja i afekta. Raspoloženje je ono što pacijent osjeća prema vlastitim riječima kao što je sreća, ljutnja, depresija ili razdražljivost, a afekt je očita emocija koju nosi neverbalno ponašanje kao što je tjeskoba ili ljutnja.
7. Pregled se zatim nastavlja s procjenom misaonog procesa i sadržaja misli. Ispitivanje misaonog procesa usredotočuje se na količinu, tok i logičku koherentnost misli. Ispitivač bi trebao tražiti ključne elemente kao što su bijeg ideja, sposobnost razumijevanja i zaključivanja, prisutnost konfabulacije, tangencijalno razmišljanje, siromaštvo misli i prosuđivanje na temelju okolnosti. Procjena sadržaja misli ima za cilj otkrivanje abnormalnosti kao što su iluzije, opsesije, fobije i preokupacije.
8. Procjena percepcije, uvida i prosudba te apstraktno mišljenje dodatne su komponente koje se ispituju. Abnormalnosti percepcije uključuju halucinacije i iluzije. Bolesnikov uvid se utvrđuje procjenom koliko je on/ona svjestan prirode i težine svog stanja i njegovim poznavanjem terapijskih pristupa. Prosudbu odražava to da li je bolesnik sposoban donositi razumne i odgovorne odluke. Tijekom procjene mentalnog stanja liječnik treba razgovarati s bolesnikom o poznatim izrekama i poslovicama te ih zamoliti da ih protumače čime se može grubo procijeniti apstraktno mišljenje.

Postoji nekoliko važnih upozorenja koja treba uzeti u obzir prilikom provođenja pregleda mentalnog statusa. Prvo, ispitivanje mentalnog statusa može biti prilično dugo. Važno je prilagoditi ispitivanje mentalnog statusa prema najrelevantnijim

pozitivnim nalazima i negativnim značajkama dobivenim uzimanjem detaljne anamneze i heteroanamneze. Također je važno razmotriti ispitivanje mentalnog statusa u kontekstu drugih medicinskih i neuroloških bolesti. Pažnju na elementarne neurološke značajke koje se ne odražavaju u ispitivanju mentalnog statusa poboljšat će tumačenje kognitivnih nalaza. Nadalje, na ispitivanje mentalnog statusa mogu značajno utjecati demografske značajke pacijenta. Dakle, čimbenici kao što su obrazovanje, dob i kulturno podrijetlo mogu imati važan utjecaj na kognitivno i bihevioralno funkcioniranje. Na primjer, obrazovanje može utjecati na osnovni vokabular i druge kognitivne vještine, dob može utjecati na izvršno funkcioniranje, a etnička pripadnost može utjecati na poznavanje određenih predmeta ili društvenih normi. Posljedično, rezultate testiranja treba prilagoditi individualnim razlikama, a važno je voditi računa o trenutačnom mentalnom stanju pojedinca. Loše spavanje, anksioznost/depresija ili nuspojave lijekova koje koristi pacijent mogu ometati koncentraciju i razinu funkcioniranja (46).

Jednim pregledom mentalnog statusa dobiva se samo perspektiva pacijentove izvedbe u određenom vremenskom razdoblju, a longitudinalna procjena često je vrlo informativna kod neurodegenerativnih stanja koja su karakteristično progresivna (46).

Kod osoba s kognitivnim oštećenjem bitno je utvrditi da li je ispitanik dementan i ozbiljnost demencije koja se odnosi na njihovu sposobnost obavljanja svakodnevnih životnih aktivnosti kao i instrumentalnih aktivnosti. Najčešće korištena ljestvica za određivanje oštećenja uzrokovanog demencijom je *Clinical Dementia Rating Scale*. Osim pamćenja i orijentacije, ova ljestvica procjenjuje vještine prosuđivanja i rješavanja problema kao što su financije, njihovu sposobnost da se uspješno angažiraju u društvu i poslovima, obavljaju aktivnosti kod kuće kao i njihove hobije i sposobnost samozbrinjavanja (45).

### **7.3 Upitnici i kognitivni testovi probira**

Nekoliko kratkih testova za procjenu mentalnog statusa razvijeno je za jednostavnu uporabu u užurbanom kliničkom okruženju. Ponekad se mogu koristiti kao uređaji za probir i mogu biti korisni za longitudinalno praćenje pacijenta. Međutim, ovi instrumenti probira ne bi se trebali smatrati zamjenom za sveobuhvatno ispitivanje mentalnog statusa (46).

Praćenje osoba pod rizikom od kognitivnog oštećenja prvi je korak u postavljanju pravovremene dijagnoze (38). Ako nema pritužbi od strane bolesnika koji su pod rizikom, preporučuje se početi praćenje pomoću kratkih, samostalnih testova (AQ ili AD8 ako je prisutan njegovatelj; odnosno MIS ili MOCA ako njegovatelj nije prisutan) kako bi se procijenila pacijentova kognicija prije nego što se nastavi sa strukturiranim procjenama pomoću standardnih strukturiranih testova probira (38).

Treba napomenuti, iako redovita uporaba testova za probir može poboljšati otkrivanje kognitivnog oštećenja u njegovim najranijim fazama, rezultati na bilo kojem testu nisu dijagnoza sami po sebi. Moraju se tumačiti u kontekstu sveobuhvatne procjene i obrade bolesnika kod kojeg se sumnja na kognitivno oštećenje. Suprotno tome, „normalan“ rezultat na probirnom testu ne mora nužno isključiti suptilno oštećenje niti značajne funkcionalne probleme ili probleme u ponašanju (38).

Praćenje bolesnika trebalo bi se provoditi procjenom kognicije s istim testom, po mogućnosti u intervalima od najmanje 6 mjeseci. Što je bitno jer se MCI može poboljšati, ostati stabilan ili pogoršati tijekom vremena, a svaka promjena statusa ima prognostičke implikacije (47).

### **7.3.1 Standardizirani upitnici za procjenu temeljeni na heteroanamnestičkim podacima:**

Važno je napomenuti da često o ranim znakovima i simptomima kognitivno-bihevioralnog oštećenja može pouzdanije izvijestiti obitelj nego sami pacijenti. Trenutačne smjernice naglašavaju važnost dobivanja informacija od obitelji ili osobe koja dobro poznaje pacijenta, te uključivanje upitnika koje ispunjavaju osobe koje se brinu za pacijenta ili njegova obitelj. Davanje prioriteta njihovoj uporabi dovest će do boljeg otkrivanja bolesti u ranom stadiju (38).

#### *1. Alzheimer's Questionnaire (AQ)*

AQ je upitnik temeljen na informacijama njegovatelja koji se sastoji od 21 pitanja s da/ne odgovorima. Traje približno tri minute. Pojedinačna pitanja na AQ-u podijeljena su u različite kognitivne domene (48). AQ ima visoku osjetljivost za otkrivanje demencije i MCI-a, vremenski je učinkovit te se lako primjenjuje (49). Do danas je nekoliko studija pokazalo dijagnostičku točnost i psihometrijsku valjanost AQ-a. Kao test temeljen na podacima za procjenu kognitivnog pada, AQ je pokazao da može točno razlikovati MCI i AD u usporedbi s kognitivno normalnim pojedincima (48).

## 2. *The Ascertain Dementia 8-Item Informant Questionnaire (AD8)*

AD8 je kratki upitnik koji ispunjava njegovatelj bolesnika. Pouzdano razlikuje zdrave od dementnih pojedinaca i osjetljiv je na najranije znakove kognitivnih promjene (50). Potencijalni nedostatak AD8-a je da njegovatelji možda neće biti lako dostupni (50). Upitnik se sastoji od 8 da/ne pitanja osmišljenih za procjenu promjena u posljednjih nekoliko godina u pamćenju, orijentaciji, funkcioniranju i/ili interesu za aktivnosti. Potrebno je otprilike 3 minute za ispunjavanje (38).

## 3. *The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)*

Skraćena verzija IQCODE upitnika je jednako pouzdana kao i originalna verzija. Ovaj upitnik sastoji se od 16 pitanja koje ispunjava njegovatelj i ocjenjuje promjene tijekom 10 godina na Likertovoj skali (38). Može biti manje osjetljiv od AD8 za otkrivanje blažih kognitivnih nedostataka (44). IQCODE navodi 16 svakodnevnih situacija u kojima osoba mora koristiti svoje pamćenje ili inteligenciju. Primjeri takvih situacija uključuju: „Pamtiti gdje pronaći stvari koje su stavljene na drugačije mjesto od uobičajenog“ i „Rukovanje novcem za kupovinu“ (51).

### **7.3.2 Standardizirani testovi probira:**

Preporuke naglašavaju potrebu uporabe strukturiranih testova i rutinske evaluacije oboljelih, budući da se otkrivanje kognitivnog oštećenja može poboljšati specifičnim pitanjima (38). Osim toga, veća je vjerojatnost da će strukturirani testovi otkriti čak i blagi kognitivni pad u usporedbi s detekcijom bez pomoći takvih testova. U određenim studijama, rutinska uporaba alata za kratku kognitivnu procjenu kod svih pacijenata povećala je otkrivanje i dijagnozu kognitivnog oštećenja ili demencije za najmanje dva do tri puta u usporedbi s nekorištenjem validirane procjene(52).

Važno je poznavanje barem jednog kratkog probirnog testa za izravnu procjenu pacijenta – osobito kod praćenja bolesti prilikom redovnih kontrola ili u nedostatku heteroanamnestičkih informacija (38). Ovi testovi služe kao pomoć u procjeni i praćenju stope i obrasca kognitivnog pada (2).

### 1. Mini-mental test (*Mini Mental State Examination*, MMSE)

MMSE je najčešće korišten i najpoznatiji kratki kognitivni test (53). Testiranje prosječno traje 10 minuta te obuhvaća veliki spektar kognitivnih domena uključujući orijentaciju, kratkoročno pamćenje, pažnju, računanje, jezik i konstrukcijsku praksiju. Osjetljivost

mu je 87 %, a specifičnost 82 % (29). Povijesna važnost MMSE-a i stalna uobičajena uporaba od strane kliničara u zajednici opravdavaju njegovo uključivanje u neke postupke, osobito tijekom prvog posjeta ili u probiru za potrebe kliničkih ispitivanja (2). MMSE ima brojne nedostatke. Jedan od njih je da ima ograničenu učinkovitost otkrivanja MCI-a u ranijim fazama (38). Niska mu je osjetljivost za blage demencije, naročito AD. Na rezultate u velikoj mjeri utječu dob i stupanj obrazovanja ispitanika, jezik kojim se koriste te motorna i vizualna ograničenja ispitanika (29). Još jedan nedostatak je loša sposobnost MMSE-a da otkrije pad kognitivnih funkcija pri testiranju u razmacima manjim od 3 godine što potencijalno ograničava njegovu korisnost za longitudinalno praćenje (2). MMSE također podliježe korisničkim naknadama zbog zaštite autorskih prava (38). Nadalje ne uzima u obzir uzorak pogrešnih odgovora koji je jednako važan kao i ukupni zbroj (29). Zbog navedenog koriste se prilagođene tablice bodovanja u kojima se uzima u obzir dob, spol i obrazovanje (29).

## 2. *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*

MoCA (54) je dobar početni izbor za otkrivanje ranijeg kognitivnog oštećenja kod mlađih ispitanika, trajanje testa je u prosjeku 8-12 minuta (29). Pitanja su podijeljena u odjeljke kojima se procjenjuje 8 kognitivnih domena: pažnja i koncentracija, izvršne funkcije, pamćenje, jezik, vizualne konstrukcijske vještine, konceptualne vještine, apstrakcija, kalkulacije i orijentacija (38). Njegova osjetljivost je 94 %, a specifičnost 60 % (29). Ima dobra psihometrijska svojstva i prihvatljivu osjetljivost za otkrivanje blagog oštećenja (24). MoCA je besplatno dostupan na internetu (2). U usporedbi s MMSE-om osjetljiviji je za otkrivanje MCI-a kod različitih demencija i testira širi spektar kognitivnih funkcija (53). Ukupan MoCA rezultat i izvedbu u svakom pojedinom odjeljku treba tumačiti s oprezom jer pojedinci različite dobi, etničke pripadnosti i razine obrazovanja imaju različite rezultate (2).

## 3. *Mini-Cog test*

*Mini-Cog test* sastoji se od dvije komponente: ponavljanje tri nepovezane riječi za procjenu pamćenja te od crtanja sata. Crtež sata je uredan kad su brojevi na pravom mjestu i kazaljke pokazuju zadano vrijeme točno (29). Test se brzo dovršava, otprilike za 3 minute. Prednosti su njegova visoka osjetljivost za predviđanje demencije, brzo se izvodi, jednostavan je za provesti te nije ograničen stupnjem obrazovanja ispitanika i jezikom (29). Osim toga dostupan je na internetu i besplatan (55).



#### 4. *Memory Impairment Screen (MIS)*

MIS je brzi i jednostavni test za procjenu pamćenja. Traje samo 10 minuta, što je kratko u usporedbi s dužim testovima koji se često koriste u tu svrhu (56). Dostupan je na internetu i besplatan (57). Pokazao je visoku specifičnost od 98 % za predviđanje napredovanja MCI-a u demenciju, što može biti od velike pomoći u praćenju pacijenata s MCI-om kako bi se odlučilo jesu li potrebne daljnje procjene za potvrdu dijagnoze AD-a ili za početak odgovarajućeg liječenja AD-a (56). MIS test se često koristi kao početni test, ne zahtijeva sposobnost pisanja, pa je dobar izbor kod ispitanika čija je motorička funkcija oslabljena (38). Nedostaci MIS testa su da ne može koristiti kod osoba koje ne mogu čitati, bilo zbog oštećenja vida ili zbog nepismenosti. Osim toga ovaj test procjenjuje samo pamćenje, ne procjenjuje izvršne funkcije i ostale kognitivne domene, koje mogu biti rani simptom u nekim vrstama AD-a (58).

#### 5. *General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG)*

GPCOG je pouzdan, valjan i učinkovit test za probir demencije posebno u okviru primarne zdravstvene zaštite (59,60). Potrebne su samo 4 minute za procjenu bolesnika i 2 minute za razgovor s njegovateljem (60). Besplatno je dostupan na internetu. Nije podložan pristranostima, poput spola, obrazovanja ili fizičkog zdravlja ispitanika (60). Sastoji se od dva dijela: (1) kognitivnog testiranja pacijenta (koje traje manje od 4 minute), i, ako ti rezultati nisu jasni, (2) intervju s informatorom (koji traje oko 2 minute) (59,60). Rezultat testiranja pacijenta temelji se na prisjećanju adrese, crtanju sata, vremenskoj orijentaciji i recentnoj memoriji (61).

#### **7.3.3. Test skrivenog objekta**

Test skrivenog objekta (HGT) koristi se za testiranje prostorne orijentacije. Potvrđeno je da je HGT dobar probirni test za rano otkrivanje MCI-a te bi mogao koristiti u predviđanju progresije MCI-a u AD (62).

ALZENTIA je novi sustav za rano otkrivanje MCI. Temelji se na HGT u kojem ispitanik mora pronaći metu koja nije vidljiva. Test se obavlja u posebno dizajniranom šatoru. Ako se radi egocentrična varijanta testa pronalazak mete se temelji na prethodno memoriranoj ciljnoj poziciji u odnosu na početnu poziciju. A kod alocentrične varijante zadatka osvjetljena su dva udaljena orijentira koji ispitaniku mogu pomoći u pronalasku mete. Postoji varijanta koja kombinira oba navedena zadatka. Na taj način ispituju se obje vrste prostorne orijentacije: alocentrična i egocentrična (62).

Sustav je relativno jednostavan, kompaktan, brz i neinvazivan dijagnostički postupak. Testiranje traje samo oko 20-25 minuta. Ograničenje je što se sa HGT-om ne ispituju druge kognitivne domene koje mogu biti oštećene kod MCI-a (62).

#### **7.4 Opći fizikalni pregled**

Tijekom prvog posjeta treba obaviti sveobuhvatni fizikalni i neurološki pregled bolesnika a kasnije na kontrolama dovoljni su fokusirani pregledi. Opći fizički pregled obično je normalan u ranoj fazi bolesti. Ukoliko postoje žarišni neurološki znakovi onda je povećana mogućnost alternativnih ili komorbidnih razloga za kognitivni pad (2).

Temeljiti, opći pregled pacijenta važan je zbog prepoznavanju atipičnih prezentacija drugih bolesti koje bi mogle imati slične simptome i znakove poput Alzheimerove demencije. Temeljiti sistematski pregled nadopunjuje se neurološkim statusom (29).

Nalazi neurološkog pregleda često su normalni u bolesnika s AD-om. Simptomi Parkinsonove bolesti mogu se pojaviti u kasnijim stadijima, ali ako su oni prisutni u ranom tijeku bolesti, unutar prve godine od početka kognitivnih smetnji, te osobito kada su praćeni kognitivnim fluktuacijama i ranom pojavom psihoze u diferencijalnu dijagnozu treba uzeti u obzir demenciju s Lewyjevim tjelešcima (33). Kako bolest napreduje, mogu postojati dokazi ekstrapiramidalnih znakova, koji mogu biti povezani sa subkortikalnom cerebrovaskularnom bolešću i/ili komorbidnom patologijom kao što je demencija s Lewyjevim tjelešcima, cerebrovaskularna bolest, progresivna supranuklearna paraliza, sindrom kortikobazalne degeneracije, normtenzivni hidrocefalus (2). Kasnije u tijeku bolesti mogu se naći patološki refleksi poput refleksa hvatanja i sisanja te pacijenti postaju sve više oslabljeni. U završnim stadijima bolesti postaju nijemi, inkontinentni i vezani za krevet (33). U ovoj fazi nastaju brojne komplikacije poput rizika od aspiracije uslijed nesigurnog gutanja, pothranjenosti, nepokretnosti s povezanim rizikom od dekubitusa, duboke venske tromboze i infekcija. Često su te komplikacije izravni uzrok smrti bolesnika s AD-om (33).

Tijekom praćenja bolesnika, prilikom svakog pregleda potrebno je uzeti vitalne znakove, težinu te napraviti procjenu boli. Treba dobro ispitati hod, a ukoliko postoji zabrinutost za sigurnost pacijenta trebalo bi potaknuti upućivanje na fizikalnu terapiju. Potrebno je tražiti fizičke znakove eventualnog zatajenja organa (žutica, edemi stopala, trofičke vaskularne promjene na koži, ...), znakove delirija (asteriksis ili

mioklonus, teški poremećaji pažnje, varijabilna razina budnosti, ...) i znakove zlostavljanja, zanemarivanja ili padova (ekhimoze, opekline, ...) (2).

### **7.5 Neuropsihologijsko testiranje**

Neuropsihologijsko testiranje je način procjene mentalnog statusa pacijenta korištenjem specifičnih neuroloških testova koji su usredotočeni na specifične domene kognicije. Specifični testovi mogu testirati epizodičko pamćenje, radnu memoriju, proceduralno pamćenje i deklarativno pamćenje. Mogu procijeniti izvršne funkcije, jezične sposobnosti (govor, čitanje i pisanje) i uključuju testove fluentnosti, imenovanja, razumijevanja i ponavljanja, kao i testove koji procjenjuju računanje, poznavanje vlastitog tijela, vizualno-prostorne sposobnosti (kopiranje, crtanje, pronalaženje ruta) i sposobnost izvođenja svrhovitih i vještih radnji (45).

Specifični testovi koji su odabrani za pojedinog pacijenta mogu se temeljiti na pacijentovoj anamnezi ili neurološkom pregledu, kao i na rezultatu na testovima probira (45). Najčešće se radi opsežna evaluacija više kognitivnih domena kako bi se objektivno utvrdio opseg i ozbiljnost pacijentovog kognitivnog oštećenja, putem standardiziranih testova koji procjenjuju kognitivna područja od interesa, te kako bi se moglo pratiti napredovanje ovih parametara tijekom vremena (29,38).

Neuropsihološki testovi su prilagođeni obrazovanju, spolu i dobi pacijenta te se izražavaju u odstupanju od standarda najmanje – 1,5 standardne devijacije (29).

Postoje mnogi specifični neuropsihološki testovi koji mogu pomoći u dijagnosticiranju tipa demencije i pomoći u određivanju funkcionalnih neurobiheviornalnih teškoća povezanih s velikim brojem bolesti koje uzrokuju demenciju zbog čega su korisni u diferencijalnoj dijagnostici AD-a (45). Osim toga neuropsihološka procjena korisna je kada je potrebno razgraničenje razine oštećenja i karakterizacije neurokognitivnog poremećaja. Koristi se kada početna evaluacija ima odstupanja od uobičajenih nalaza ili su rezultati bili granični. Također korisna je kod netipičnih prezentacija, pacijenata u ekstremnim godinama ili obrazovanju, te ako se pacijenti nalaze u zemlji u kojoj je evaluacija na njihovom sekundarnom jeziku. Formalno testiranje pomaže individualiziranom planiranju skrbi i preporuci kompenzacijskih strategija za povećanje kognitivnog funkcioniranja i izbjegavanje ograničenja (24).

Primjeri neuropsihijatrijskih testova koji se koriste kod dijagnostike AD-a i kada su u tijeku bolesti oni najkorisniji (42):

- 1) MCI zbog AD-a –prodromalni AD
  - a) FCRT (*Free and Cued Selective Reminding Test*)
  - b) RBANS (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*)
  - c) CVLT (*California Verbal Learning Test*)
- 2) Demencija
  - a) ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale*)
  - b) RBANS (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*)

## 7.6 Laboratorijske pretrage

Krvni testovi se provode rutinski kako bi se isključila stanja koja mogu uzrokovati, ili češće pridonijeti, kognitivnim simptomima (28).

### 1. OSNOVNE PRETRAGE (22,24,28,29)

Pretrage koje se trebaju provesti kod svih ili gotovo svih pacijenata kod kojih se sumnja na neurokognitivno oštećenje:

- Testovi funkcije štitnjače (TSH), vitamin B12, homocistein, kompletna krvna slika, kompletnan metabolički panel (uključujući kalcij, magnezij, fosfat, testovi funkcije jetre), brzina sedimentacije eritrocita, C-reaktivni protein, elektroliti, testovi za anemiju, željezo, bubrežnu i jetrenu funkciju, folna kiselina i D3 vitamin, pretrage urina za mikroskopiju/kulturu/osjetljivost.

### 2. DODATNE PRETRAGE (22,24,28)

Ovisi o kliničkoj sumnji/slici i diferencijalnim dijagnozama, rezultatima drugih pretraga, okruženju i populaciji.

- Ovisno o kliničkoj slici/tijeku, može biti prikladno isključiti niz upalnih, metaboličkih i infektivnih uzroka specifičnim serološkim testovima (autoimune i paraneoplastične pretrage, sifilis, HIV, Lymška bolest serologija, HgbA1c test, lipidni panel...)

Osnovne pretrage provode se kod svih ili gotovo svih pacijenata kod kojih se procjenjuje sumnja na neurokognitivno oštećenje. Navedeni su testovi široko dostupni i relativno visokoučinkoviti kao široki pregled uobičajenih komorbidnih stanja koja mogu uzrokovati simptome ili dekompenzirati temeljni neurokognitivni deficit kod osjetljive osobe. Nijedno od ovih stanja primarno ne uzrokuje demenciju (24).

Nedostatak hormona štitnjače i vitamina B12 čest je kod starijih osoba i može uzrokovati neurološke ili neuropsihijatrijske simptome. Hiperhomocisteinemija je povezana s funkcionalnim nedostatkom B12, vaskularnim oštećenjem i srčanim ili cerebrovaskularnim rizikom. Ostala stanja utvrđena osnovnim laboratorijskim testovima uključuju dehidraciju, hiponatremiju ili hipernatrijemiju, hipomagnezijemiju, hiperkalcemiju i hipokalcemiju, hipoglikemiju ili hiperglikemiju, anemiju, uremiju i disfunkciju jetre. Brzina sedimentacije eritrocita i C-reaktivni protein mogu biti pokazatelji sustavne indolentne ili podmukle upalne ili autoimune, infektivne i neoplastične bolesti (npr. neotkriveni rak pluća, jetre ili debelog crijeva) (24).

## **7.7 Slikovne neuroradiološke pretrage**

Velike promjene događaju se u strukturi mozga i njegovoj funkciji tijekom AD-a no i tijekom normalnog starenja. Kod AD-a dolazi do opsežnog gubitka kortikalnih neurona, s gubitkom veza između moždanih sustava. Nedavni napredak u oslikavanju mozga doveo je do brzog razvijanja novih slikovnih pretraga i njihove analize (16).

Iako je temeljita anamneza s odgovarajućim kognitivnim testovima ključna za točnu dijagnozu AD-a, slikovne pretrage poput CT-a i MRI-a imaju dijagnostičku vrijednost jer otkrivaju neuroanatomske promjene koje nastaju uslijed atrofije. MRI je preferirani test, ali oba mogu biti od pomoći u kliničkoj praksi (30). FDG-PET, SPECT, MRI ili CT ne mjere izravno patologiju povezanu s AD-om, ali sugeriraju neurodegeneraciju i mogu potvrditi da je AD uzročnik te da doprinosi neurodegeneraciji (24).

Slikovna dijagnostika AD-a može se podijeliti na strukturalnu te funkcijsku i molekularnu neuroradiološku dijagnostiku (29).

### **7.7.1 Strukturalna neuroradiološka dijagnostika**

Za strukturalnu vizualizaciju mozga koristi se kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MRI). MRI obično je bolja od CT-a iz više razloga, a jedan od njih je to što je kod MRI-a bolja rezolucija i vizualizacija bolesti hipokampusa i bijele tvari (22).

Kvalitetan CT mozga je odličan za probir demencija i isključivanje ostalih uzroka kognitivnog oštećenja kao što su tumori, AV malformacije i traume (29). Ipak CT mozga se preferira ako je bolesnik klaustrofobičan, ima ugrađen pacemaker ili feromagnetske implantate ili ako ne može dugo vrijeme ostati u mirnom položaju (29).

MRI omogućuje isključivanje drugih neurodegenerativnih bolesti i procjenjuje prisutnost i opseg cerebrovaskularne bolesti (npr. hiperintenziteti bijele tvari i lakunarni infarkti) koji mogu oponašati AD ili se javljaju zajedno s AD-om. Duboka cerebralna mikrokrvarenja vjerojatnije su uzrokovana hipertenzijom, dok je vjerojatnije da su lobarna mikrokrvarenja uzrokovana cerebralnom amiloidnom angiopatijom (28). MRI ili CT također mogu pružiti dokaze za leukoaraiozu; vaskularno kognitivno oštećenje ili rijetko, za stanja koja nisu neurodegenerativna i koja se mogu liječiti a uzrokuju pad kognitivnih funkcija (npr. veliki frontalni meningeom) (24).

Hipokampalna i kortikalna atrofija u temporalnim i parijetalnim regijama na MRI-u ili CT-u smatraju se biomarkerom za AD; međutim, nepostojanje ovog obrasca ne isključuje AD (24).

Kod razjašnjavanja nalaza mogu pomoći kvantitativne volumetrijske analize, ljestvice vizualnog ocjenjivanja (npr. Scheltens rezultat medijalne temporalne atrofije, ljestvica globalne kortikalne atrofije, Fazekasova ljestvica za bolest bijele tvari) i specijalistički neuroradiološki pregled (22).

### **7.7.2 Funkcijska i molekularna neuroradiološka dijagnostika**

Funkcijska neuroradiološka dijagnostika bavi se mjerenjem parametra koji pokazuju moždanu aktivnost. Parametri koji se mjere su moždani protok krvi i moždana metabolička aktivnost (29).

Najčešće se koriste SPECT i FDG-PET. PET ima bolju osjetljivost i specifičnost u usporedbi s SPECT-om (22). Na ovim pretragama u bolesnika s AD-om, područja mozga pokazuju hipometabolizam koji ukazuje na smanjenu aktivnost moždanog tkiva. Korisne su u predviđanju budućeg kognitivnog pada (38).

Hipometabolizam na FDG-PET-u u parijetotemporalnim asocijacijskim područjima, stražnjem cingulatu i prekuneusu podržava dijagnozu AD-a (28). Niži metabolizam u korelaciji je s težom demencijom (30).

Amyloid-PET je metoda kojom se prikazuje količina fibrilarnog A $\beta$ -a u moždanom tkivu te je najsnažniji dokaz patoloških promjena *in vivo* (29). Pretraga je dostupna klinički i odobrena sa strane Europske agencije za lijekove i FDA. Amyloid-PET otkriva A $\beta$  patologiju rano u tijeku bolesti (38). Amyloid-PET Pokazuje 100 % specifičnost i 96 % osjetljivost u oboljelih u stadiju AD demencije, kao i u bolesnika u ranijem stadiju.

Florbetapir, florbetaben i flutemetamol koriste se kao PET ligandi za dijagnostiku, ali nisu široko korišteni zbog svoje visoke cijene (16).

Tau-PET mjeri količinu fibrilarnog tau-proteina u mozgu, no trenutačno se koristi samo u istraživačke svrhe (38).

### **7.8 Analiza cerebrospinalnog likvora**

Osobama kod kojih postoji kognitivni poremećaj ponekad treba napraviti analizu cerebrospinalnog likvora (CSL) kako bi se odredile koncentracije A $\beta$ -a, ukupnog tau-proteina i fosforiliranog tau-proteina (2,29).

Rezultati analize CSL-a koji upućuju na kognitivno oštećenje zbog AD-a su niska razina A $\beta$ -a, povećana razina ukupnog tau-proteina i povećana razina fosforiliranog tau-proteina (28,29). Navedeni rezultati analize AD biomarkera u likvoru su 95 % osjetljivi i 85 % specifični za AD te osim dijagnostičke vrijednosti imaju i vrijednost u predviđanju koje će osobe s MCI-om razviti AD (3,30). Analiza CSL-a korisna je u diferencijalnoj dijagnozi drugih demencija te kako bi se isključile alternativne etiologije kod pacijenata s atipičnim kliničkim slikama (2).

Iako je jeftinija od neuradioloških pretraga, analiza CSL ima svoje nedostatke. Postupak je invazivan zbog lumbalne punkcije i dugotrajan zbog nedostatka laboratorijskih kapaciteta. Vađenje krvi je puno jednostavnije i sigurnije pa se istraživanjima traže i serumski biomarkeri, no do danas ni jedan još nije odobren za kliničku uporabu (16,28).

### **7.9 Biomarkeri**

Biomarkeri se definiraju kao fiziološke, biokemijske ili anatomske varijable koje se mogu mjeriti *in vivo* te karakteriziraju specifične patološke promjene bolesti (3). Općenito, biomarkeri bolesti mogu se koristiti u različitim istraživanjima ili kliničkim situacijama, pomažući u procjeni rizika, otkrivanju bolesti, prognozi, odabiru liječenja i drugim funkcijama (38). Ipak većinom se koriste u kliničkim istraživanjima te je njihova uporaba ograničena u kliničkoj praksi. Štoviše najnovije smjernice ne preporučuju rutinsku uporabu AD biomarkera prilikom dijagnosticiranja AD-a (38).

U većini slučajeva, prisutnost funkcionalnog oštećenja, amnestički klinički profil, nedostatak u drugoj kognitivnoj domeni i odsutnost drugih uzroka/pridonositelja (kroz rutinske pretrage krvi, neuroimaging i neispunjavanje kriterija za druge dijagnoze)

dovoljni su za postavljanje dijagnoze vjerojatnog AD-a. Praktična važnost biomarkera koji podržavaju kliničku dijagnozu AD-a nalazi se kod atipičnih kliničkih slika ili kada su ispunjeni dijagnostički kriteriji za druge etiologije (2). Negativni rezultati biomarkera mogu biti korisni za isključivanje trenutne Alzheimerove patologije kod ljudi s kognitivnim oštećenjem kada je uzrok nejasan i pokazuju da je malo vjerojatno da će osoba razviti AD tijekom sljedećih nekoliko godina (23).

Biomarkeri AD-a klasificiraju se prema metodi analize, na biokemijske biomarkere CSL ili biomarkere dobivene slikovnim pretragama (3).

### **7.9.1 Biomarkeri u CSL**

Biomarkeri likvora danas se naširoko koriste u kliničkoj praksi kao podrška dijagnoze AD-a. Razine A $\beta$ -a, ukupnog tau-proteina i fosforiliranog tau-proteina u CSL-u koriste se kao specifični biomarkeri AD-a, budući da odražavaju patološke procese nakupljanja A $\beta$ -a i hiperfosforilacije tau-proteina, te su uključeni u dodatne kriterije za kliničku dijagnozu vjerojatnog AD-a (3).

- 1) Razina A $\beta$ -a u likvoru odražava patološki proces nakupljanja ovog peptida u amiloidne plakove. Dakle, dolazi do smanjenja njegovog klirensa u likvor, te se njegova koncentracija u likvoru smanjuje. U ranim fazama AD-a, razine A $\beta$ -a u likvoru već su promijenjene te postoje studije koje dokazuju da postoje abnormalne razine A $\beta$ -a u CSL-u nekoliko godina prije pojave prvih subjektivnih problema, što ga čini najranijim markerom koji danas postoji (3).
- 2) Razina ukupnog tau-proteina i fosforiliranog tau-proteina u likvoru odraz je patogeneze tau-peptida u cerebralnom korteksu. Kod AD-a dolazi do povišenja njihove koncentracije u likvoru. Oba su porasta povezana s opterećenjem NFT-a i pokazatelji su oštećenja neurona. Iako porast tau-peptida u likvoru nije specifičan za AD, on je u korelaciji s kliničkom težinom bolesti, njegova razina povećava se sa smanjenjem kognitivnog funkcioniranja pacijenta (3).

U ranim stadijima AD-a, niže razine A $\beta$ -a pojavljuju se u likvoru. To se smatra prediktorom pretvorbe MCI u AD. Na isti način, visoke razine ukupnog tau-proteina i fosforiliranog tau-proteina u likvoru mogu predvidjeti početak demencije u bolesnika s MCI-om (3).



### 7.9.2 Slikovni biomarkeri

U osoba oboljelih od AD-a karakterističan je opsežan gubitak kortikalnih neurona, s gubitkom neuronskih veza između moždanih sustava. Nedavni napredak u oslikavanju mozga podržava teoriju da dolazi do jedinstvenih prekida u funkcionalnim neuronskim mrežama. MRI koristi se i za strukturne i funkcionalne procjene moždanog tkiva, a PET za procjenu metabolizma amiloida i moždanog tkiva. Strukturni i funkcionalni MRI, FDG-PET i amyloid-PET najčešće su korištene tehnike snimanja kod AD-a (16).

Tri najbolja proučena slikovna biomarkera za AD-a su medijalna atrofija temporalnog režnja na MRI-u, posteriorni cingulatni i temporoparijetalni hipometabolizam na FDG-PET-u i kortikalno taloženje A $\beta$ -a na amyloid-PET-e (3).

#### 1) Medijalna atrofija temporalnog režnja na MRI-u

Cerebralna atrofija, posebno u medijalno-temporalnim strukturama, može se kvantificirati korištenjem strukturne MRI i može se otkriti prije pojave prvih kliničkih simptoma. Mnoge studije potvrđuju ovaj biomarker kao marker neurodegeneracije tepouzdan dijagnostički alat (3).

#### 2) Posteriorni cingulatni i temporoparijetalni hipometabolizam na FDG-PET-u

FDG-PET mjeri cerebralni metabolizam glukoze i pokazatelj je neuronalne i glijalne funkcije. FDG-PET signal se smanjuje u AD-u, što govori o hipometabolizmu glukoze i sinaptičkoj disfunkciji, a ima i specifičan topografski obrazac distribucije. Bilateralno smanjenje signala, odnosno hipometabolizam, u temporalnoj i parijetalnoj regiji, a posebno u cingularnom korteksu, opisano je u osoba s AD-om. Manji signal korelira s većim kognitivnim oštećenjem s osjetljivošću i specifičnošću većom od 80 % (3).

#### 3) Kortikalno taloženje A $\beta$ -a na amyloid-PET-u

Amyloid-PET omogućuje potvrdu prisutnosti fibrilarnog A $\beta$ -a i mjeri njegovu količinu. Iako pozitivna snimka nije sigurna dijagnoza za AD-a, negativna snimka isključuje AD u korist drugih vrsta demencije (2). Amyloid-PET otkriva amiloidnu patologiju rano u tijeku AD-a. Do danas su FDA i Europska komisija odobrila 3 spoja za snimanje beta amiloida (18F-florbetapir; 18F-flutemetamol; i 18F-florbetaben) (38).

### 7.9.3. Korištenje biomarkera u kliničkoj praksi

Da bi bili korisni u kliničkoj praksi, biomarkeri se moraju dobro razumjeti u populaciji na kojoj će se primjenjivati, uključujući učinke dobi i spola na rezultate. Prevalencija

pojedinih patologija u različitoj životnoj dobi važna je za tumačenje rezultata. Tako, na primjer, studije izvedene iz populacije pokazuju povećanje amiloidnih plakova u populaciji s manje od 3 % u dobi od 50-59 godina do 40 % u dobi od 80-89 godina. Postoje dobri dokazi da A $\beta$  i tau-proteini izmjereni PET-om ili u likvoru ukazuju na povećani rizik za razvoj kognitivnog oštećenja u starijih odraslih osoba, ali na individualnoj razini prognoza nije moguća jer većina kognitivno normalnih ljudi s ovim markerima ne razvija demenciju (23).

Preporučuje se postepeni pristup korištenja biomarkera. Počevši od MRI-a i FDG-PET-a. MRI može pokazati jedinstveni obrazac hipokampalne/parijetalne atrofije, a FDG-PET lateralnog i mezijalnog temporoparijetalnog hipometabolizma koji su tipični za AD i čije alternativne etiologije manje vjerojatnim. Zatim, ovisno na dostupnosti resursa, evaluacija CSL-a ili amyloid-PET-a mogu se koristiti za definitivno utvrđivanje prisutnosti AD patologije (2).

Bitno je naglasiti da su etičke implikacije otkrivanja rezultata biomarkera kompleksne. Prvo, osjetljivost i specifičnost nekih biomarkera trenutačno mogu biti neadekvatni za široku kliničku uporabu, a biomarkeri su općenito podložni lažno negativnim i lažno pozitivnim rezultatima. Trenutačno je kontroverzno kliničko klasificiranje presimptomatskih pacijenata unutar AD kontinuuma, s obzirom na nepostojanje modificirajuće terapije i činjenicu da se povišene razine A $\beta$ -a mogu pronaći u kognitivno funkcionalnih starijih osoba, te da ne napreduju svi do demencije tijekom svog života (38). Očekuje se da će nova istraživanja proširiti korisnost postojećih biomarkera u AD-u i uvesti nove biomarkere koji nisu samo manje invazivni, već su i osjetljiviji, specifičniji i isplativiji. Najviše koristi očekuje se od krvnih biomarkera (38).

### **7.10 Dijagnostički postupak**

S obzirom da je postignut značajan napredak u razvoju lijekova koji modificiraju bolest (DMTs), te bi prvi takav lijek ubrzo mogao biti dostupan bolesnicima, pravovremena dijagnoza AD-a posebno je važna s obzirom da se većina DMTs studija provodi na bolesnicima u najranijim stadijima bolesti (38).

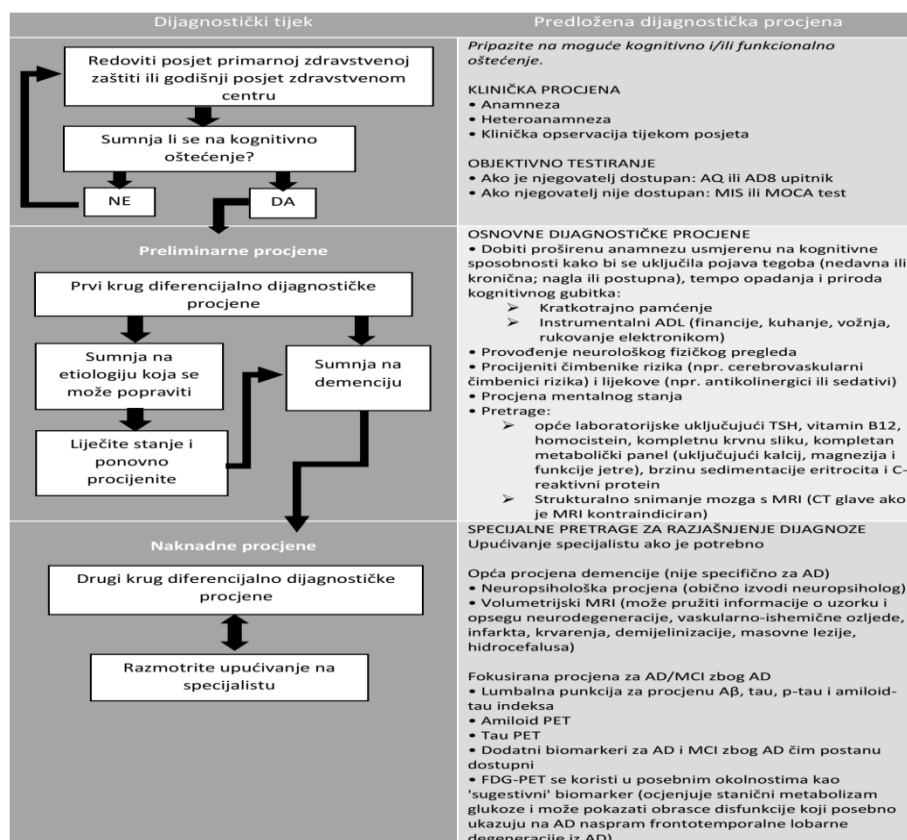
U svakodnevnoj kliničkoj praksi situacija je suprotna te studije pokazuju da brojni bolesnici sa AD-om ostaju nedijagnosticirani godinama nakon pojave prvih simptoma. Čak i kad se demencija dijagnosticira, u velikoj većini slučajeva ne utvrdi se specifična etiologija. Većina bolesnika kojima se dijagnosticira specifična dijagnoza AD već se

nalaze u uznapredovanom stadiju bolesti u kojima im je potrebna cjelodnevna njega (63–65).

Na temelju navedenog može se zaključiti da zdravstveni sustav nije u potpunosti spreman nositi se s očekivanim brojem slučajeva kada DMTs postanu dostupni (38). Od liječnika primarne zdravstvene zaštite očekuje se da će imati vrlo važnu ulogu u prevladavanju ovih nedostataka, najviše zbog toga jer su u najboljoj poziciji za otkrivanje najranijih znakova i simptoma AD-a (38).

Algoritam u Tablici 1. predlaže standardnu obradu za procjenu kognitivnog oštećenja i također uključuje grupiranje specifičnih testova u one koji su usmjereni na otkrivanje kognitivnog oštećenja/demencije uzrokovane AD-om naspram onih koji su manje specifični, ali još uvijek pomažu u identifikaciji diferencijalne dijagnoze za druge uzroke kognitivnih poremećaja (38).

Tablica 1. Algoritam za praćenje i procjenu pojedinaca u riziku od kognitivnog oštećenja (38). (Prema: Liss JL, Seleri Assunção S, Cummings J, Atri A, Geldmacher DS, Candela SF, i sur. Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer’s disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis. J Intern Med. 2021; 290(2):310-334. Slika 2.)



## **8. Liječenje**

### **8.1 Farmakološko simptomatsko liječenje**

Odobreni lijekovi koji obuhvaćaju standard skrbi za mnoge pacijente s AD-om uključuju inhibitore kolinesteraze (ChEI) i antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora (6). Iako nema dostupnih DMTs-a za modificiranje tijeka AD-a, trenutačno odobreni lijekovi pokazuju dobar utjecaj na poboljšanje kognicije, ponašanja i obavljanja dnevnih funkcija (66). Djeluju na kolinergičku ili glutamatergičku neurotransmisiju te samo ublažavaju simptome (16).

ChEI (donepezil, galantamin, rivastigmin) i antagonist NMDA receptora (memantin), jedini su lijekovi za AD koji su odobreni i široko se preporučuju u smjernicama i kliničkoj praksi. Imaju komplementarne mehanizme djelovanja, potencijalno aditivne učinke i pokazuju prihvatljivu podnošljivost i sigurnosne profile (24).

Nedavni sustavni pregled i meta-analiza koju su proveli Tricco i suradnici (67) pokazala je da je terapija odobrenim lijekovima učinkovita, djelotvorna i sigurna. Farmakološka osnova AD terapije, bilo s ChEI-om ili monoterapijom memantinom, ili, kombinirana zajedno kao dodatna dvostruka kombinirana terapija (najčešće memantin dodan osnovnom liječenju ChEI-om), pokazala je kratkoročnu i dugoročnu korist u smanjenju pada kognicije i funkcije, usporavanju pojave neuropsihijatrijskih simptoma i odgađanje smještaja u starački dom (24,67).

Kratkoročni odgovor na AD lijekove razlikuje se među pojedincima. Podaci sugeriraju da se tijekom prvih 6 do 12 mjeseci liječenja, rezultati na testovima kognicije, aktivnosti svakodnevnog života, simptomi ponašanja ili cjelokupni klinički dojam može značajno poboljšati u 10 - 30 % bolesnika, plato se javlja kod gotovo polovice bolesnika te u otprilike trećine simptomi se nastavlja pogoršavati (24). Prekid liječenja je štetan. Pacijentima koji su prekinuli ili oni koji su nepravilno uzimali lijekove bolest je napredovala brže od onih koji su nastavili s liječenjem, osobito sa ChEI-om (24).

Kako bolest napreduje, tijekom nekoliko mjeseci do godina, u bolesnika koji u početku terapije pokazuju poboljšanje ili stabilnost, naposljetku ipak dolazi do pogoršanja. Dugoročno, trenutačni lijekovi ublažavaju kognitivni pad, ali ga ne sprječavaju (24).

#### **8.1.1 Inhibitori kolinesteraze**

Prema kolinergičkoj hipotezi, AD je posljedica smanjenja bio sinteze acetilkolina (ACh). Povećanje kolinergičkih razina inhibicijom acetilkolinesteraze smatra se jednom od

terapijskih strategija koja povećava funkciju živčanih stanica. ChEI se koriste za inhibiciju razgradnje acetilkolina u sinapsama, što rezultira kontinuiranim nakupljanjem acetilkolina i aktivacijom kolinergičkih receptora (4).

ChEI trebali bi biti prva farmakološka intervencija. Indicirani su najviše u ranom i umjerenom stadiju, s manje jasnom dobrobiti kod uznapredovale bolesti. Odabir specifičnog ChEI lijeka temelji se na pogodnosti i profilu nuspojava. Oni nisu indicirani za liječenje MCI-a, ali s obzirom na nejasnu granicu između demencije i MCI-a može biti opravdana uporaba čim se uoče i dokumentiraju kognitivni nedostaci (2). Smatra se da sva 3 ChEI dovode do poboljšanja, stabilizacije ili odgode pada kognicije, svakodnevnih aktivnosti i općeg statusa, te dovode do poboljšanja bihevioralnih i psihičkih simptoma i opterećenja njegovatelja (24).

Tri ChEI trenutačno odobrena za liječenje AD-a su donepezil, galantamin i rivastigmin (66).

- DONEPEZIL

Donepezil je reverzibilni, nekompetitivni ChEI. Reverzibilno se veže za acetilkolinesterazu (AChE) i inhibira hidrolizu acetilkolina, što dovodi do veće koncentracije acetilkolina u sinapsama. Metabolizira se u jetri i ima najduži poluživot od svih AChEI-a. Trenutačno je odobren za blagu, umjerenu i tešku AD i dostupan je u obliku običnih i oralno raspadajućih tableta. Dobro se podnosi uz blage i prolazne kolinergičke nuspojave koje se odnose na gastrointestinalni i živčani sustav (4,66).

- GALANTAMIN

Galantamin je kratkodjelujući, reverzibilni, kompetitivni ChEI. Smatra se standardnim lijekom prve linije za blagu do umjerenu AD. Ima dvostruki mehanizam djelovanja u kojem djeluje kao kompetitivni inhibitor acetilkolinskih receptora, ali može se i alosterički vezati na  $\alpha$ -podjedinicu nikotinskih acetilkolinskih receptora te ih aktivirati. Dostupan je u tri formulacije, kapsule s produljenim oslobađanjem, tablete i oralna otopina, koje se neznatno razlikuju u svojoj farmakokinetici (4,66).

- RIVASTIGMIN

Rivastigmin je pseudoireverzibilni, nekompetitivni ChEI srednjeg djelovanja koji inhibira i butirilkolinesterazu (BuChE). Disocira se sporije od ostalih ChEI-a, zbog čega se naziva pseudo-ireverzibilnim, a metabolizira se u sinapsi pomoću AChE i BuChE. Ne metabolizira se u jetri, što ga čini prikladnijim za bolesnike s bubrežnim ili jetrenim oštećenjem. Koristi se u blagim do umjerenim slučajevima AD-a. Dostupan je kao oralna kapsula, oralna otopina i transdermalni flaster. Oralna primjena lijeka povezana je s više nuspojava te su one glavni razlog za prestanak uzimanja lijeka, međutim, one se s vremenom mogu riješiti i lijek se bolje podnosi. Transdermalni flasteri dobri su za kontroliranu i kontinuiranu isporuku lijeka kroz kožu. Imaju poboljšanu podnošljivost i zadovoljstvo njegovatelja. Također, flasteri mogu dati manju dozu u usporedbi s tabletama, što rezultira smanjenjem nuspojava. Većina bolesnika s AD-om pati od gubitka pamćenja i problema s gutanjem koji utječu na njihovu suradljivost u davanju oralnih lijekova u redovitim intervalima. Stoga je primjena transdermalnih flastera najprikladniji način davanja lijeka u bolesnika s AD-om (4,66).

Uz polaganu titraciju kod odgovarajućih pojedinaca, ChEI se dobro podnose i imaju prihvatljiv profil nuspojava (24). Najčešći su nuspojave gastrointestinalni poremećaji. Sva tri lijeka značajno povećavaju rizik od vrtoglavice, mučnine, anoreksije, povraćanja i proljeva. Gastrointestinalne nuspojave specifične uz primjenu određenog lijeka: proljev, glavobolja i mučnina s donepezilom; mučnina i povraćanje s galantaminom; i proljev, anoreksija, mučnina i povraćanje s oralnim rivastigminom. Druge često prijavljene nuspojave uključuju abdominalnu bol/smetnju i umor za sva tri lijeka, vrtoglavica i nesаница za donepezil i galantamin te glavobolja i somnolencija za galantamin i oralni rivastigmin (66). Korištenje ChEI-a također može biti povezano s urinarnom inkontinencijom i naknadnim uvođenjem urinarnih antikolinergičkih lijekova; primjena urinarnih antikolinergika može smanjiti učinkovitost ChEI-a i treba je izbjegavati. Flaster rivastigmina je povezan s nižom incidencijom gastrointestinalnih nuspojava od oralnog pripravka, no moguće su reakcije na mjestu primjene kao što su dermatitis, eritem i iritacija (66). Ovi lijekovi također mogu dovesti do bradikardije i povećati rizik od sinkope, osobito kod osjetljivih osoba (npr. onih sa sindromom bolesnog sinusa ili atrioventrikularnim blokom) i kod predoziranja. Korištenje je kontraindicirano u bolesnika s nestabilnom ili teškom srčanom bolešću,

nekontroliranom epilepsijom, neobjašnjivom sinkopom i aktivnim peptičkim ulkusom (24).

Idealno, oralni lijekovi se daju ujutro, nakon obroka, jer se na taj način mogu smanjiti štetni gastrointestinalni učinci (24).

### **8.1.2 Antagonist NMDA receptora**

Jedini lijek odobren za liječenje AD-a iz ove skupine je memantin. On može blokirati učinke pretjerane stimulacije glutamata na NMDA receptorima, čime se sprječava prekomjerni dotok kalcija i oksidativni stres. Abnormalno nakupljanje glutamata dovodi do prekomjerne aktivacije NMDA receptora i kronične ekscitotoksičnosti koja može pridonijeti gubitku neurona i kognitivnom oštećenju (66). Memantin je odobren za umjerenu do tešku AD, kao monoterapija ili u kombinaciji s ChEI-om. Često se dodaje postojećem liječenju ChEI-om (24).

Memantin se dobro podnosi. Najčešće nuspojave uključuju konstipaciju, vrtoglavicu, glavobolju, hipertenziju i somnolenciju. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega preporučuje se smanjenje doze s obzirom na to da se memantin eliminira putem bubrega (66).

### **8.2 Lijekovi koji modificiraju bolest**

Simptomatsko liječenje ChEI-om, antagonistima NMDA receptora i kombinirana terapija trenutačno je jedina odobrena strategija za liječenje AD-a (1). Ovi lijekovi nude malo, klinički mjerljivo poboljšanje kognicije i funkcioniranja, ali ne mijenjaju tijek bolesti niti utječu na temeljnu patofiziologiju. Privremeno ublažavaju znakove i simptome, tako da pomažu degenerirajućim kolinergičkim neuronima da rade učinkovitije (2).

Posljednjih desetljeća intenzivno se traga za novim lijekovima koji bi modificirali samu bolest (DMTs). Ti lijekovi ciljaju na patogenetske uzročnike bolesti, tj. izvanstanične amiloidne plakove i intracelularne NFT uz druge razne mehanizme kao što su neuroinflamacija, oksidativni stres, hipoglikemija i vaskularna disfunkcija, dishomeostaza metala, misfolding proteina, uklanjanje abnormalnih proteina i drugi. Svi ti mehanizmi su potencijalni ciljevi za liječenje AD-a (1).

U kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku, anti-amiloidna imunoterapija, inhibitori A $\beta$  agregacije, inhibitori tau agregacije, pojačivači  $\alpha$ -sekretaze, anti-tau imunoterapija i

protuupalna sredstva, pokazalu su ohrabrujuće rezultate u početnim fazama. Međutim velika većina tih lijekova je odbačeno u daljnjim kliničkim ispitivanjima (1).

Unatoč ne baš ohrabrujućim rezultatima, naponi u otkrivanju nove terapije AD nisu smanjeni. Štoviše 2020. godine bilo je 121 potencijalnih lijekova u raznim fazama istraživanja. Mnoge terapije imaju za cilj modulirati amiloidne plakove, no dokazi koji se pojavljuju upućuju na to da je AD posljedica više čimbenika; stoga liječenje samo jednog mehanizma vjerojatno nije dovoljno. AD terapija se razvija prema višestruko ciljanom pristupu. Druga karakteristika suvremene strategije u pronalasku novih lijekova za AD je prenamjena postojećih lijekova (10).

Unatoč intenzivnim i skupim programima razvoja lijekova, od 2003. godine kada je odobren memantin, nije odobren niti jedan novi lijek za liječenje AD (2).

### **8.3 Liječenje neuropsihijatrijskih simptoma**

Kod prve procjene neuropsihijatrijskih simptoma potrebno je usredotočiti se na osnove: opisati i dijagnosticirati simptome te potražiti uzroke kao što su bol, utvrđivanje da li bolesnik boluje od druge bolesti (pneumonija, srčana bolest, šećerna bolest itd.) nelagoda, glad, usamljenost, dosada, nedostatak intimnosti i zabrinutost koji bi mogli uzrokovati takvo ponašanja i pokušati ublažiti pronađene uzroke (23).

Od farmakološke terapije postojeći psihijatrijski lijekovi mogu imati neke koristi. Antipsihotici se najviše proučavaju zbog svoje sposobnosti smanjenja agitacije i psihoze kod pacijenata s AD-om. No dokazano je da nemaju veliku korist u liječenju psihotičnih simptoma kod AD-a te se ne bi trebali rutinski koristiti (30). Kratkotrajna i dugotrajna primjena antipsihotika povezana je sa značajnim rizikom od kognitivnog pada, morbiditeta (parkinsonizma, padova, upale pluća ili kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja) i smrtnosti. Njihova je uporaba rezervirana kao krajnje sredstvo za ozbiljne poremećaje ponašanja bez uzroka koji se mogu identificirati i liječiti ili kada postoji ozbiljan rizik od neposredne ozljede ili sigurnosti koji ne može se drugačije poboljšati. Primjeri takvih slučajeva su teška agresija, uznemirenost ili psihoza koja nije uzrokovana delirijem, boli ili infekcijom (24). Kada su antipsihotici indicirani, preporučuju se atipični antipsihotici u niskim dozama (30). Risperidon je odobren od strane Europske agencije za lijekove za kratkotrajnu, 12-tjednu, uporabu kod demencije u slučaju refraktorne, teške agitacije ili psihoze (24).



Od antidepresiva koji su proučavani, citalopram ima najviše dokaza koji podupiru njegovu primjenu kod bolesnika s AD-om (30).

S obzirom na brojne nuspojave povezane s gore navedenim lijekovima i nepostojanje univerzalnog dogovora o tome kada bi se takvi lijekovi trebali koristiti, nefarmakološke terapije nude kliničke koristi bez nuspojava i rizika koji dolaze s lijekovima. U nefarmakološke terapije koje su korisne u terapiji neuropsihijatrijskih simptoma ubrajaju se a radno-okupacijska terapija, art-terapija, muziko-terapija, terapija plesom, reminiscentna terapija, redovita tjelovježba, kognitivno-bihevioralna terapija, terapija aroma masažom te brojne druge. Te vrste terapija pokazuju odlične rezultate, no i dalje su nedovoljno korištene (7,30).

#### **8.4 Nefarmakološko liječenje**

Nefarmakološko liječenje (NPT) obuhvaća širok raspon intervencija u cilju poboljšanja simptoma kod pacijenata te smanjenje stresa njegovatelja. NPT se temelji na različitim metodologijama, od jednostavnijih (npr. intervencije u okolišu) do složenih pristupa (npr. virtualna stvarnost, kućna automatizacija) (68).

Ove intervencije nemaju za cilj utjecati na temeljne patofiziološke mehanizme, već održati funkciju i sudjelovanje bolesnika što je dulje moguće kako bolest napreduje, čime se smanjuje invaliditet i poboljšava kvaliteta života i bolesnika i njegovatelja. NPT mogu poboljšati funkciju, neovisnost i kvalitetu života. Nisu invazivne, sigurne su i imaju malo nuspojava (69). Ne farmakološke intervencije i bihevioralne strategije trebale bi se koristiti kao prva opcija za ublažavanje neuropsihijatrijskih simptoma (npr. agitacije, apatije, iluzija i dezinhibicije) i problematičnog ponašanja (npr. otpora prema skrbi, praćenja njegovatelja, gomilanja i opsesivno-kompulzivnog ponašanja) kod AD demencije (24).

Postoje brojne terapije koje se koriste kod oboljelih od AD-a, a neke od češćih su vježbanje i motorička rehabilitacija, kognitivne intervencije, radne terapije, psihološka terapije, komplementarna i alternativna medicina, glazbena terapija, aroma terapija, art terapija, masaže, korištenje novih tehnologija kao što je virtualna stvarnost i igranje (69,70).

Transkranijalna magnetska stimulacija (engl. *Transcranial Magnetic Stimulation*, TMS) je sigurna i neinvazivna metoda liječenja. Radi na principu stvaranja transkranijalnog

magnetskog polja kojim se stvara blaga električna struju u ciljanim dijelovima moždanog tkiva (71).

Ponavljajući TMS (rTMS) isporučuje nizove od nekoliko impulsa istog intenziteta tijekom vremenskog razdoblja. rTMS može biti koristan za različite kognitivne funkcije u bolesnika s AD-om te je ključan dio NeuroAD™ sustava koji kombinira rTMS zajedno s kognitivnim treningom (71,72).

## 9. Zaključak

Alzheimerova demencija smatra se svjetskim zdravstvenim problemom. Epidemiološki podatci i procjene za budućnost govore nam da trenutačno u svijetu boluje više od 50 milijuna pojedinaca te da će za tridesetak godina ta brojka narasti na više od 150 milijuna oboljelih. S obzirom na ove procjene Alzheimerova demencija može se smatrati epidemijom i javnozdravstvenim prioritetom.

U odgovarajućoj skrbi za pacijente oboljele od AD-a prvi korak je rana, točna i pravovremena dijagnoza. Uz opću prevenciju, otkrivanje bolesti u ranim fazama daje liječnicima priliku za savjetovanje, a oboljelima priliku za promjenu načina života i medicinsku intervenciju. Osim toga omogućuje dugoročno planiranje i sudjelovanje u istraživanjima. Tijekom godina, predloženo je nekoliko kriterija za što točniju dijagnozu AD-a koji između ostalog uključuju i kliničke biomarkere u cerebrospinalnom likvoru i u neuroradiološkim nalazima. Iako je došlo do velikog napretka u otkrivanju biomarkera, osnova dijagnoze ostaje dobra klinička procjena, te se biomarkeri još uvijek ne preporučuju u rutinskoj kliničkoj praksi osim kod nekih atipičnih kliničkih slika.

Prilikom dijagnostičkog postupka potrebno je identificirati i klasificirati ukupnu razinu oštećenja, da li se radi o blagom kognitivnom poremećaju (*engl. Mild Cognitive Impairment, MCI*) ili demenciji. Potrebno je utvrditi prisutnost i karakteristike simptoma i bilo kakvih bitnih promjena, utvrditi vjerojatni uzrok poremećaja i čimbenike koji doprinose oštećenju korištenjem strukturiranog i individualiziranog pristupa pomoću pretraga kao što su laboratorijski testovi i neuroslikovne metode. Osim toga važno je prikladno educirati, priopćiti rezultate nalaza i u konačnici dijagnozu te osigurati trajnu skrb, njegu i podršku bolesniku te njegovim skrbnicima. Klinička procjena trebala bi uključivati uzimanje anamneze od bolesnika i dobro upućenih članova obitelji ili njegovatelja, dopunjena uporabom alata za kognitivnu i funkcionalnu procjenu kao što su kognitivni probirni testovi te neuropsihologijsko testiranje.

Trenutačno liječenje AD-a temelji se na smanjenju progresije simptoma i invaliditeta. Unatoč stalnim istraživanjima i naporima za pronalazak lijekova koji modificiraju bolest, oni su još uvijek u fazi razvoja te nisu dostupni za liječenje. Inhibitori enzima kolinesteraze kao što su galantamin, donepezil i rivastigmin, i antagonisti N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora kao što je memantin, poboljšavaju pamćenje i budnost, ali ne sprječavaju napredovanje bolesti.

Nefarmakološke intervencije i bihevioralne strategije koriste se kao prva opcija za ublažavanje neuropsihijatrijskih simptoma i problematičnog ponašanja. Takve intervencije mogu poboljšati funkcioniranje, samostalnost i kvalitetu života oboljelih. Teret brige o oboljelima najčešće pada na članove obitelji. Važno je, osim oboljelima, dati podršku njegovateljima te ih upoznati s postojanjem udruga oboljelih od AD-a te ih ohrabriti da se pridruže grupama samopomoći.

## 10. Zahvala

Zahvaljujem svoj mentorici doc. dr. sc. Dubravki Kalinić na pomoći, savjetima i uloženom trudu tijekom pisanja ovog rada te na toplom i prijateljskom pristupu.

Neizmjereno hvala mojim roditeljima Đurđici i Josipu na ljubavi, podršci i savjetima. Također veliko hvala sestri Katarini i bratu Josipu koji su uvijek bili uz mene od malih nogu pa sve do danas.

Hvala i šogoru Luki i šogorici Maji te mojim nećacima Klari, Josipu, Gabi i Megi na veselju koji donose u moj život.

Zahvaljujem prijateljima, obitelji i svima koji su mi pomogli tijekom školovanja te Martini na podršci i slušanju kroz sve ove godine našeg studiranja.

## 11. Popis literature

1. Athar T, Al Balushi K, Khan SA. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Mol Biol Rep.* 2021;48:5629–45. doi:10.1007/s11033-021-06512-9
2. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231–55. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3
3. Lloret A, Esteve D, Lloret MA, Cervera-Ferri A, Lopez B, Nepomuceno M, i sur. When does Alzheimer's disease really start? The role of biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(22):5536 doi:10.3390/ijms20225536
4. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020; 25:5789 doi:10.3390/molecules25245789
5. Dementia: a public health priority [Internet]. World Health Organization; 2012 [pristupljeno 30.7.2022.]. Dostupno na: [www.who.int](http://www.who.int)
6. Scheltens P, de Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, i sur. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021;397(10284):1577–90. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4
7. Mimica N. Examples of dementia friendly initiatives for persons with dementia in Croatia. *Socijalna Psihijatrija.* 2019; 47:247–60. doi:10.24869/spsih.2019.247
8. Joe E, Ringman JM. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: Clinical management and prevention. *BMJ.* 2019; 367:l6217. doi:10.1136/bmj.l6217
9. Wortmann M. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimers Res Ther.* 2012; 4:40. doi:10.1186/alzrt143
10. Ferrari C, Sorbi S. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. *Physiol Rev.* 2021; 101:1047–81. doi:10.1152/physrev.00015.2020
11. Brinar V, i sur. *Neurologija za medicinare.* 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 491-498
12. Mimica N, Kušan Jukić M, Presečki P, Ivičić M, Braš M, Vrbić Lj, i sur. Hrvatska strategija borbe protiv Alzheimerove bolesti i drugih demencija-prijedlog nacrta uz nadopune. *Medix,* 2015; 21(117):111-8
13. Rhodius-Meester HFM, Tijms BM, Lemstra AW, Prins ND, Pijnenburg YAL, Bouwman F, i sur. Survival in memory clinic cohort is short, even in young-onset dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019; 90(6):726–728. doi:10.1136/jnnp-2018-318820

14. Villain N, Dubois B. Alzheimer's disease including focal presentations. *Semin Neurol.* 2019; 39(02):213–26. doi:10.1055/s-0039-1681041
15. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarci K, i sur. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: a call to action. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(9):1171–83. doi:10.1016/j.jalz.2018.04.008
16. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol.* 2020; 18(11):1106–25. doi:10.2174/1570159X18666200528142429
17. Procjena stanovništva republike hrvatske u 2020. [Internet]. Zagreb. 2021 [pristupljeno 30.7.2022]. Dostupno na: <https://podaci.dzs.hr/2021/hr/9931>
18. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Rezultati projekta eurostat "morbidity statistics" podaci za Hrvatsku [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022 [pristupljeno 30.7.2022]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/rezultati-projekta-eurostat-morbidity-statistics-podaci-za-hrvatsku/>
19. Guerreiro R, Bras J. The age factor in Alzheimer's disease. *Genome Med.* 2015; 7:106 doi:10.1186/s13073-015-0232-5
20. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2021; 20(1):68–80. doi:10.1016/S1474-4422(20)30412-9
21. Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's disease risk modifiable? *Alzheimers Dis.* 2019; 67(3):795–819. doi:10.3233/JAD181028
22. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JCL. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry.* 2018; 26(4):347–57. doi:10.1177/1039856218762308
23. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, i sur. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020; 396:413–46. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6
24. Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. *Med Clin North Am.* 2019; 103(2):263-293. doi:10.1016/j.mcna.2018.10.009
25. Deture MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegeneration.* 2019; 14:32 doi: 10.1186/s13024-019-0333-5

26. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019; 14:5541-5554. doi: 10.2147/IJN.S200490
27. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment combinations for Alzheimer's disease: current and future pharmacotherapy options. *J Alzheimers Dis*. 2019; 67(3):779-794. doi: 10.3233/JAD-180766
28. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018; 25(1):59-70. doi: 10.1111/ene.13439
29. Sošić M, Vuletić V, Tomić Z, Bogdanović N. Dijagnostički i terapijski pristup pacijentu s kognitivnim smetnjama. *Medicina Fluminensis*. 2018; 54(2):140–54. doi:10.21860/medflum2018\_198234
30. Wolinsky D, Drake K, Bostwick J. Diagnosis and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2018; 20(12):117. doi:10.1007/s11920-018-0978-8
31. Zhao QF, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016; 190:264-271. doi:10.1016/j.jad.2015.09.069
32. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. 2018; 7:1161. doi:10.12688/f1000research.14506.1
33. Apostolova LG. Alzheimer disease. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016; 22(2):419-34. doi:10.1212/CON.0000000000000307
34. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - (DSM-V)*. 5. izd. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
35. 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. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
36. 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. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008



37. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. 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. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
38. Liss JL, Seleri Assunção S, Cummings J, Atri A, Geldmacher DS, Candela SF, i sur. Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis. *J Intern Med*. 2021; 290(2):310-334. doi:10.1111/joim.13244
39. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009; 119(4):252-65. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x
40. Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013; 3(1):320-32. doi:10.1159/000354370
41. Lichtenegger A, Muck M, Eugui P, Harper DJ, Augustin M, Leskovaar K, i sur. Assessment of pathological features in Alzheimer's disease brain tissue with a large field-of-view visible-light optical coherence microscope. *Neurophotonics*. 2018; 5(3):035002. doi:10.1117/1.NPh.5.3.035002
42. Aisen PS, Cummings J, Jack CR, Morris JC, Sperling R, Frölich L, i sur. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther*. 2017; 9(1):60. doi:10.1186/s13195-017-0283-5
43. Alzheimer's Association. First practice guidelines for clinical evaluation of Alzheimer's disease and other dementias for primary and specialty care. [Internet]. Chicago: Alzheimer's Association; 2018. [pristupljeno 29.7.2022]. Dostupno na: [https://aaic.alz.org/releases\\_2018/AAIC18-Sun-clinical-practice-guidelines.asp](https://aaic.alz.org/releases_2018/AAIC18-Sun-clinical-practice-guidelines.asp)
44. Briggs R, O'Neill D. The informant history: a neglected aspect of clinical education and practice. *QJM*. 2016 May;109(5):301-2. doi:10.1093/qjmed/hcv145
45. Finney GR, Minagar A, Heilman KM. Assessment of Mental Status. *Neurol Clin*. 2016; 34(1):1-16. doi:10.1016/j.ncl.2015.08.001
46. Grossman M, Irwin DJ. The mental status examination in patients with suspected dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016; 22(2):385-403. doi:10.1212/CON.0000000000000298

47. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, i sur. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment. *Neurology*. 2018; 90(3):126-135. doi:10.1212/WNL.0000000000004826
48. Malek-Ahmadi M, Sabbagh MN. Development and validation of the Alzheimer's questionnaire (AQ). *J Nat Sci*. 2015; 1(5):e104
49. Sabbagh MN, Malek-Ahmadi M, Kataria R, Belden CM, Connor DJ, Pearson C, i sur. The Alzheimer's questionnaire: a proof of concept study for a new informant-based dementia assessment. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(3):1015-21. doi:10.3233/JAD-2010-101185
50. Galvin JE, Roe ; C M, Powlishta ; K K, Coats ; M A, Muich ; S J, Grant ; E, i sur. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):559-64. doi:10.1212/01.wnl.0000172958.95282
51. Harrison JK, Stott DJ, McShane R, Noel-Storr AH, Swann-Price RS, Quinn TJ. Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE) for the early diagnosis of dementia across a variety of healthcare settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11(11):CD011333. doi:10.1002/14651858.CD011333.pub2
52. Rosenbloom M, Borson S, Barclay T, Hanson LR, Werner A, Stuck L, i sur. Routine cognitive screening in a neurology practice effect on physician behavior. *Neurol Clin Pract*. 2016; 6(1):16-21. doi:10.1212/CPJ.0000000000000186
53. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Cognitive tests to detect dementia a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(9):1450-8. doi:10.1001/jamainternmed.2015.2152
54. Nasreddine Z. Montreal cognitive assessment (MoCA) [Internet]. [pristupljeno 12.8.2022]. Dostupno na: <https://www.mocatest.org/the-moca-test/>
55. Mini-Cog test [Internet]. [pristupljeno 12.8.2022]. Dostupno na: <https://mini-cog.com/>
56. Modrego PJ, Gazulla J. The predictive value of the memory impairment screen in patients with subjective memory complaints: a prospective study. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013; 15(1):PCC.12m01435. doi:10.4088/PCC.12m01435
57. Alzheimer's Association. Memory impairment screen [Internet]. [pristupljeno 12.8.2022]. Dostupno na: <https://www.alz.org/media/Documents/memory-impairment-screening-mis.pdf>

58. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, i sur. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*. 1999; 52(2):231-8. doi:10.1212/wnl.52.2.231
59. Brodaty H, Kemp NM, Low LF. Characteristics of the GPCOG, a screening tool for cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19(9):870-4. doi:10.1002/gps.1167
60. Brodaty H, Connors MH, Loy C, Teixeira-Pinto A, Stocks N, Gunn J, et al. Screening for Dementia in Primary Care: A Comparison of the GPCOG and the MMSE. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016; 42(5-6):323-330. doi:10.1159/000450992
61. Alzheimer's Association. General practitioner assessment of cognition (GPCOG) [Internet]. [pristupljeno 13.8.2022]. Dostupno na: <https://www.alz.org/media/documents/gpcog-screening-test-english.pdf>
62. Bažadona D, Fabek I, Babić Leko M, Bobić Rasonja M, Kalinić D, Bilić E, i sur. A non-invasive hidden-goal test for spatial orientation deficit detection in subjects with suspected mild cognitive impairment. *J Neurosci Methods*. 2020; 332:108547. doi:10.1016/j.jneumeth.2019.108547
63. Thoits T, Dutkiewicz A, Raguckas S, Lawrence M, Parker J, Keeley J, i sur. Association between dementia severity and recommended lifestyle changes: a retrospective cohort study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018; 33(4):242-246. doi:10.1177/1533317518758785
64. Goodman RA, Lochner KA, Thambisetty M, Wingo TS, Posner SF, Ling SM. Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011-2013. *Alzheimers Dement*. 2017; 13(1):28-37. doi:10.1016/j.jalz.2016.04.002
65. Lang L, Clifford A, Wei L, Zhang D, Leung D, Augustine G, i sur. Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(2):e011146. doi:10.1136/bmjopen-2016-011146
66. Grossberg GT, Tong G, Burke AD, Tariot PN. Present algorithms and future treatments for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2019; 67(4):1157-1171. doi:10.3233/JAD-180903
67. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Rios P, Veroniki AA, Hamid JS, i sur. Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating

- Alzheimer's disease: systematic review and network metaanalysis. *J Am Geriatr Soc.* 2018; 66(1):170-178. doi:10.1111/jgs.15069
68. McDermott O, Charlesworth G, Hogervorst E, Stoner C, Moniz-Cook E, Spector A, et al. Psychosocial interventions for people with dementia: a synthesis of systematic reviews. *Aging Ment Health.* 2019; 23(4):393-403. doi:10.1080/13607863.2017.1423031
69. Zucchella C, Sinforiani E, Tamburin S, Federico A, Mantovani E, Bernini S, i sur. The multidisciplinary approach to Alzheimer's disease and dementia. A narrative review of non-pharmacological treatment. *Front Neurol.* 2018; 9:1058. doi:10.3389/fneur.2018.01058
70. Mimica N, Kalinić D. Art therapy may be beneficial for reducing stress--related behaviours in people with dementia--case report. *Psychiatr Danub.* 2011; 23:125-8
71. Chang CH, Lane HY, Lin CH. Brain stimulation in Alzheimer's disease. *Front Psychiatry.* 2018; 9:201. doi:10.3389/fpsy.2018.00201
72. Mimica N, Križaj GA, Jukić V, Derksen R. NeuroAD™ System – New treatment approach in Alzheimer's disease. *Neurologia Croatica.* 2016; Suppl. 2; 125

## **12. Životopis**

Rođena sam 19.10.1994. godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Matije Gupca 2009. godine u Gornjoj Stubici. Maturirala sam 2013. godine u Srednjoj školi Oroslavje, smjer opća gimnazija. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom.