

Sindrom zalazećeg sunca u osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti

Kunkera, Lea

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:704727>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-07**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Lea Kunkera

**Sindrom zalazećeg sunca u osoba oboljelih
od Alzheimerove bolesti**

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Nataše Klepac, prim. dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:

AB - Alzheimerova bolest

A β - beta amiloid

ABP - amiloidni beta plakovi

APO-e4 - apolipoprotein-e4

APP - amiloidni prekursorski protein

ARIA - slikovne abnormalnosti povezane sa amiloidom

CDT - *Clock Drawing Test*

CSF - cerebrospinalni likvor

CT - kompjuterizirana tomografija

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove

FDG - fluorodeoksiglukoza

MBI - blagi bihevioralni poremećaj

MCI - blagi kognitivni poremećaj

MMSE - *Mini Mental State Examination*

MoCA - *Montreal Cognitive Assessment*

MRI – magnetna rezonancija

NMDA - N-metil-d-aspartat

PET - pozitronska emisijska tomografija

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1	UVOD	1
2	ALZHEIMEROVA BOLEST	2
2.1	Definicija.....	2
2.2	Povijest.....	2
2.3	Epidemiologija.....	2
2.4	Patogeneza.....	3
2.4.1	Amiloidni beta plakovi	4
2.4.2	Tau-protein.....	4
2.4.3	Kolinergička hipoteza	5
2.5	Klinička slika.....	5
2.6	Dijagnostika	7
2.7	Liječenje	9
2.7.1	Nefarmakološko liječenje	9
2.7.2	Farmakološko liječenje.....	9
3	SINDROM ZALAZEĆEG SUNCA	14
3.1	Etiologija	14
3.2	Klinička slika.....	15
3.3	Dijagnostika	16
3.4	Liječenje	16
3.4.1	Terapija svjetlom	17
3.4.2	Melatonin.....	17
3.4.3	Inhibitori acetilkolinesteraze	18
3.4.4	Antipsihotici	18
3.4.5	Prilagodba okoline.....	19
4	ZAKLJUČAK	20
5	ZAHVALE	21
6	LITERATURA	22
7	ŽIVOTOPIS	32

SAŽETAK

Sindrom zalazećeg sunca u osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti

Lea Kunkera

Alzheimerova bolest (AB) progresivna je neurodegenerativna bolest i najčešća vrsta demencije, a prvi ju je opisao njemački psihijatar Alois Alzheimer 1906. godine. Iako zahvaća 50% osoba starijih od 85 godina, nije normalan dio starenja. Danas oko 50 milijuna ljudi u svijetu boluje od AB, a predviđa se kako će se taj broj utrostručiti do 2050. godine. Pretpostavka je kako ključnu ulogu u nastanku bolesti imaju nakupine tau-proteina i beta amiloida. Za liječenje ove bolesti trenutno su odobrena tri inhibitora acetilkolinesteraze, jedan antagonist N-metil-d-aspartat receptora i dva monoklonska protutijela. Glavna su njena obilježja gubitak pamćenja, mišljenja, raspoloženja i funkcioniranja. Gotovo će svi pacijenti razviti neuropsihijatrijske simptome. Sindrom zalazećeg sunca nije dijagnoza, već skupina simptoma i može se definirati kao "pojava ili egzacerbacija bihevioralnih smetnji u popodnevnim i večernjim satima", a karakterističan je za pacijente koji boluju od srednje ili teške AB. Jasan uzrok ove pojave još uvijek nije poznat, a prvi puta se spominje 1941. godine. Glavni simptomi uključuju iritabilnost, nokturalno ponašanje, agresivnost, halucinacije i apatiju. Dijagnoza se postavlja klinički, a u liječenju se najprije pokušava nefarmakološkim pristupom, odnosno muzikoterapijom, terapijom svjetlom, aromaterapijom, edukacijom skrbnika, smanjenjem pozadinske buke i pridržavanjem jasne rutine. Farmakološki je pristup uvijek druga linija i uključuje primarno inhibitore acetilkolinesteraze i antipsihotike.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, demencija, sindrom zalazećeg sunca

SUMMARY

Sundowning in patients with Alzheimer's disease

Lea Kunkera

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disease and the most common type of dementia and was first described by Alois Alzheimer in 1906. Although it affects 50% of people older than 85, it is not a normal part of aging. Today, around 50 million people suffer from Alzheimer's disease and it is estimated that the number will triple by 2050. It is assumed that the aggregations of tau-protein and beta amyloid have a key role in the pathogenesis of the disease. Medications that are currently approved for treating this disease are three acetylcholinesterase inhibitors, one N-methyl-d-aspartate receptor antagonist, and two monoclonal antibodies. Its main characteristics are memory and thinking loss, mood disorder and loss of function. Almost all patients will develop neuropsychiatric symptoms.

Sundowning is not a diagnosis, but a cluster of symptoms and can be defined as “occurrence or exacerbation of behavioral symptoms in afternoon or evening hours” and is characteristic for those suffering from moderate or severe Alzheimer's disease. Its etiology is still unknown and is first mentioned in 1941. Main symptoms include irritability, nocturnal behavior, aggression, hallucinations and apathy. Diagnosis is clinical, and treatment always begins with nonpharmacological approach, such as music therapy, light therapy, aromatherapy, caregiver education, background noise reduction, and following a routine. Pharmacological approach is always the second line and includes mainly acetylcholinesterase inhibitors and antipsychotics.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, sundowning

1 Uvod

Pojmom demencija opisuje se skup sindroma koji uključuju kognitivno propadanje i nemogućnost samostalnog funkcioniranja kao posljedica neurodegeneracije i uključuje brojne bolesti kao što su Alzheimerova bolest (AB), vaskularna demencija, Lewy body demencija i frontotemporalna demencija (1).

Alzheimerova bolest (AB) najčešća je vrsta demencije i njezina prevalencija stalno raste. Tipične su njene karakteristike gubitak pamćenja i otežano funkcioniranje te opterećuje pojedinca i društvo (2). Skoro svi pacijenti u tijeku bolesti razviju neuropsihijatrijske simptome od kojih su najčešće depresija i apatija, a kako bolest napreduje pojavljuju se i deluzije, halucinacije i agresija (3). Pojava kada su bihevioralne smetnje u pacijenata oboljelih od demencije izražene u kasnim popodnevnim i večernjim satima zove se sindrom zalazećeg sunca. Još uvijek ne postoje jasni kriteriji za dijagnozu ovog stanja koje je financijski i društveni teret jer uzrokuje učestale hospitalizacije i pospješuje dugotrajni boravak u bolnici. Potrebno ga je bolje razumjeti kako bi se mogli naći načini za njegovo uspješno liječenje (4).

Cilj je ovog preglednog rada prikazati dosadašnje spoznaje o još nedovoljno istraženoj pojavi u sklopu AB, a koja izuzetno opterećuje i pacijenta i njegovu okolinu, sindromu zalazećeg sunca.

2 Alzheimerova bolest

2.1 Definicija

Alzheimerova bolest (AB) progresivna je neurodegenerativna bolest i najčešća vrsta demencije (5).

2.2 Povijest

Pojam demencija, koji potječe od latinske riječi demens (bez uma), koristi se još od 13. stoljeća, a od 18. stoljeća počinje se pojavljivati u medicinskim krugovima.

Koncept je tada uključivao razna psihijatrijska i neurološka stanja, a u 19. stoljeću se počinje izdvajati senilna demencija kao zaseban entitet (6).

Njemački psihijatar Alois Alzheimer prvi je 1906. godine opisao kliničke i patološke karakteristike do tad nepoznate bolesti nakon promatranja pacijentice Auguste Deter. Prve simptome Deter je razvila sa 51 godina, a započeli su kao progresivna promjena osobnosti, nesuvisla ljubomora i pogoršanje pamćenja, te završili potpunom dezorijentacijom u vremenu i prostoru i nesuvislim govorom. Umrla je od posljedica sepse četiri godine kasnije, nakon čega je Alzheimer je opisao histološke karakteristike preparata njenog mozga. Te karakteristike danas povezujemo s Alzheimerovom demencijom, pojmom kojeg je prvi put uveo Emil Kraepelin (7).

2.3 Epidemiologija

Danas oko 50 milijuna ljudi u svijetu boluje od AB, a predviđa se kako će se taj broj

utrostručiti do 2050. godine (8). Etiologija je AB multifaktorijalna, a najveći čimbenik rizika predstavlja visoka životna dob (9). Zahvaća oko 5-10% osoba starijih od 65 godina i 50% starijih od 85 godina (10), ali važno je napomenuti kako AB nije normalan dio starenja (11). Pronađeno je nekoliko gena koji su povezani s povećanim rizikom za AB, a najvažniji je apolipoprotein-e4 (APO-e4). Osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom također su u većem riziku za obolijevanje (12). Na razvoj bolesti djeluju razni rizični i protektivni čimbenici. Kontinuirana edukacija, učenje stranih jezika i društvene aktivnosti povećavaju kognitivnu rezervu i volumen mozga i djeluju protektivno na nastanak AB.

Nije sigurno je li depresija prodromalni marker AB ili pravi faktor rizika, ali studije su pokazale da pravilno liječenje depresije sprječava neurodegeneraciju. Određene prethodno postojeće bolesti također mogu biti povezane sa nastankom AB, pa tako osobe sa dijabetesom tipa 2, hipertenzijom, dislipidemijom, pretilo osobe, osobe sa kardiovaskularnim bolestima, traumatskom ozljedom mozga, hiperhomocisteinemijom i gubitkom sluha imaju povećan rizik.

Životni je stil također povezan sa rizikom od razvoja AB. Tako se pokazalo da su nedostatak fizičke aktivnosti, poremećaji sna, konzumacija alkohola i nezdrava prehrana rizični čimbenici za razvoj AB. Zanimljivo je da konzumacija zelenog čaja i kave imaju protektivan učinak (13).

2.4 Patogeneza

Točni mehanizmi koji dovode do AB nisu još u potpunosti razjašnjeni, no poznato je da su glavna histopatološka obilježja intracelularne nakupine tau-proteina i ekstracelularne nakupine amiloidnih beta plakova (ABP) i možemo reći da oni imaju

ključnu ulogu u nastanku AB (14,15). Pojavljuje se u sporadičnom i porodičnom obliku, s time da je sporadični puno češći i obično se pojavljuje tek u 80-oj godini života. Tek manje od jedan posto pacijenata ima autosomno dominantnu AB koja se pojavljuje puno ranije, oko 45-te godine života (16).

2.4.1 Amiloidni beta plakovi

U zdravom neuronu, amiloidni prekursorski protein (APP) bit će razgrađen pomoću enzima α -sekretaze i γ -sekretaze te se stvaraju polipeptidi koji se normalno uklanjaju iz mozga. Međutim, u slučaju poremećaja u procesu razgradnje APP-a, dolazi do stvaranja netopljivog peptida – beta amiloida ($A\beta$). Njihovim spajanjem stvaraju se ABP koji zatim na nekoliko načina mogu uzrokovati brojne probleme u ekstracelularnom prostoru. Primjerice, njihovim nakupljanjem između dvaju neurona ometano je normalno odašiljanje impulsa. Nadalje, ABP može potaknuti imunski odgovor što vodi upali koja može dovesti do oštećenja okolnih neurona. Kod angiopatije, ako dođe do nakupljanja ABP-a na krvnim žilama, postoji opasnost i od krvarenja i rupture krvne žile. (14) Nakupljanje plakova obično započinje oko 20 godina prije početka simptoma (17).

2.4.2 Tau-protein

Neuroni su međusobno povezani citoskeletom sastavljenim djelomično od mikrotubula koji ima važnu ulogu u prijenosu tvari unutar stanice i na čijoj se površini nalaze tau proteini. ABP koji se, kako je već spomenuto, formiraju ekstracelularno, potiču unutarstanični proces koji vodi aktivaciji kinaza. Aktivirane kinaze fosforiliraju

tau protein koji potom napusti mikrotubul i tvori unutarstanične nakupine s ostalim fosforiliranim tau proteinima, a bez njih mikrotubul oslabi. Sve ovo može rezultirati staničnom smrću, odnosno apoptozom. Smrt neurona vodi atrofiji mozga kod koje se sulкуси i ventrikuli šire, a gyri suzuju (14). Hiperfosforilirani tau protein može se detektirati 10-15 godina prije početka simptoma (17).

2.4.3 Kolinergička hipoteza

Acetilolin ima važnu ulogu u kognitivnoj funkciji i uključen je u pamćenje, pažnju, učenje i ostale funkcije. U AB nađena je degeneracija kolinergičkih neurona koja uzrokuje promjene u pamćenju i kogniciji. Vjeruje se kako $A\beta$ ima utjecaja na kolinergičku neurotransmisiju i smanjuje ponovni povrat kolina i otpuštanje acetilkolina (18).

2.5 Klinička slika

AB ima nekoliko faza: pretklinička AB, blagi kognitivni poremećaj (MCI) i demencija uzrokovana AB (19–21), koja se ovisno o težini simptoma može podijeliti na blagu, srednju i tešku (12). U prekliničkoj fazi pacijenti ne razviju nikakve simptome bolesti, međutim imaju detektabilne biomarkere. Srećom, ne razviju sve osobe sa promjenama u mozgu koje odgovaraju AB MCI ili AB pa tako osoba može do kraja života ostati u pretkliničkoj fazi. Za MCI je karakteristično postojanje biomarkera za AB i blagih simptoma kao što je gubitak kratkoročnog pamćenja koje mogu biti primjetne obitelji. Kod demencije uzrokovane AB simptomi su vrlo primjetni, osoba ima teškoće u pamćenju, mišljenju i ponašanju i teško samostalno funkcionira. U

blagoj demenciji osobe su i dalje sposobne samostalno funkcionirati, ali trebaju pomoć kod određenih aktivnosti. U srednjoj fazi koja obično traje najdulje, osobe trebaju pomoć kod obavljanja rutinskih aktivnosti kao što je oblačenje i kupanje, a postaju vidljive i promjene u ponašanju te bolesnici postaju agitirani i sumnjičavi. U teškoj fazi AB osobe trebaju cjelodnevnu skrb i njegu te su izražene fizičke promjene, promjene u ponašanju, govoru, gutanju i hodanju koje naposljetku dovode do vezanosti za postelju. Bolesnici postaju podložni trombozama, infekcijama kože i sepsi. Lako može nastati i aspiracijska pneumonija zbog poremećaja centara u mozgu koji su odgovorni za gutanje, a to je i jedan od vodećih uzroka smrti (12).

Skoro svi pacijenti osim kognitivnog propadanja razviju i smetnje raspoloženja koje se tijekom vremena pogoršavaju i uzrokuju veliki stres skrbnicima. Nekada ti simptomi, naročito depresija, prethode dijagnozi AB. Neuropsihijatrijski simptomi prisutni su u svim fazama AB i većina će pacijenata razviti promjene raspoloženja, agitaciju ili apatiju. Agitacija i agresija uzrokuju najveće probleme skrbnicima te su to ujedno najčešći razlozi zbog kojih se pacijenti smještaju u ustanove. Deluzije i halucinacije također su povezane s ranijim smještajem u ustanovu, bržim kognitivnim propadanjem i burnoutom skrbnika. Deluzije su najčešće vjerovanja kako su pokradeni ili iznevjereni, a vizualne halucinacije su najčešće slike ljudi iz prošlosti. Najčešće halucinacije prestanu za nekoliko mjeseci, međutim preostaju agitacija i deluzije. Često se javljaju i problemi sa spavanjem koji mogu utjecati i na spavanje skrbnika. Može doći i do promjene osobnosti pacijenta, u smislu prenaplašenja njegove osnovne osobnosti ili pojave nove osobnosti koja je potpuno suprotna bolesnikovoj (22).

2.6 Dijagnostika

AB je progresivna i počinje asimptomatskom fazom sa detektabilnim biomarkerima (preklinička AB), koja prelazi u MCI, potom uslijedi blagi bihevioralni poremećaj (MBI) te u konačnici nastupa AB (19–21). Dijagnoza u ranim fazama ove bolesti izuzetno je važna iz mnogo razloga. Pravilnim liječenjem i izbjegavanjem čimbenika rizika, pacijentu se poboljšava kvaliteta života i usporava progresija bolesti. Pacijent s obitelji i liječnicima može biti u stanju sudjelovati u planiranju liječenja. Zajedno s obitelji, pacijent se može pripremiti na bolest i pravovremeno donijeti neke važne odluke (23–26). Također, ranom dijagnozom i terapijom smanjuju se troškovi zdravstvenog sustava (12).

Dijagnosticiranje AB počinje uzimanjem anamneze, kognitivnim i neurološkim pregledom. Anamnezom je potrebno započeti pregled i ispitati teškoće koje pacijent ima kao što su gubitak epizodične memorije, poteškoće u govoru i probleme u svakodnevnom funkcioniranju. Potrebno je ispitati postojanje drugih stanja koji također mogu uzrokovati smetnje u pamćenju kao što su moždani udar, Parkinsonova bolest, dijabetes, hipertenzija i uzimanje određenih lijekova kao što su anksiolitici, analgetici, antikolinergici. S obzirom da pacijenti često nemaju uvid u svoju bolest, potrebno je obratiti pažnju na heteroanamnezu uzetu od člana obitelji ili prijatelja (21,22).

Neurokognitivnom procjenom procjenjuje se postojanje i težina AB i obavlja se pomoću testova kao što su *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), *Mini Mental State Examination* (MMSE) i *Clock Drawing Test* (CDT) (29). Najčešće se upotrebljava MMSE, međutim nije osjetljiv za ranije stadije bolesti. Za osobe koji

prema MMSE nemaju teškoća, a klinički zadovoljavaju kriterije za MCI, koristan test je MoCA koji može pomoći u dijagnostici MCI (30–34).

Neurološkim pregledom provjerava se postojanje neurokognitivnih simptoma kao što su apraksija, afazija ili agnozija. Potrebno je razmotriti i druge uzroke demencije kao što je sistemska vaskularna bolest ili Wilsonova bolest te u skladu s tim obaviti fizikalni pregled (35). Uz demenciju često se znaju pojavljivati i komorbiditeti od kojih su najčešći depresija, deficit vitamina B12 i hipotireoza i potrebno ih je otkriti i liječiti. Rutinska obrada uključuje provjera krvne slike, posebno vitamina B12 i TSH, slikovne metode kako bi se dokazala atrofija hipokampusa koja odgovara AB ili pak neko drugo stanje, primjerice tumori ili hidrocefalus (1,36–39).

Preporuka je napraviti barem jednu slikovnu dijagnostičku metodu kao što je kompjuterizirana tomografija (CT) ili magnetna rezonancija (MRI) kako bi se procijenilo postojanje potencijalnog reverzibilnog uzroka demencije kao što je tumor mozga ili subduralno krvarenje (1). Pomoću MRI može se dijagnosticirati i o kojem se tipu demencije radi preko određenih karakteristika. Za AB tipična je simetrična atrofija u medijalnom temporalnom režnju (40).

Pozitronska emisijska tomografija (PET) korisna je slikovna dijagnostička metoda naročito kada nije sigurno radi li se o AB ili frontotemporalnoj demenciji. Ukoliko se radi o AB, bit će vidljiv smanjen metabolizam fluorodeoksiglukoze (FDG) obično asimetrično, bilateralno temporoparijetalno (41–43).

Analizom cerebrospinalnog likvora (CSF) u slučaju AB bit će vidljiva niska razina amiloida i visoka razina tau proteina. Genetsko je testiranje također moguće i obično se radi kod mlađih pacijenata kod kojih je srodnik u prvom koljenu obolio od AB u mlađoj dobi (4. ili 5. desetljeće života) (35).

2.7 Liječenje

Liječenje pacijenta koji boluje od AB trebalo bi biti dinamično i multidisciplinarno, a u njemu sudjeluju pacijent, liječnik i skrbnik. Uključuje rano prepoznavanje simptoma i pravovremenu dijagnozu kako bi se mogao osmisliti adekvatan plan liječenja. Prvi korak je iskreno i empatično otkrivanje dijagnoze, objašnjenje tijeka bolesti te opcija liječenja koje dijelimo na nefarmakološko i farmakološko. Ono bi u tijeku bolesti uvijek trebalo biti podložno izmjenama, ovisno o tijeku bolesti i željama i mogućnostima pacijenta i skrbnika (44).

2.7.1 Nefarmakološko liječenje

Prva linija liječenja bi trebala biti nefarmakološka i pomoću nje bi se trebalo kontrolirati neuropsihijatrijske simptome (agitacija, apatija, deluzija, dezinhibicija) te bihevioralne smetnje u AB. Važno je educirati skrbnika kako je promjena ponašanja nenamjerna i dio bolesti (45). Također, pokazalo se kako mentalna i fizička aktivnost smanjuju kognitivno propadanje (46). Nefarmakološki pristup uključuje kognitivnu stimulaciju i rehabilitaciju, modifikaciju faktora rizika, socijalnu podršku, pomoć u svakodnevnom životu, planiranje financija i pružanje podrške skrbnicima (47).

2.7.2 Farmakološko liječenje

Tijekom više od dva desetljeća, jedini lijekovi odobreni od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) bili su inhibitori acetilkolinesteraze donepezil, rivastigmin, galantamin i antagonist N-metil-d-aspartat (NMDA) receptora memantin. Ovi lijekovi

usporavaju progresiju neuroloških simptoma, međutim nemaju veliki učinak na modificiranje bolesti. Stalna potraga za novim metodama liječenja rezultirala je novim lijekom, monoklinalnim protutijelom adukanumabom koji je odobren od strane FDA u srpnju 2021. godine (48). Lekanemab, također monoklinalno protutijelo, odobren je od strane FDA za liječenje AB u siječnju 2023. godine (49). Danas su istraživanja usmjerena na lijekove koji bi mogli zaustaviti ili modificirati AB razumijevanjem njene patologije (18).

a) Inhibitori acetilkolinesteraze

Prema kolinergičkoj hipotezi, do AB dolazi zbog redukcije u sintezi acetilkolina. Inhibiranjem enzima acetilkolinesteraze, spriječava se razgradnja acetilkolina te dolazi do njihova nakupljanja i aktivacije kolinergičkih receptora. Ovoj skupini lijekova pripadaju donepezil, galantamin i rivastigmin. Donepezil se smatra vodećim lijekom u liječenju AB. Reverzibilno se veže za acetilkolinesterazu te inhibira hidrolizu acetilkolina čime raste koncentracija acetilkolina u sinapsi. Dobro se podnosi i liječi simptome AB, dok nema utjecaja na njegovu progresiju. Rivastigmin se koristi u liječenju blage i umjerene AB. Njegovom oralnom primjenom mogu se javiti nuspojave kao što su mučnina, povraćanje, dispepsija, anoreksija, gubitak na težini i u dosta slučajeva mogu biti razlogom prekida liječenja. Međutim, nakon dulje uporabe nuspojave nestaju. Rivastigmin se može primjenjivati i transdermalnim flasterom kontinuirano i dugotrajno, što olakšava pacijentu i skrbniku zbog lakše primjene i manje nuspojava jer se daje manja koncentracija lijeka. Također, pogodan je zbog načina primjene jer većina pacijenata oboljelih od AB ima teškoće s gutanjem. Galantamin poboljšava bihevioralne simptome i kognitivnu izvedbu te se

dobro podnosi (18).

b) Memantin

Memantin je antagonist glutamatnog N-metil-d-aspartat (NMDA) receptora. Glutamat je važan ekscitatorni neurotransmiter i kritičan za sinaptičku plastičnost i preživljenje neurona. Dok sinaptički NMDA receptor stimulira preživljenje stanica, pretjerana aktivnost ekstrasinaptičkog NMDA receptora može uzrokovati ekscitotoksičnost i promovirati smrt neurona, što je potencijalni mehanizam neurodegeneracije u AB. Memantin se veže upravo za ekstrasinaptički NMDA i blokira njegovu funkciju, bez ometanja fiziološke sinaptičke aktivnosti (50). Danas se on uglavnom prepisuje uz inhibitore kolinesteraze za liječenje AB. Pogodan je jer je antagonist niskog afiniteta te se brzo nakon vezanja za receptor ukloni s njega čime se sprječava dugotrajna blokada i negativni učinci na učenje i pamćenje. Također, veže se na receptor samo kada je on patološki aktiviran u slučaju prekomjerne koncentracije glutamata u sinaptičkoj pukotini, što zna biti slučaj kod AB (51). Koristi se u liječenju srednje do teške AB, obično kao druga linija kod pacijenata koji se već liječe inhibitorima kolinesteraze, a u tom slučaju se koriste zajedno jer je njihova kombinacija učinkovitija. Kao prva linija koriste se kod pacijenata koji ne podnose inhibitore kolinesteraze. Memantin se obično dobro podnosi, a najčešće nuspojave su glavobolja i konstipacija. Kako bi se one izbjegle, odnosno ublažile, preporuča se lijek titrirati polako, tijekom četiri tjedna, dok se ne dosegne doza od 20 mg/dan. U kliničkim studijama memantin je pokazao pozitivan učinak u srednjoj i teškoj AB. Pokazalo se kako ima učinak na bihevioralne smetnje kao što su agitacija, deluzije, agresija, dizinhibicija, halucinacije i iritabilnost (47).

c) Antiamiloidna imunoterapija

Ovaj pristup liječenja temelji se na uklanjanju A β iz središnjeg živčanog sustava aktivnom ili pasivnom imunizacijom pacijenta. Od pasivne imunoterapije, dva su lijeka trenutno odobrena za liječenje AB od strane FDA, a to su adukanumab i lekanemab (49,52).

Adukanumab je humani imunoglobulin koji se veže na A β , koji se nakuplja u prekomjernim količinama u AB, i uklanja ga (53). Adukanumab se primjenjuje intravenski, jednom mjesečno i samo primanje lijeka traje oko jedan sat. Prva i druga infuzija daju se u dozi od 1 mg/kg, treća i četvrta u dozi 3 mg/kg, peta i šesta u dozi 6 mg/kg, a sedma i nadalje 10 mg/kg. Infuzije bi se trebale davati u razmaku od najmanje 21 dan (54). Kod pacijenata liječenih adukanumabom zna se pojaviti edem mozga i intracerebralno krvarenje, odnosno slikovne abnormalnosti povezane sa amiloidom (ARIA) (55). ARIA se može podijeliti na onu koju karakterizira edem i izljev, ARIA-E, te ARIA-H koju karakterizira mikrohemoragija i površinska sideroza. Ima veću incidenciju kod osoba nositelja APO-e4 gena. Najčešće je asimptomatska, ali može se javiti glavobolja, zbunjenost, smetnje vida ili vizuospacijalni poremećaji koji nestaju nakon prekida terapije (56). Kako bi se pratila njena pojava, preporuča se učiniti MRI prije prve, pete, sedme i dvanaeste primjene adukanumaba. Pacijenti sa simptomima ARIA-e ili blagom do teškom asimptomatskom ARIA-om trebaju prestati sa adukanumabom (55).

Indiciran je kod pacijenata sa novodijagnosticiranim MCI i blage AB. Kod blage AB, ako pacijenti uzimaju inhibitore acetilkolinesteraze ili memantin, mogu s njima nastaviti za vrijeme uzimanja adukanumaba. Nije testiran za liječenje srednje i teške AB i trenutno ga se preporuča uzimati barem dok pacijent ne uđe u srednju fazu AB.

Također, ako se razine amiloida smanje dok je pacijent na terapiji, može se smanjiti i učestalost davanja infuzija (54).

Lekanemab je drugo monoklonalno protutijelo odobreno od strane FDA za liječenje AB, nakon adukanumaba. Za razliku od adukanumaba koji se veže za nakupine A β , lekanemab se veže za protofibrile A β , što je vjerojatno razlog i manje pojave ARIA-e kod primjene lekanemaba (49).

3 Sindrom zalazećeg sunca

Sindrom zalazećeg sunca može se definirati kao “pojava ili egzacerbacija biheviornalnih smetnji u popodnevnim i večernjim satima” (57), a karakterističan je za pacijente koji boluju od srednje ili teške AB (58). Važno je napomenuti kako sindrom zalazećeg sunca nije službena dijagnoza koja se pojavljuje u DSM-5, nego skupina simptoma (59).

3.1 Etiologija

Prevalencija sindroma zalazećeg sunca se procjenjuje na između 20 i 27.8% u bolesnika sa AB (60). Prvi put ga opisuje Cameron 1941. godine kao “senilni nokturalni delirij” kada je primjetio egzacerbaciju agitacije i delirija sat vremena nakon što je stavio pacijente s AB u tamnu sobu (61), međutim jasan uzrok još uvijek nije poznat (62). Postoji mogućnost da su biheviornalne smetnje koje variraju tijekom dana, kao što je to sindrom zalazećeg sunca, povezane sa poremećajima cirkardijalnog ritma (58). Primjerice, pokazalo se kako osobe koje imaju jet lag kod putovanja u različite vremenske zone ili rade u smjenama mogu prezentirati agresivnim ponašanjem (63–65). Mnogo je radova koji opisuju važnost cirkardijalnog ritma na raspoloženje i ponašanje, a prema nedavnim istraživanjima postoji specijalni hipotalamički put koji spaja cirkardijalni sustav s neuronima koji moduliraju agresivno ponašanje (59). Cirkardijalni ritam reguliran je suprahijazmatskom jezgrom i može se promatrati preko temperature tijela, srčane frekvencije, sekrecije raznih hormona, proizvodnje eritrocita i ostalih fizioloških karakteristika (66). U AB dolazi do promjena suprahijazmatske jezgre i samim time poremećaja u cirkardijalnom ritmu (67). Za

usporedbu, bolesnici koji boluju od AB imali su veći postotak motoričke aktivnosti tijekom noći, kasnije akrofaze motoričke aktivnosti i temperature tijela od zdravih osoba što ukazuje na moguću povezanost poremećaja cirkardijalnog ritma i sindroma zalazećeg sunca (58). Poremećaji spavanja i sindrom zalazećeg sunca povezani su s poremećajem cirkardijalnog ritma, međutim moramo ih razlikovati jer je kod poremećaja spavanja cilj pacijentu pružiti noć bez buđenja, a sindrom zalazećeg sunca javlja se kad bi pacijent trebao biti budan i pokuša ga se smiriti i pružiti mu sigurnost bez sedacije (58).

Starenjem tipično dolazi do poremećaja cirkardijalnog ritma, ali u AB je taj poremećaj puno izraženiji i pokazalo se kako je u korelaciji s progresijom AB (68–71).

Osim abnormalnosti suprahijazmatske jezgre, smanjene ili poremećene razine melatonina također mogu dovesti do poremećaja cirkardijalnog ritma (72).

3.2 Klinička slika

U većine pacijenata simptomi se najvišim intenzitetom pojavljuju između 16 i 17 sati. Glavni simptomi uključuju iritabilnost, nokturalno ponašanje, agresivnost, halucinacije i apatiju (62). Oni mogu uzrokovati veliki stres skrbniku i prema jednoj studiji, agitacija je simptom zbog kojeg su pacijenti najčešće institucionalizirani (72). Dodatni simptomi koji se javljaju su promjene raspoloženja, sumnjičavost, zahtijevajući stav te vizualne i auditorne halucinacije (58). Mogu se javiti i depresija i kognitivni simptomi, što upućuje na poremećaj raznih emocionalnih sustava koji postaju sve izraženiji progresijom AB (73). Jedan od glavnih problema koji zahvaća institucionalizirane pacijente je delirij, odnosno akutna mentalna zbunjenost te su u takvom stanju promijenjene svijesti i dezorijentirani. Može se javiti i u do 50% hospitaliziranih osoba

od kojih mnogi boluju od demencije. Sindrom zalazećeg sunca ekvivalentan je deliriju, međutim za njega je karakteristična pojava u večernjim satima (73).

3.3 Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja klinički, kada se bihevioralni simptomi pogošavaju u popodnevnim i večernjim satima. Važno je diferencijalno dijagnostički razlikovati delirij koji se najčešće javlja akutno, relativno je kratak i fluktuiru tijekom dana. Međutim, za njega nije karakteristična pojava u popodnevnim i večernjim satima. U pacijenata oboljelih od demencije moguća je pojava delirija zbog nekog drugog razloga i treba razlikovati delirij kod demencije uzrokovan nekom drugom bolešću i sindrom zalazećeg sunca u osoba koji boluju od demencije. Neće svi pacijenti oboljeli od demencije imati sindrom zalazećeg sunca, ali svi oni koji ga imaju boluju od demencije, a u vrijeme pojave sindroma također su i u deliriju (72).

3.4 Liječenje

U liječenju pacijenata sa sindromom zalazećeg sunca primjenjuju se nefarmakološki i farmakološki pristupi. Kod pacijenata koji boluju od demencije fizičke smetnje se često mogu manifestirati kao bihevioralni problemi, odnosno pacijenti bol mogu pokazivati kroz agresiju (72). Stoga, važno je navesti određena stanja koja mogu pridonjeti sindromu zalazećeg sunca, kao što su kronični bolni sindrom zbog artritisa ili maligniteta, sistemski poremećaji organa (kongestivno srčano zatajenje, ishemijska bolest srca, astma, kronična opstruktivna plućna bolest, gastroezofagealni refluks, inkontinencija, benigna hiperplazija prostate), stanja u psihijatriji (depresija,

anksioznost, psihoza) i učinci nekih lijekova (57,74). Prije nego li se uvede specifična terapija za sindrom zalazećeg sunca u pacijenata s demencijom, potrebno je temeljito uzeti anamnezu, fizikalni pregled i laboratorijske pretrage kako bi se isključile druge tegobe (72).

3.4.1 Terapija svjetlom

Neadekvatno osvjetljenje vjerojatno je rizični faktor za bihevioralne i psihološke simptoma demencije te sindrom zalazećeg sunca. Preporuča se prilagodba okolišnog osvjetljenja, povećana ekspozicija svjetlu i zadavanje aktivnosti u liječenju pacijenata sa ovim sindromom (75).

Povećana izloženost svjetlu u večernjim satima može uvelike pomoći u orijentaciji osoba koje boluju od demencije. Primjećeno je kako stavljanje fluorescentne lampe jedan metar od pacijenta unutar njegovog vidnog polja na par sati ujutro može promijeniti njegov cirkardijalni ritam i umanjiti zbunjenost i agitaciju. To se može raditi dok pacijent obavlja svakodnevne aktivnosti ili primjerice gleda televiziju (72).

3.4.2 Melatonin

Obzirom na pretpostavku kako na cirkardijalni ritam utječe smanjena ili poremećena razina melatonina, napravljene su studije koje istražuju njegov učinak u liječenju sindroma zalazećeg sunca (72). Međutim, dok je terapija jakim svjetlom pokazala pozitivan učinak u nemirnom ponašanju pacijenata, kombinacija melatonina i svjetla nije pokazala nikakav dodatni napredak. Razlog tome je vjerojatno kombiniranje dva zeitgebera, što bi moglo biti previše u pokušaju regulacije ponašanja. Također je

moguće i kako melatonin jednostavno nema velikog učinka u regulaciji ponašanja (76).

3.4.3 Inhibitori acetilkolinesteraze

Inhibitori acetilkolinesteraze standard su liječenja blage i srednje AB, međutim nema dokaza u njihovoj učinkovitosti u liječenju bihevioralnih simptoma, uključujući sindrom zalazećeg sunca (72). Donepezil čak može dovesti do pogoršanja noćne agitiranosti jer potiče insomniju i noćne more kod pacijenata s demencijom (77,78). Za razliku od donepezila, insomnija je manje izražena kod galantamina i rivastigmina (79).

3.4.4 Antipsihotici

Danas su antipsihotici najčešće korišteni lijekovi u liječenju sindroma zalazećeg sunca, međutim nema jasnih dokaza o njihovoj učinkovitosti. Pokazalo se kako su atipični antipsihotici korisni u ublažavanju zbunjenosti zbog svog sedativnog učinka. Iako nema studija koje govore o uporabi atipičnih antipsihotika za terapiju sindroma zalazećeg sunca, bolje se podnose od tipičnih antipsihotika i korisni su u liječenju kod starijih pacijenata. Potrebno je ipak svakako procijeniti koristi i rizike zbog po život opasnih nuspojava kao što su pneumonija, moždani udar i smrt (72).

3.4.5 Prilagodba okoline

Prije farmakološkog liječenja, nefarmakološki pristup trebao bi biti prva linija u liječenju. Ono što pomaže kod bihevioralnih problema i može biti korisno u liječenju sindroma zalazećeg sunca je muzikoterapija, svjetlosna terapija, aromaterapija, edukacija skrbnika, smanjenje pozadinske buke, pridržavanje jasne rutine. Preporuča se da pacijent ima strukturirano vrijeme spavanja, bude mentalno zaokupljen i bavi se fizičkom aktivnošću (80). Kako bi se prevenirali agitacija, zbunjenost i ostale smetnje ponašanja u pacijenata sa AB, potrebno je obratiti pažnju na fizičke smetnje pacijenta i kao što su bolnost, konstipacija ili diskinezija (74).

Pacijenti koji boluju od AB često mogu pomisliti da su nasilne ili strašne scene na televiziji stvarne, odnosno da se događaju upravo njima te se savjetuje nadzor nad onime što gledaju kako se ne bi uplašili i uznemirili (22). Pacijentu bi trebalo osigurati smirujuću okolinu i razgovarati s njime smireno, a tjeskobu mu može umanjiti i samo držanje za ruku (72).

4 Zaključak

Broj osoba oboljelih od AB u stalnom je porastu, naročito među starijim stanovništvom. Njezina je etiologija multifaktorijalna i nejasna, a postoje i nejasnoće vezane uz patogenezu. Simptomi bolesti opterećuju pojedinca, njegove skrbnike ili obitelj, ali i društvo u cjelini. Gubitak pamćenja, promjene raspoloženja, samo su neke od problema koje ih opterećuju. Toliko česta bolest i toliko nejasnoća u vezi iste vode brojnim istraživanjima, naročito vezanima uz liječenje. Nakon što su u uporabi bili lijekovi koji djeluju isključivo na simptome bolesti, možemo biti optimistični prema novim lijekovima koji bi trebali modificirati bolest i stalnim novim istraživanjima i traganjima za što bolju terapiju.

Uza sve nejasnoće vezane uz AB, sindrom zalazećeg sunca pojava je koju bi bilo korisno dodatno istražiti i bolje razumjeti kako bi se potencijalno mogli pronaći novi modaliteti liječenja, obzirom da ima dodatan nepovoljan učinak na zdravlje pacijenta, a djeluje i opterećujuće za njegovu okolinu.

5 Zahvale

Zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Nataši Klepac, na povjerenju, ljubaznosti i pomoći tijekom izrade diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima, Simoni i Zoranu, na podršci, ljubavi i razumijevanju.

Hvala Nori što je uvijek uz mene, bez obzira na udaljenost.

Hvala mojim prijateljima koji su mi uljepšali studentske dane i s kojima sam stvorila prekrasne uspomene, te se nadam kako ih nikad nećemo prestati stvarati.

6 Literatura

1. Verhagen M V., Guit GL, Hafkamp GJ, Kalisvaart K. The impact of MRI combined with visual rating scales on the clinical diagnosis of dementia: a prospective study. *Eur Radiol.* 2016;26(6):1716–22.
2. Yu TW, Lane HY, Lin CH. Novel therapeutic approaches for alzheimer's disease: An updated review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15).
3. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(5):532–9.
4. Gnanasekaran G. "Sundowning" as a biological phenomenon: current understandings and future directions: an update. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(3):383–92.
5. Mhyre TR, Nw R, Boyd JT, Hall G, Room C. Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease. 2012;65:389–455. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-5416-4>
6. Assal F. History of Dementia. *Front Neurol Neurosci.* 2019;44:118–26.
7. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: A brief history. *Neurol Sci.* 2011;32(2):275–9.
8. Scheltens P, Strooper B De, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer ' s disease. 2022;397(10284):1577–90.
9. Shear MK. State of the Art State of the Art : Dialogues Clin Neurosci. 2012;14(2):119–28.
10. Association A. 2019 ALZHEIMER'S DISEASE FACTS AND FIGURES Includes a Special Report on Alzheimer's Detection in the Primary Care Setting:

Connecting Patients and Physicians. *Alzheimer's Dement* Vol 15, Issue 3

[Internet]. 2019;321–87. Available from:

<https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>
<https://alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>

11. Nelson PT, Schmitt FA. Age Number One Factor of Alzheimer'S Disease. *Acta Neuropathol*. 2011;121(5):571–87.
12. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2020;16(3):391–460.
13. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2021;8(3):313–21.
14. Ashrafian H, Zadeh EH, Khan RH. Review on Alzheimer's disease: Inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. *Int J Biol Macromol*. 2021;167:382–94.
15. Hung ASM, Liang Y, Chow TCH, Tang HC, Wu SLY, Wai MSM, et al. Mutated tau, amyloid and neuroinflammation in Alzheimer disease-A brief review. *Prog Histochem Cytochem* [Internet]. 2016;51(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.proghi.2016.01.001>
16. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2015;1:1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
17. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2021;8(3):371–86.
18. Anwal L. a Comprehensive Review on Alzheimer'S Disease. *World J Pharm*

- Pharm Sci. 2021;10(7):1170.
19. Kurt A J. Towards a Biological Definition of Alzheimer Disease. *Int J Neurol Neurother.* 2019;7(1):535–62.
 20. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer’s disease: A new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010;9(11):1118–27.
 21. Food and Drug Administration H. Federal Register :: Early Alzheimer’s Disease: Developing Drugs for Treatment; Draft Guidance for Industry; Availability. 2018;(February):7060–1. Available from:
<https://www.federalregister.gov/documents/2018/02/16/2018-03226/early-alzheimers-disease-developing-drugs-for-treatment-draft-guidance-for-industry-availability>
 22. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer’s disease. *Int Psychogeriatrics.* 2010;22(3):346–72.
 23. Dubois B, Padovanib A, Scheltensc P, Rossid A, Agnello GD. Timely diagnosis for alzheimer’s disease: A literature review on benefits and challenges. *J Alzheimer’s Dis.* 2015;49(3):617–31.
 24. Isaacson RS, Ganzer CA, Hristov H, Hackett K, Cohen R, Kachko R, et al. HHS Public Access. 2019;14(12):1663–73.
 25. Stein GL, Cupito AM, Mendez JL, Prandoni J, Huq N, Westerberg D, et al. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav [Internet].* 2007;23(1):1–7. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 26. Gauthier SG. Alzheimer’s disease: The benefits of early treatment. *Eur J*

- Neurol Suppl. 2005;12(3):11–6.
27. Van Dyk K, Towns S, Tatarina O, Yeung P, Dorrejo J, Zahodne LB, et al. Assessing Fluctuating Cognition in Dementia Diagnosis: Interrater Reliability of the Clinician Assessment of Fluctuation. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* [Internet]. 2016;31(2):137–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26340964><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4758876>
 28. Pfistermeister B, Tümena T, Gaßmann KG, Maas R, Fromm MF. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. *PLoS One*. 2017;12(2):1–13.
 29. Borovečki F. Early diagnosis of alzheimer's disease | Rana dijagnoza alzheimerove bolesti. *Medicus*. 2019;28(1):23–6.
 30. Coen RF, McCarroll K, Casey M, McNulty H, Laird E, Molloy AM, et al. The Frontal Assessment Battery: Normative Performance in a Large Sample of Older Community-Dwelling Hospital Outpatient or General Practitioner Attenders. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(6):338–43.
 31. Sivanand. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2019;176(3):139–48.
 32. Cornelis E, Gorus E, Beyer I, Bautmans I, De Vriendt P. Early diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia through basic and instrumental activities of daily living: Development of a new evaluation tool. *PLoS Med*. 2017;14(3):1–22.
 33. Abdin E, Vaingankar JA, Picco L, Chua BY, Prince M, Chong SA, et al. Validation of the short version of the 10/66 dementia diagnosis in multiethnic Asian older adults in Singapore. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):1–9.

34. Salem LC, Vogel A, Ebstrup J, Linneberg A, Waldemar G. Subjective cognitive complaints included in diagnostic evaluation of dementia helps accurate diagnosis in a mixed memory clinic cohort. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(12):1177–85.
35. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(16):1589–99.
36. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey–Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology*. 2001;56(9):1143–53.
37. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, et al. EFNS task force: The use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19(12):1487–501.
38. Shams S, Martola J, Granberg T, Li X, Shams M, Fereshtehnejad SM, et al. Cerebral microbleeds: Different prevalence, topography, and risk factors depending on dementia diagnosis-the Karolinska imaging dementia study. *Am J Neuroradiol*. 2015;36(4):661–6.
39. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: Evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*. 2016;139(4):1211–25.
40. Harper L, Barkhof F, Fox NC, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: A critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(11):1225–33.
41. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI).

- Cochrane Database Syst Rev. 2017;2017(11).
42. Perani D, Cerami C, Caminiti SP, Santangelo R, Coppi E, Ferrari L, et al. Cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(3):499–508.
 43. Bouallègue F Ben, Mariano-Goulart D, Payoux P. Comparison of CSF markers and semi-quantitative amyloid PET in Alzheimer’s disease diagnosis and in cognitive impairment prognosis using the ADNI-2 database. *Alzheimer’s Res Ther*. 2017;9(1):1–13.
 44. Atri A. The Alzheimer’s Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019;103(2):263–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>
 45. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE Guidel [Internet]. 2018;(June 2018):2–43. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng97
 46. Cheng ST, Chow PK, Song YQ, Yu ECS, Chan ACM, Lee TMC, et al. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2014;22(1):63–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.060>
 47. Balázs N, Bereczki D, Kovács T. CHOLINESTERASE INHIBITORS and MEMANTINE for the TREATMENT of ALZHEIMER and NON-ALZHEIMER DEMENTIAS. *Ideggyogy Sz*. 2021;74(11–12):379–87.
 48. Tatulian SA. Challenges and hopes for Alzheimer’s disease. *Drug Discov Today*. 2022;27(4):1027–43.

49. Verger A, Yakushev I, Albert NL, van Berckel B, Brendel M, Cecchin D, et al. FDA approval of lecanemab: the real start of widespread amyloid PET use? — the EANM Neuroimaging Committee perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2023;1553–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06177-5>
50. Wang R, Reddy H. Role of Glutamate and NMDA in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2017;57(4):1041–8. Available from: 10.3233/JAD-160763
51. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E, et al. Memantine for the treatment of dementia: A review on its current and future applications. *J Alzheimer's Dis*. 2018;62(3):1223–40.
52. Perković R, Hrvoić L, Gudelj E, Jurić S, Tomić S. Nove terapije u liječenju Alzheimerove bolesti Novel Therapeutic Agents in Treatment of Alzheimer ' s Disease. 59(1):4–15.
53. Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu J. Impact of Anti-amyloid- β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. *Front Aging Neurosci*. 2022;14(April):1–11.
54. Cummings J, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Apostolova LG, Hendrix S, et al. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations Update. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2022;9(2):221–30.
55. Vaz M, Silva V, Monteiro C, Silvestre S. Role of Aducanumab in the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities. *Clin Interv Aging*. 2022;17(May):797–810.
56. Roytman M, Mashriqi F, Al-Tawil K, Schulz PE, Zaharchuk G, Benzinger TLS, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities: An Update. *AJR Am J*

- Roentgenol. 2023;220(4):562–74.
57. Little JT, Satlin A, Sunderland T, Volicer L. Sundown Syndrome in Severely Demented Patients with Probable Alzheimer's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1995;8(2):103–6.
 58. Volicer L, Harper DG, Manning BC, Goldstein R, Satlin A. Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2001;158(5):704–11.
 59. Todd WD. Potential Pathways for Circadian Dysfunction and Sundowning-Related Behavioral Aggression in Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Front Neurosci.* 2020;14(September):1–14.
 60. Sevilla DA, Rodríguez MTC, Rodríguez PH, Sánchez MF, Mora JAV, Gago-Veiga AB. Is There a Characteristic Clinical Profile for Patients with Dementia and Sundown Syndrome? *J Alzheimer's Dis.* 2018;62(1):335–46.
 61. Cameron DE. Studies in senile nocturnal delirium. *Psychiatr Q.* 1941;15(1):47–53.
 62. Menegardo CS, Friggi FA, Scardini JB, Rossi TS, Vieira TDS, Tieppo A, et al. Sundown syndrome in patients with alzheimer's disease dementia. *Dement e Neuropsychol.* 2019;13(4):469–74.
 63. Asaoka S, Aritake S, Komada Y, Ozaki A, Odagiri Y, Inoue S, et al. Factors associated with shift work disorder in nurses working with rapid-rotation schedules in Japan: The nurses' sleep health project. *Chronobiol Int.* 2013;30(4):628–36.
 64. Kalmbach DA, Pillai V, Cheng P, Arnedt JT, Drake CL. Shift work disorder, depression, and anxiety in the transition to rotating shifts: The role of sleep reactivity. *Sleep Med [Internet].* 2015;16(12):1532–8. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2015.09.007>

65. Inder ML, Crowe MT, Porter R. Effect of transmeridian travel and jetlag on mood disorders: Evidence and implications. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(3):220–7.
66. In: *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*, D.C. Klein, R.Y. Moore and S. M. Reppert, Eds. Oxford University Press, New York, NY, 1991. pp. 125-143. 1991;125–43.
67. Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res*. 1985;342(1):37–44.
68. Musiek ES. Circadian clock disruption in neurodegenerative diseases: Cause and effect? *Front Pharmacol*. 2015;6(FEB):1–6.
69. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science (80-)*. 2016;354(6315):1004–8.
70. Duncan MJ. Interacting influences of aging and Alzheimer's disease on circadian rhythms. *Eur J Neurosci*. 2020;51(1):310–25.
71. Videnovic A, Zee PC. Consequences of circadian disruption on neurologic health. *Sleep Med Clin [Internet]*. 2015;10(4):469–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.004>
72. Khachiyants N, Trinkle D, Son SJ, Kim KY. Sundown syndrome in persons with dementia: An update. *Psychiatry Investig*. 2011;8(4):275–87.
73. Silva MWB, Sousa-Muñoz RL, Frade HC, Magalhães A de O. Sundown syndrome and symptoms of anxiety and depression in hospitalized elderly. *Dement e Neuropsychol*. 2017;11(2):154–61.
74. Bachman D, Rabins P. “Sundowning” and other temporally associated agitation

- states in dementia patients. *Annu Rev Med*. 2006;57(4):499–511.
75. Guu TW, Aarsland D, ffytche D. Light, sleep-wake rhythm, and behavioural and psychological symptoms of dementia in care home patients: Revisiting the sundowning syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2022;37(5).
76. Judith Haffmans PM, Sival RC, Lucius SAP, Cats Q, Van Gelder L. Bright light therapy and melatonin in motor restless behaviour in dementia: A placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(1):106–10.
77. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC. Donepezil Improves Cognition and Global Function in Alzheimer Disease. *Clin Chem*. 1998;158:1021–31.
78. Nightmares A. Cohen, MD University. 1998;46(1):3–4.
79. McKeith I, Del Ser T, Spano PF, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000;356(9247):2031–6.
80. Schulz R, Belle SH, Gitlin LN, Czaja SJ, Wisniewski SR, Ory MG. Introduction to the special section on Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health (REACH). *Psychol Aging*. 2003;18(3):357–60.

7 Životopis

Rođena sam 10. ožujka 1998. u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje sam završila u OŠ Meje u Splitu, nakon čega sam upisala 3. gimnaziju u Splitu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2017. godine. Poznajem engleski i slovenski jezik na razini C1, a njemački na razini A2. U osnovnoj školi sam objavila knjigu, a pisati sam nastavila u srednjoj školi gdje sam bila glavna urednica školskog lista. Bavila sam se i slikarstvom te su moji radovi bili izloženi na nekoliko izložbi. Autorica sam rada *Dementia and Palliative Care: Sex Differences* objavljenog u *Archives of Psychiatry Research* 2023;59:59-64 i prikaza slučaja *Lingual Dyskinesia in a Patient with Trigeminal Nerve Injury* predstavljenog na kongresu *Mind & Brain* 2022. godine. Sudjelovala sam u pisanju za studentski časopis sekcije za neuroznanost, *Gyrus*, u kojem sam objavila dva rada, *Schizophrenia and art therapy* te *Narcolepsy* i na šestoj godini postala urednica. U godini 2022./2023. bila sam demonstrator na predmetu *Klinička propedeutika*. Primljena sam na jednomjesečnu studentsku razmjenu u Estoniji, u bolnici *North Estonia Medical Centre* na Odjelu za intenzivnu njegu u kolovozu 2023. godine.