# Moguća povezanost i izloženost aluminija i Alzheimerove bolesti

**Kralj, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:100243

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-20**

*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

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

**Ivan Kralj**

# Moguća povezanost i izloženost aluminija i Alzheimerove bolesti

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je pri Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada Škole narodnog zdravlja „A. Štampar“, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Jadranke Mustajbegović i predan na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Popis kratica:

Al – Aluminij
AβP – Amiloid beta peptid
AD – Alzheimerova demencija
ADRDA – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
ApoE4 – apolipoprotein E4
APP – Amyloid precursor protein
CT – Computed tomography
DFO – Deferoksamin
EDX – Energy-dispersive X-ray spectroscopy
EEG – Elektroencefalografija
EOAD – Early onset Alzheimer's disease
FAO – Food and Agriculture Organisation of the United Nations
HSV 1 – Herpes simplex virus 1
JECFA – Joint (FAO/WHO) Expert Committee on Food Additives
LAMMA – Laser microprobe mass analyzer
$LD_{50}$ – Lethal dose
LTP – Long term potentiation
MAP – Metionil aminopeptidaza
MMS – Mini mental score
NINCDS – National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
OR – Odds ratio
PAQUID – Personnes Agees QUID
PET – Pozitronska emisijska topografija
PHF – Paired helical filament
PTWI – Provisional tolerable week intake
RR – Relativni rizik
SDS – Sodium dodecyl sulfate
TEM – Transmission electron microscopy
WHO – World Health Organisation

Sadržaj:

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod.....1

3.1 Aluminij.....1

3.1 Spojevi aluminija.....2

3.3 Alzheimerova bolest.....4

3.4 Epidemiologija.....4

3.5 Etiologija, patogeneza i patologija Alzheimerove bolesti.....5

3.6 Dijagnostika AD.....7

3.7 Liječenje.....8

4. Kronična izloženost ljudi aluminiju.....8

4.1 Izvori u hrani i proizvodima za kuhanje i čuvanje hrane.....9

4.2 Ostali izvori aluminija.....10

4.3 Voda za piće.....10

5. Pregled povezanosti aluminija s poremećajima pamćenja i drugim moždanim patologijama.....15

5.1 Djelovanje aluminija na oligomerizaciju AβP-a.....17

5.2 Povezanost aluminija i Alzheimerove bolesti.....19

5.3 Epidemiološka saznanja.....20

6. Zaključak.....21

7. Zahvale.....23

8. Literatura.....24

9. Životopis.....31

1. Sažetak

Svrha ovog rada je prikazati svojstva i djelovanje aluminija kao mogućeg etiološkog čimbenika u patofiziologiji Alzheimerove bolesti, s naglaskom na epidemiološke studije vode za piće i biokemijske i stanične pokazatelje dobivene kao rezultat animalnih i *in vitro* postupaka.

Aluminij se prirodno nalazi u hrani. U industrijski prerađenoj hrani se nalazi u obliku aditiva, a u biljnoj apsorbiran iz tla gdje se prirodno nalazi. Aluminij se nalazi i u vodi za piće gdje dolazi kao prirodno otopljeni, ili kao dodatak pri pročišćavanju vode. Količina aluminija u vodi za piće čini do 5% ukupnog dnevnog unosa pa je moguće da u vodi postoje drugi čimbenici koji sprečavaju ili čak potiču povećanu apsorpciju aluminija. Voda sa otopljenim silikatima i fluoridima smanjuje apsorpciju aluminija u probavnom sustavu. Pojedini kozmetički preparati sadrže aluminij, a nalazi se i u cjepivima. Antacidi i puferirani aspirini mogu sadržavati aluminij.

Iako široko rasprostranjen, aluminij nije esencijalan za život. Prepoznat je kao neurotoksin koji djeluje na biološke sustave i izaziva različite štetne utjecaje. Povezanost aluminija i Alzheimerove bolesti je predmet rasprave već nekoliko desetljeća pri čemu se dovodi u vezu i s drugim neurodegenerativnim bolestima. Međutim, složene osobine aluminijske bioraspoloživosti čine ga zahtjevnim za istraživanja tako da se čvrsta uzročno-posljedična veza tek treba ustanoviti. Mnogi dokazi upućuju na važnost oligomerizacije beta amiloidnog proteina i neurotoksičnosti u patofiziologiji Alzheimerove bolesti.

Ključne riječi: aluminij, Alzheimerova bolest, hrana, voda za piće, epidemiologija, beta amiloid, oligomerizacija

2. Summary

The purpose of this paper is to show properties and activity of aluminium as a potential etiological factor in the pathophysiology of Alzheimer's disease, with a focus on the epidemiological studies on drinking water and biochemical and cellular parameters which are the result of animal and *in vitro* experiments. Aluminium is a content of food. In the processed foods it is used as an additive, while in the plant foods it is absorbed from soil, where it is naturally present. Aluminium is also a content of drinking water as a naturally dissolved element, or as an additive in water purification. The amount of aluminum in drinking water makes up to 5% of the total daily intake, so it is possible that in the water are other factors that hinder or even encourage increased absorption of aluminum. Water with dissolved silicates and fluoride reduces the absorption of aluminum in the digestive system. Some cosmetics contain aluminum, as well as vaccines. Antacids and buffered aspirin may contain aluminium.

Although being enviromentally abundant, aluminium is not essential for life. It is a widely recognised neurotoxin that inhibits biological systems and causes various adverse effects. The relationship between aluminium exposure and Alzheimer's disease has been the subject of scientific debate for several decades. However, the complex characteristics of aluminium bioavailability make it difficult to evaluate and therefore, the relationship remains to be established. Mounting evidence has suggested that significance of oligomerization of beta-amyloid protein and neurotoxicity in the Alzheimer's disease pathophysiology.

Keywords: aluminium, Alzheimer's disease, food, drinking water, epidemiology, beta amyloid, oligomerisation

## 3. Uvod

Čovjek je industrijskom revolucijom potaknuo mnoge promjene u svom životnom okolišu. Koristeći dostupne sirovine i materijale utjecao je na vlastiti ekosustav, potencirajući (a ponekad i inhibirajući) prirodne procese kruženja tvari. Danas, nakon više od 150 godina od industrijske revolucije imamo priliku vidjeti i osjetiti promjene koje su nastupile. Jednako tako, spoznajom sastava tla, zraka i vode, a uz novootkrivene tehnologije, čovjek je počeo je prilagođavati uvjete svojim potrebama koristeći do tada nekorištene ili malo korištene materijale.

Iako je „službeno" Oersted „otkrio" aluminij 1825., uloga mu je znana od ranije jer su ga stari Grci i Rimljani koristili za bojanje tkanina i zgušnjavanje hrane, a Paracelsus je u 16. stoljeću vršio eksperimente gdje je pokušao izolirati čisti aluminij iz tla. Razvojem medicinskih znanosti postalo je logično istraživati utjecaj jednog od najraširenijeg i najkorištenijeg metala na čovjekov organizam, prvenstveno živčani sustav (www.aluminiumleader.com/en/facts/history).

### 3.1 Aluminij

Aluminij je poslije kisika i silicija najraširenji element, a i najčešći metal u Zemljinoj kori gdje se nalazi u sastavu boksita (iz kojeg se dobiva), gline i mnogih stijena. Srebrnobijele je boje, mekan, krt i sjajan.

Po plastičnosti je treći, a po kovnosti šesti od tehnički važnih metala. Lagan je, može se kovati, valjati u tanke listiće i izvući u fine niti. Dobro vodi toplinu i električnu struju. Pri sobnoj temperaturi se lako otapa u lužinama pri čemu nastaju aluminati i u neoksidirajućim kiselinama pri čemu nastaju soli. Spada u skupinu neplemenitih metala, ali je vrlo otporan prema utjecaju korozivnih tvari, kao što su dušične kiseline, organska otapala, atmosferski utjecaji i voda. Postojanost mu omogućava stvaranje oksidnog sloja na površini metala koji se ne ljušti i štiti metal od daljnje oksidacije. Eloksiranje je umjetno pasiviziranje površine postupkom elektrolitičke oksidacije.
(www.pse.pdf.hr/hrvatski/elementi/al/index.html).

U tehnološkoj proizvodnji aluminij se koristi prvenstveno kao legura s drugim metalima. To su obično legure s više komponenata u kojima su ostali metali prisutni u manjim količinama, a oni tvore s aluminijem čvrstu otopinu ili su sitno dispergirani.

Postoje dvije vrste aluminijevih legura: ljevne i kovne. Da bi se poboljšala ljevna svojstva, aluminiju je potrebno dodati silicij, bakar ili magnezij, pojedinačno ili u kombinaciji. Ove legure su lagane, s vrlo dobrim mehaničkim svojstima, pa se koriste u konstrukciji strojnih dijelova, zrakoplova i svemirskih letjelica. U kovne aluminijevim legurama bude prisutan bakar, magnezij ili mangan, a ponekad cink i nikal. Takve legure pogodne su za izvlačenje i prešanje. Od izrazite su važnosti durali kod kojih je brzim hlađenjem uslijed legiranja smrznuta metastabilna faza čvrste otopine legirajućih elemenata. Na taj način "smrznuta" su zaostala unutrašnja mikronaprezanja zbog kojih se dobiva velika čvrstoća na makroskopskoj skali (www.pse.pdf.hr/hrvatski/elementi/al/index.html).
Aluminij se koristi u proizvodnji industrijske ambalaže u obliku folija, zatvarača, spremnika hrane i biljnih proizvoda, a također i u izradi kuhinjskog pribora. U građevinarstvu se koristi u sastavu panela, ploča, pokrova i profilnih elemenata. Primarno se koristi zajedno sa staklom za oblaganje zidova i fasada, za izradu pokrova i okvira u formi građevne galanterije (prozora, vrata i sl.). U elektrotehnici aluminij služi u konstukciji dalekovoda i telefonskih vodova, za zaštitne oplate kablova te za podnoške električnih žarulja. Značajne količine aluminija u obliku legura s visokim mehaničkim svojstvima koristi strojogradnja i industrija transportnih sredstava, od automobila do zrakoplova. U zrakoplovnoj industriji aluminij je danas nezamjenjiv materijal, posebno nakon usvajanja novih tehnika varenja i spajanja aluminijskih elemenata. Osim navedenih proizvoda , mnogi predmeti sadrže aluminij u svom sastavu (Generalić 2014; www.pse.pdf.hr/hrvatski/elementi/al/index.html).

Aluminij sam po sebi nije toksičan ($LD_{50}$ je čak 6207 mg/kg, što znači 500g za osobu tjelesne mase 80 kg), a nema niti posebnu biološku funkciju; iako toliko sveprisutan, za svoje ga životne procese kao esencijalni element ne koristi niti jedno živo biće (Helmboldt 2007.).

### 3.2 Spojevi aluminija

Aluminij tvori samo one spojeve u kojima mu je oksidacijski broj +3. Najvažniji spojevi aluminija koje nalazimo u prirodi su hidratizirani sulfati (alauni), alumosilikati (boksiti i zeoliti), te osobito značajni oksidi i hidroksidi. Najvažniji spojevi aluminija su

aluminijev hidroksid ($Al(OH)_3$ u obliku minerala hidrargilita) i aluminijev oksid ($Al_2O_3$; glinica, korund) (www.pse.pdf.hr/hrvatski/elementi/al/index.html).

Aluminijev hidroksid ($Al(OH)_3$) bijela je ili žućkasta masa želatinozne teksture ako je dobivena taloženjem iz otopina aluminijevih soli uz pomoć amonijaka (u tom slučaju je amorfan i hidroliziran), a u prirodi je u obliku minerala hidrargilita, monoklinske strukture. Iz amorfne mase kristalizira (brže ako se zagrije) najprije u rompski bemit (AlOOH) koji prelazi u metastabilni bajerit, $Al(OH)_3$, a na kraju prelazi u stabilni hidrargilit. Osim hidroksida postoji i aluminijev metahidroksid, AlO(OH), koji se javlja u dvije modifikacije(dijaspor i bemit), pri čemu su oba rompske strukture. (www.pse.pdf.hr/hrvatski/elementi/al/index.html).

Aluminijev oksid ($Al_2O_3$) može se pojaviti u više kristalnih struktura (alfa, beta i gama). Gama-$Al_2O_3$ se dobiva žarenjem hidroksida na srednjim temperaturama (preko 400°C). Strukturu karakterizira velika moć adsorpcije pa se koristi kao katalizator u proizvodnji umjetnog dragog kamenja (npr. korunda ili rubina). Naziva se i aktivni korund (alfa-$Al_2O_3$). Proizvodi se žarenjem hidroksida ili gama-$Al_2O_3$ na temperaturi višoj od 1100 °C. Čisti korund bezbojan mineral velike tvrdoće koji se još naziva i hijalin i leukosafir. Temperatura tališta mu je oko 2045°C i kemijski je prilično inertan. Korund koji sadrži i male količine drugih metala, obojen je i poznat kao drago kamenje: rubin (crveni), safir (modri), orijentalni topaz (žuti), orijentalni ametist (ljubičasti) i orijentalni smaragd (zeleni). Aluminijev oksid je tvrd, kemijski i termički vrlo otporan materijal pa je pogodan za uporabu kao abraziv i vatrostalni materijal u staklarskoj industriji, posebno za dobivanje visokovrijednih keramika postupkom sinteriranja praha. Keramike se mogu sastojati od čisti sinteriraninog $Al_2O_3$ ili sinterirane smjese $Al_2O_3$ i drugih materijala (ZrC, $ZrO_2$, SiC), a upotrebljavaju se u elementima i dijelovima postrojenja koji su izloženi ekstremnim temperaturama, visokom tlaku, naprezanju i kemijskih utjecajima. Primjeri primjene su rezni alati, automobilske svjećice, mlaznice mlaznih motora i drugi (www.pse.pdf.hr/hrvatski/elementi/al/index.html).

Posebna vrsta alumosilikata su zeoliti. Postoji pedesetak prirodnih i preko 150 umjetnih vrsta, a zbog svoje jedinstvene strukture kristala, koji sadrže šupljine povezane kanalima, upotrebljavaju se kao kationski izmjenjivači (za uklanjanje teških

metala iz otpadnih voda, amonijaka iz vode za piće, radioaktivnih kationa iz otpadnih radioaktivnih tekućina), katalizatori (za kreking nafte, razne selektivne reakcije u organskoj kemiji, konverzija dušikovih oksida u ispušnim cijevima motora) te kao adsorbensi vlage i molekulska sita (koja služe za izdvajanje istovrsnih molekula iz smjese)(www.pse.pdf.hr/hrvatski/elementi/al/index.html).

Zahvaljujući navedenim svojstvima, neki zeoliti (zeolit A, zeolit X, zeolit P1) upotrebljavaju se umjesto fosfata u sredstvima za pranje koja popularno zovemo ekološkim deterdžentima. Ona su vrlo značajna u današnje vrijeme velike ekološke brige jer nisu biološki aktivna, te puno manje onečišćuju okoliš (www.pse.pdf.hr/hrvatski/elementi/al/index.html; Generalić 2014)

### 3.3 Alzheimerova bolest

Alzheimerova bolest (Alzheimerova demencija, AD) je progresivna degenerativna bolest središnjeg živčanog sustava koja se očituje gubitkom živčanih stanica u moždanoj kori s posljedičnom atrofijom mozga i progresivnom demencijom.

Još su stari grčki i rimski pisci opisivali simptomatologiju i znakove bolesti, međutim, prvi moderni opis bolesti je dao Alois Alzheimer na slučaju svoje pacijentice Auguste D. čiji su simptomi uključivali promjene osobina ličnosti s jakim osjećajem ljubomore prema mužu, a 1901. godine kada je dovedena u Bolnicu za duševne bolesti u Frankfurtu na Maini, imala je poremećeno pamćenje, poteškoće u čitanju i pisanju i paranoju. Kasnije su se pojavile i halucinacije, disfazija, disgnozija i dispraksija te je naposlijetku 8. travnja 1906. godine umrla. Alzheimer je uočio i povezao navedene kliničke simptome bolesti s postmortalnim neuropatološkim obilježjima: atrofijom moždane kore i gubitkom neurona, te prisutnošću plakova i neurofibrilarnih promjena prikazanim metodom srebrne impregnacije po Bielschowskom (Berchtold & Cotman 1998; Brinar 2009).

### 3.4 Epidemiologija

Alzheimerova bolest je najčešća vrsta demencije i pojavljuje se s učestalošću od 5% oboljelih u dobi iznad 50. godine te 50% oboljelih u osoba iznad 80 godina života. AD je najčešći uzrok demencije u osoba iznad 65 godina života. Glavnina AD-a je idiopatska i sporadična, a nasljedni oblici se nalaze u 5-10% bolesnika (Brinar i sur. 2009; Damjanov i sur. 2010).

Rani nastup demencije (EOAD) koji se klinički definira kao nastup demencije prije 65. godine, nalazi se samo u oko 5-10% svih epidemioloških istraživanja (Goate et al. 1991). Većina ovih bolesnika ima ili genetsku predispoziciju ili nasljedni oblik AD-a. U ovu skupinu spadaju i bolesnici s Downovim sindromom, kod kojih se moždane promjene tipične za AD pojavljuju prije 40. godine života (Brookmeyer et al. 1998; Campion, 1999, Brinar 2009).

### 3.5 Etiologija, patogeneza i patologija Alzheimerove bolesti

Etiologija i patogeneza nisu još sasvim razjašnjeni, ali se smatra da bolest nastaje interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika i prema tome postoji nekoliko teorija.

*Glavne patološke značajke*

Gubitak neurona i sinapsi u cerebralnom korteksu i pojedinim subkortikalnim regijama; degenerativne promjene u temporalnom i parijetalnom režnju te dijelovima frontalnog korteksa; amiloidni plakovi (guste, netopljive naslage beta-amiloidnih peptida i staničnog materijala unutar i oko neurona) i neurofibrilarni čvorići (nakupine hiperfosforiliranog i akumuliranog tau proteina povezanog s mikrotubulima) (Polvikoski et al. 1995) u zahvaćenim područjima mozga vidljivi mikroskopom, prisutni i kod zdravih starijih pojedinaca, ali ni u približno tolikim količinama niti u tim područjima mozga (Brinar 2009; Damjanov i sur. 2010); prisutna su i Lewy-jeva tjelešca (Kotzbauer et al. 2001).

Biokemijski se radi o proteinopatiji (posljedica su plakovi) i taupatiji (posljedica su neurofibrilarni čvorići).

*Proteopatska pozadina*

Glavnu ulogu ima beta amiloid, dio većeg proteina, amiloid prekursor proteina (APP), koji je ključan za rast, preživljavanje i oporavak neurona (Turner et al. 2003; Priller et al. 2006).

Kod Alzheimerove bolesti, iz neobjašnjivog razloga dolazi do proteolitičkog cijepanja APP-a enzimima (oligomerizacija) i nastajanja netopljivog vlakanastog oblika beta–amiloida koji potom stvara plakove (Hashimoto 2003; Wenk 2003).

*Taupatska pozadina*

Ovdje je riječ o tau proteinu koji se u svom fosforiliranom stanju spaja s mikrotubulima (dijelovi citoskeleta), stabilizirajući ih na taj način. Kod Alzheimerove bolesti, tau protein biva podvrgnut kemijskim promjenama koje uzrokuju njegovu hiperfosforilaciju, zato se spaja i s drugim molekulama u stanici, stvarajući neurofibliralne čvoriće i nepovratno narušavajući citoskeletni sustav neurona (Hernández & Avila 2007).

Točna etiologija je nepoznata, ali pet je trenutno znanstveno prihvatljivih i u određenoj mjeri dokazivih hipoteza:

1. *Genetika*. Oko 0,1% slučajeva oblici su autosomno dominantnog nasljeđivanja (tada je riječ o naslijeđenoj mutaciji jednog od 3 gena: za APP, presenilin 1 i 2). Ostali slučajevi u genetičkom se kontekstu smatraju posljedicom djelovanja tzv. „rizičnog faktora“ (Waring & Rosenberg 2008), u 40–80% oboljelih uočena je prisutnost apoE4 alela (Strittmatter 1993; Mahley et al. 2006; Xu et al. 2014).
2. *Kolinergična hipoteza*. Najstarija; načelo - Alzheimerova bolest je posljedica smanjene sinteze acetilkolina (pa su na tome temeljeni i prvi lijekovi s donekle pozitivnim učinkom) (Francis et al. 1999, Shen 2004).
3. *Amiloidna hipoteza*. Uporište nalazi u proteopatskoj posljedici bolesti (izvanstanične naslage beta amiloida), a povezano sa smještajem gena za APP, protein na 21. kromosomu i činjenici da ljudi s Downovim sindromom (trisomija 21) redovito razviju Alzheimerovu bolest već u 40im godinama života (ukoliko uopće dožive tu dob) (Polvikoski et al 1995; Hardy & Selkoe 2002; Lott & Head 2005).
4. *Tau hipoteza*. Temelji se na ideji da nepravilnosti u strukturi tau proteina iniciraju kaskadni razvoj bolesti (Goedert 1991; Scott et al. 1993; Chun & Johnson 2007) .
5. *Ostale hipoteze*. HSV 1 povećava mogućnost razvoja bolesti kod nosioca spornih gena (Itzhaki & Wozniak 2008); poremećaji u sintezi mijelina (prilikom „popravka“ u tom procesu može doći do stvaranja beta amiloida i tau proteina) (Bartzokis 2011);

oksidativni stres (Su B et al. 2008; Pohanka 2013) poremećaji u biometabolizmu metala (prvenstveno aluminija) (Shcherbatykh & Carpenter 2007); degenerativne promjene u locus coeruleusu (Heneka et al. 2010).

### 3.6 Dijagnostika AD

Definitivna dijagnoza Alzheimerove bolesti moguća je tek nakon smrti bolesnika, nalazom obdukcije i/ili biopsijom mozga.
Klinička dijagnoza temelji se na kliničkim simptomima koji uključuju neurološko i psihijatrijsko ispitivanje. Kod bolesnika sa jasnom kliničkom slikom, a uz prisutnu pozitivnu obiteljsku anamnezu, dijagnoza se postavlja lako. Poteškoće postoje u ranoj fazi bolesti kada simptomi nisu jasno izraženi, a često se pripisuju „običnoj staračkoj demenciji“. Osim anamnestičkim podacima služimo se i neurološkim i psihološkim testovima (najpoznatiji test je MMS, mini mental score; test procjene mentalnog stanja). Procjena mentalnog stanja pomaže preciznom opisu mentalne disfunkcije, a testiraju se sljedeće funkcije; pažnja, orijentacija, budnost, govor, razumijevanje, memorija, imenovanje, ponavljanje, čitanje, pisanje, računanje, diskriminacija lijevo – desno. Testom se boduje svaki odgovor, a ukupno je moguće dobiti od 0 – 30 bodova. Rezultatom se procjenjuje težina demencije i moguće je praćenje progresije bolesti. Kompletna procjena gubitka pamćenja može uključivati prikupljanje informacija o prijašnjim bolestima, obiteljskim bolestima, lijekovima koje bolesnik uzima, informacije o prehrani. Dijagnozu potvrđujemo neuroradiološkim metodama; CT-om tj. kompjutoriziranom tomografijom mozga ili MRI, magnetskom rezonancom mozga, na kojima je vidljiva jaka atrofija moždane kore difuzno i atrofija hipokampalne regije. Analizom likvora koja se iznimno radi može se ustanoviti povećanje proteinske komponente. U postavljanju dijagnoze može pomoći i EEG (elektroencefalografija) te PET (pozitronska emisijska tomografija) (Brinar 2009; Damjanov i sur. 2010).

Postoje tri faze razvoja bolesti. U prvoj, ranoj fazi, dolazi do zaboravnosti na dnevnoj bazi i sitnih promjena u percepciji koje obično zapažaju samo članovi uže obitelji i bliske osobe. Dolazi do zbunjenosti i nesnalaženja u novim situacijama, težeg izvođenja finih motoričkih radnji i smanjenog vokabulara.

Druga, srednja faza, je karakterizirana težim poteškoćama u prisjećanju nedavno stečenih informacija, zbunjenost je redovna pojava (kod svakodnevnih situacija, dolazi do ponavljanja rečenica i cijelog razgovora više puta zaredom), često dolazi do pogrešne interpretacije i uporabe riječi i izraza kao i do nemogućnosti čitanja i pisanja. U trećoj, kasnoj fazi, moguća je pojava agresivnog i pasivnog ponašanja, gubitka svijesti o svome „mjestu“ u okolini, komukacija se svodi na par izraza i/ili zvukova, a prisutna je i nemogućnost obavljanja jednostavnih stvari bez pomoći (Förstl & Kurz 1999).

### 3.7 Liječenje

Djelotvornog liječenja za sada nema. Terapija uključuje potporne mjere i aktivnost ukućana ili skrbnika koji brinu za bolesnika u vidu održavanja svakodnevne rutine, tjelesne aktivnosti i društvenih kontakata. Od lijekova, primjenjuju se inhibitori kolinesteraze sa ciljem povećanja kolinergičke aktivnosti u mozgu. Dosadašnji lijekovi pokazali su slabu do srednje dobru učinkovitost (Brinar 2009).

## 4. Kronična izloženost ljudi aluminiju

Aluminij lako prolazi krvnomoždanu barijeru i ulazi u mozak. Starenjem slabi mogućnost njegovog „otplavljivanja“ i dolazi do povećane sklonosti akumulaciji u moždanim stanicama. Stupanj apsorpcije aluminija ovisi od populacije do populacije kao i o geografskim, hidrološkim i industrijskim značajkama okoliša, izvorima u hrani kao i konstitucijskim osobinama svake osobe (Desphande 2002; Zatta et al. 2003).
Unosu aluminija putem hrane najviše doprinose aditivi te migracija iz opreme ili kuhinjskoga pribora s kojim namirnica dolazi u dodir tijekom obrade, pripreme ili čuvanja. Ipak, ovisno o fizikalno-kemijskim svojstvima tla, pojedine biljke mogu ga pojačano apsorbirati iz tla i nakupljati u svome tkivu. Kombinacija kontaminiranog ili tla s prirodnim višim sadržajem aluminija i uvjeta koji mu povećavaju topljivost i apsorpciju (npr. tzv. kisele kiše), može rezultirati visokim razinama u namirnicama biljnoga podrijetla. Također, taj se element ponegdje može pronaći u prirodno višoj koncentraciji u vodi za piće (Desphande 2002; Lopez 2002; Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama 2009).

### 4.1 Izvori u hrani i proizvodima za kuhanje i čuvanje hrane

Aluminij se prirodno nalazi u hrani (Deshpande 2002). Neprocesirana hrana obično sadržava od 0,1 do 20 mg/kg aluminija (primjerice, jaja, jabuke, kupus, kukuruz i krastavci sadržavaju manje od 0,1 mg/kg, a čaj u prosjeku oko 4,5 mg/kg) (Castle et al. 2006). Znatno se više vrijednosti mogu naći u industrijski prerađenoj hrani, gdje se dodaju aluminijske soli u obliku aditiva. Uporaba aluminijskih soli, kao aditiva, u Europskoj je uniji ograničena na pojedine proizvode. Aluminij se nalazi i u širokoj primjeni u materijalima/predmetima koji dolaze u dodir s hranom, kao što su: tave, pribor koji je prevučen aluminijskom prevlakom, lončići za kavu te u aluminijskoj ambalaži, poput podložaka, limenki, poklopaca i zatvarača. Materijali od aluminija, koji dolaze u dodir s hranom, često su prevučeni prevlakama na bazi smola. Aluminijske legure, za izradu materijala i predmeta koji dolaze u dodir s hranom mogu sadržavati i legirajuće elemente, poput magnezija, silicija, željeza, mangana, bakra i cinka. Neki se spojevi aluminija koriste i u pigmentima za bojanje hrane (European Standard CEN EN 601, 602; Klapec 2010). Čisti aluminij, kao i onaj s primjesama, podložan je djelovanju lužina koje ga brzo otapaju pa lako može migrirati s površina u kontaktu s hranom, koje nisu zaštićene prevlakama. Migracija aluminija iz materijala zaštićenih prevlakama zanemariva je. Migracija aluminija iz materijala koji nisu zaštićeni prevlakama ovisi i o kiselosti prehrambenoga proizvoda. Visoke koncentracije soli (preko 3,5% NaCl) mogu povećati migraciju aluminija. Korištenjem aluminijskoga posuđa i pribora koje nije zaštićeno prevlakom, koncentracija se aluminija može značajno povećati kod određenih vrsta hrane, naročito kod dugotrajnoga skladištenja ili kod izrazito kiselih i slanih proizvoda te kod tekućih proizvoda. Općenito se pripremom hrane u aluminijskim posudama povećava i količina aluminija, koja iznosi manje od 1 mg/kg kod polovice ispitanih namirnica i manje od 10 mg/kg za oko 85% ispitane hrane. Kuhanjem vodovodne vode u aluminijskoj posudi od 10 do 15 minuta količina migriranog aluminija može iznositi i do 1,5 mg/L, što ovisi o kiselosti vode i kemijskome sastavu aluminijske posude (Deshpande 2002). Od prehrambenih proizvoda, kod kojih dolazi do veće migracije aluminija iz ambalaže, spadaju rajčica, kupus, rabarbara te mnoga bezalkoholna pića. Kiseli prehrambeni proizvodi, visoko lužnata hrana i hrana sa povećanim udjelom soli također povećavaju migraciju aluminija (aluminijev hidroksid djelomično je topljiv kod neutralne pH vrijednosti otopine, međutim, topljivost mu se značajno

povećava pri pH ispod 4,5 i iznad 8,5). Kod aluminijskih limenki, oslobađanjem plinovitoga vodika, dolazi do povećanja tlaka u limenkama i povećane migracije aluminija (Klapec 2010). Također je poznato da temperatura i vrijeme skladištenja utječu na migraciju aluminija u hranu (Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti materijala i predmeta koji dolaze u neposredan dodir s hranom 2009).

Zajednički FAO/WHO odbor za aditive u hrani (JECFA) 2006. godine je utvrdio vrijednost provizornoga toleriranoga tjednoga unosa (PTWI) od 1 mg/kg tjelesne mase (okvirno oko 70 mg/tjedan), koja predstavlja ukupni unos aluminija, uključujući i aditive (soli aluminija) (JECFA 2006)..

Većina ljudi dnevno premašuje navedenu količinu tako da polovica američke populacije dnevno unese do 25 mg, 45% između 25 i 95 mg, a 5% više od 95 mg (Greger 1992).

### 4.2 Ostali izvori aluminija

Cjepiva, pri čemu se aluminij koristi kao adjuvans i izaziva imunološki odgovor organizma. Kao takav prolazi mukoznu membranu gastrointestinalnog trakta, a neka istraživanja upućuju na moguće pojačano proupalno sistemsko djelovanje nakon takve aplikacije za što još nema dovoljno konkretnih dokaza (Esch 2012; Kashiwagi et al. 2014). Topikalna primjena u vidu kozmetičkih preparata, sredstava za sunčanje i antiperspiranata (Anane et al. 1992). Lijekovi i farmaceutski pripravci. Antacidi, analgetici i sredstva za ispiranje mokraćnog mjehura sadržavaju aluminij. Redovna konzumacija antacida nadmašuje preporučenu dnevnu količinu od 0,1 g/kg ingestiranoga aluminija. Postoji nekoliko studija koje se bave istraživanjem količine unesenoga aluminija putem antacida, međutim ukupni rezultati ne govore u prilog povezanosti pojave Alzheimerove bolesti i korištenja tih spojeva (Lione 1985; Greger 1992; Food surveillance paper No 39 1993).

### 4.3 Voda za piće

Dva su glavna izvora aluminija u vodi za piće: prirodno otopljeni, kao rezultat prolaska vode kroz tlo prema površini pri čemu se u vodi otapaju dijelovi mineralnih stijena. Pri neutralnom pH, koncentracija otopljenog aluminija je manja od 0,1 mg/l. Međutim, u kiselijem tlu, koncentracija je veća (Flaten 1991).

Drugi izvor predstavlja upotreba aluminija kao sredstva za koagulaciju pri pročišćavanju vode za piće. U tu svrhu se dodaju aluminijeve soli ($Al_2(SO_4)_3$) ili $AlCl_3$ koje u vodi hidroliziraju pri čemu nastaje $Al(OH)_3$ koji sa vodom stvara koloidni sustav. Na taj način čestice postaju dovoljno velike da se mogu filtrirati iz vode zajedno sa vezanim aluminijem (Miller et al. 1984; Letterman & Driscoll 1988).
Epidemiološke studije važne za povezanost aluminija u vodi za piće i pojave Alzheimerove bolesti jako variraju po strukturi i načinu prikupljanja i obrade podataka tako da kvantitativna metaanaliza trenutno nije lako izvediva.

U tablici 1. su navedene studije koje su se bavile povezanošću aluminija u vodi za piće i Alzheimerove bolesti. Prikazan je njihov ishod i rezultati će biti ukratko opisani dalje u tekstu.

Tablica 1.

Epidemiološke studije povezanosti aluminija i Alzeimerove bolesti, demencije ili kognitivnog pogoršanja prema analizi vode za piće.

| Broj studije* | Zemlja istraživanja | Literatura | Rezultat** |
|---|---|---|---|
| 1 | Norveška | (38, 39; 132) | 1 |
| 2 | UK | (141) | 2 |
| 3 | UK | (95) | 1 |
| 4 | Kanada, Ontario | (105) | 1 |
| 5 | Kanada, Newfoundland | (52) | 1 |
| 6 | Švicarska | (137) | 2 |
| 7 | Kanada, Ontario | (42–48) | 1 |
| 8 | Francuska | (68, 69, 99, 117) | 1 |
| 9 | UK | (49, 129) | 2 |
| 10 | Kanada, Ontario | (44, 47) | 1 |
| 11 | Kanada, Ontario | (97) | 1 |
| 12 | UK | (94) | 2 |
| 13 | Kanada, Quebec | (54) | 1 |

*Vidi tekst
**1, Značajna pozitivna korelacija; 2, Bez značajne povezanosti

(Prema Flaten TM (2001) Aluminium as risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. Brain Res Bull. 55(2):187-96.)

*Studija 1*. U ekološkoj studiji sprovedenoj u Norveškoj, gdje su geografska područja bila podijeljena prema količini aluminija u vodi za piće, a mjerio se krajnji ishod u vidu smrtnih slučajeva prema službenim mrtvozorničkim izvješćima pri čemu je demencija bila priležeći ili glavni uzrok smrti. Dobno prilagođene stope mortaliteta grupirane prema aluminiju u vodi za piće [<0.05 (kontrolna skupina), 0.05 – 0.20 i >0.20 mg/l] su pokazale RR (relativni rizik) za demenciju od 1.00, 1.15, i 1.32 za muškarce i 1.00, 1.19 i 1.42 za žene. Prema tome, rezultati ukazuju na doza – odgovor (dose – response) povezanost (Flaten 1986, 1990; Vogt 1986).

*Studija 2*. Wood i sur. (Wood et al. 1988) analizirali su mentalne testove 386 pacijenata primljenih u bolnicu sa prijelomom kuka u razdoblju od 1982. – 1985. Dio pacijenata sa lošijim rezultatima je bio gotovo identičan u skupini porijeklom iz područja sa visokim udjelom aluminija u vodi za piće (0.18 – 0.25 mg/l) i dvaju područja sa Al<0.05 mg/l. Pokazalo se da je voda u područjima sa visokim udjelom tretirana aluminijem tek od 1982., dakle do 3 godine prije primitka u bolnicu i provedbe mentalnih testova tako da ova studija ne daje mnogo dokaza u prilog Al – AD teoriji.

*Studija 3*. Martyn i sur. (Martyn et al. 1989) su procjenjivali incidencije pojave Alzheimerove bolesti u 88 općina u Engleskoj i Walesu, a prema podacima dobivenima iz sedam radioloških laboratorija i analizi CT snimki mozga kao i analizi vode unatrag 10 godina od početka studije. RR je bio 1.5 puta viši u područjima sa srednjim koncentracijama aluminija većim od 0.11 mg/l naspram područja gdje je koncentracija bila niža od 0.01 mg/l, nakon prilagodbe podataka za osobe starije od 65 godina.

*Studija 4*. Neri i Hewitt (Neri & Hewitt 1991) su u slučaj–kontrola (engl. *case–control*) studiji usporedili 2232 pacijenta otpuštena iz bolnice sa dijagnozom Alzheimerove bolesti ili presenilne demencije sa jednakim brojem pacijenata bez psihijatrijske dijagnoze. RR je bio 1.00 (<0.01 mg/l, kontrola), 1.13 (0.01–0.10 mg/l), 1.26 (0.10–0.20 mg/l) i 1.46 (>0.20 mg/l) pokazujući pozitivan doza–odgovor (engl. *dose–response*) odnos.

*Studija 5*. Frecker (Frecker 1991) je proučavao mjesta rođenja 40 osoba koji su preminuli sa dijagnozom presenilne demencije (prema podacima iz mrtvozorničkih izvješća) u sedam općina na Newfoundlandu (Boavista bay). Relativni rizici su imali tendenciju rasta usporedo sa povećanjem aluminija u vodi za piće. Međutim, rezultati nisu bili statistički značajni zbog malog broja sudionika.

*Studija 6*. U Švicarskoj, Wettstein i sur (Wettstein et al. 1991). usporedili su testove mentalnih sposobnosti u dvjema grupama osoba starih 80–85 godina, sa vremenom boravka u Zürichu duljem od 15 godina. Jedna grupa iz područja gdje je koncentracija aluminija u vodi za piće bila oko 0.10 mg/l i druga iz područja sa koncentracijom manjom od 0.01 mg/l. Nije nađena značajna razlika u mentalnim sposobnostima između dviju grupa.

*Studija 7*. U nizu radova baziranih na Ontario longitudinalnoj studiji starenja pri čemu je 2000 muškaraca praćeno tokom 30 godina proučavan je odnos kognitivnih funkcija i aluminija, fluora i drugih u vodi za piće otopljenih tvari. Početni rezultati su pokazali da je OR (omjer šansi) za poremećaj kognitivnih funkcija bio 1.14 (bez statističke značajnosti) za središnju vrijednost aluminija u vodi za piće >0.085 mg/l. Kasnije obrađeni rezultati, prilagođeni i ostalim sastavnicama u vodi, su iskazali povećani OR (1.97; 95% CI 1.21 – 3.22 i 2.27; 95% CI 1.27 – 4.02), što ima statističku značajnost (Forbes et al. 1991, 1992, 1994, 1995, 1997).

*Studija 8*. PAQUID kohortna studija na 3777 osoba starijih od 65 godina u jugozapadnoj Francuskoj. Prvotni radovi su uključivali mentalno pogoršanje kao završni rezultat, a zadnji rad je uključivao Alzheimerovu bolest. Preliminarni rezultati su ukazivali na značajan povećani relativni rizik od 4.5 (95% CI 3.4 – 6.1) za koncentraciju aluminija 0.1 mg/l u vodi za piće. Međutim, utvrđeno je da su mjerenja koncentracije aluminija na mjestima izvora vode za piće bila pogrešna i previsoka. Nakon ponovne obrade rezultata, analitičke vrijednosti aluminija su bile značajno manje u odnosu na početne rezultate. Epidemiološki podaci temeljeni na novim analizama su bili dvojaki: voda za piće sa pH nižim od 7.3 je pokazala pozitivnu korelaciju sa mentalnim pogoršanjem, dok je ona sa višim od 7.3 pokazala negativnu. Zadnja analiza podataka je uključila Alzheimerovu bolest kao krajnji ishod i to prema NINCDS-ADRDA kriterijima (McKhann 1984). Rezultati prilagođeni dobi, spolu, obrazovanju, mjestu stanovanja i potrošnji vina su pokazali RR za Alzheimerovu bolest od 2.14 (95% CI 1.21–3.80) za osobe koje konzumiraju više od 0.10 mg/l aluminija u vodi za piće i RR za demenciju od 1.99 (95% CI 1.74–6.49) (Michel 1991; Jacqmin et al. 1994, 1996; Rondeau 2000).

*Studija 9*. U slučaj-kontrola studiji na 109 ispitanika sa klinički dijagnosticiranom presenilnom Alzheimerovom bolešću (<65 godina), Forster i sur. nisu našli značajnu korelaciju sa aluminijem u vodi za piće. RR za razne vrijednosti aluminija su varirali od 0.8–1.3. Treba napomenuti da koncentracije aluminija u ovoj studiji nisu bile

visoke. Najviša 0.125 mg/l. Isto tako, moguće je da apsorpcija aluminija iz probavnog trakta raste s dobi pa bi u ovom slučaju djelovanje aluminija na pojavu AD u presenilnih bolesnika bilo drugačije nego u onih sa već razvijenom senilnom AD Forster et al. 1995; Taylor et al. 1995).

*Studija 10*. Usporedbom mrtvozorničkih izvješća u Ontariju, pri čemu je Alzheimerova bolest bila glavni uzrok smrti, Forbes i sur. su dobili RR od 2.42 (95% CI 1.42–4.11) za aluminij u vodi za piće za vrijednosti Al > 0.336 mg/l u odnosu na Al < 0.067 mg/l. Prilagodbom podataka za osobe starije od 75 godina, RR se povećao na 3.15 (95% CI 1.85–5.36). Ponavljanjem mjerenja, ali za osobe starije od 85, dobili su RR 4.76. Nakon prilagodbe podataka ovisno o vodi za piće (analiza i površinske i podzemne vode) i ostalih konstituenata u vodi: silicija, fluora, željeza, vrijednosti pH i stupnja zamućenja, RR je bio 9.95. Vrijednost je bila viša u odnosu na druge objavljene studije, ali treba uzeti u obzir da je i koncentracija aluminija bila viša (Forbes et al. 1995, 1997).

*Studija 11*. McLachlan i sur. sproveli su slučaj–kontrola studiju na mozgovima 385 pacijenata sa potvrđenom Alzheimerovom bolešću (296 sa potpunom AD i 89 sa priležećim bolestima) i usporedili sa kontrolom (125 bez moždane patologije i 170 sa neurodegenerativnim bolestima za koje aluminij nikada nije uzet kao čimbenik), a prema važećim histopatološkim kriterijima. U obzir je uzeta i koncentracija aluminija u vodi za piće prema mjestu boravka osobe u vrijeme njene smrti. OR za Al > 0.10 mg/l je bio 1.7 (95% CI 1.2–2.5). Nastavkom istraživanja pri čemu je kao granični kriterij uzeto vrijeme boravka od 10 godina prije vremena smrti, OR je bio 2.5 i viši. Daljnjim razgraničenjem prema koncentracijama aluminija od 0.125 mg/l, OR je bio 3.6 (95% CI 1.4–9.9), za 0.150 mg/l 4.4 (95% CI 0.98–20) i za 0.175 mg/l 7.6 (95% CI 0.98–61). Prednosti ove studije leže u dijagnostičkim kvalitetama podataka, a mana je to što su analizirani mozgovi dio „banke mozgova“ i kao takvi nisu reprezentativan dio populacije za što autori tvrde da ne utječe na rezultate (McLachlan et al. 1996).

*Studija 12*. U slučaj-kontrola studiji 106 muških osoba sa klinički dijagnosticiranom AD i dobi nižoj od 75 godina u 8 regija Engleske i Walesa, Martyn i sur. nisu pronašli nikakvu povezanost AD-a i viših koncentracija aluminija u vodi za piće čak i kada je uzorkovanje bilo ograničeno prema izvorima sa malo silicija. Svrstani su u tri grupe (ostale vrste demencija, tumor na mozgu i ostale dijagnoze), a analiza je napravljena koristeći tri različite kategorije dobivenih podataka (koncentracije izloženom aluminiju 25 godina prije dijagnoze, između 25 i 10 godina prije dijagnoze i manje od 10 godina

prije dijagnoze). Većina od 54 dobivenih vrijednosti OR je bila manja od jedinice (1) što ne ide u prilog Al–AD hipotezi (Martyn et al. 1997).

*Studija 13*. Gauthier i sur. sproveli su slučaj–kontrola studiju na 68 slučajeva u sklopu velike, multidisciplinarne studije Alzheimerove bolesti. AD je dijagosticirana prema NINCDS-ADRDA kriterijima. Izloženost je izračunata prema kemijskoj analizi vode za piće uzorkovanoj tokom četiri različita godišnja doba, a u kombinaciji sa mjestom prebivališta od 1945. do vremena dijagnoze AD-a. OR su prilagođeni stupnju obrazovanja, obiteljskoj anamnezi AD i prisutnosti barem jednog ApoE4 alela. Usporedbom sa ranijim studijama, ova studija je uzela u obzir sve specifičnosti nađenoga aluminija tako da se proučavala: ukupna izloženost svim formama aluminija; izloženost ukupnom otopljenom aluminiju, monomernom organskom, monomernom neorganskom i polimernom aluminiju, $Al^{3+}$ i spojevima aluminija sa hidroksidom, flouridom, silicijem i sulfatom. Omjeri šansi (OR) za ukupni aluminij > 0.077 mg/l su bili povišeni (2.10 kod kratkotrajne i 1.52 kod dugotrajne izloženosti), ali ne značajno. Jedina aluminijeva frakcija koja je značajno korelirala sa AD je monomerna organska izmjerena na početku bolesti (OR = 2.67, 95% CI 1.04–6.90). Granična uzeta vrijednost je bila 0.012 mg/l (mjereno kao elementarni aluminij). Studija ima nekoliko prednosti: visokokvalitetni podaci o oboljelima, dotad najdetaljnjiji kemijski izračun za koncentracije svih frakcija aluminija u vodi za piće i prilagodba za poznate rizične faktore. Nažalost, mali broj ispitanika (68) onemogućava vjerodostojnije zaključke (Gauthier 2000).

## 5. Pregled povezanosti aluminija sa poremećajima pamćenja i drugim moždanim patologijama

Prve naznake o mogućoj povezanosti unosa aluminija i poremećaja pamćenja sežu u 1921. godinu (Spofforth et al. 1921). Kasnije je prikazana i pojava epilepsije inducirane intracerebralnom injekcijom aluminija u mozak majmuna (Chusid et al. 1951). Ponekad zbog nemogućnosti bubrega da aktivno filtrira nakupljeni aluminij, on izaziva određene poremećaje: osteomalaciju, mikrocitnu anemiju, β2-mikroglobulinsku amiloidozu i dijaliznu encefalopatiju (Wills 1989). Aluminij se koristi i u otopinama za dijalizu, što pogoduje encefalopatiji kod pacijenata na hemodijalizi. (Alfrey 1976; Harrington et al. 1994) .

Godine 1988. u Camelfordu (Cornwall, UK) je preko 20 000 ljudi bilo izloženo aluminiju u vodi za piće nakon nesreće pri čemu je preko 20 tona aluminijevog sulfata izliveno u sustav vodoopskrbe. Izloženi stanovnici su iskazali različite simptome vezane za poremećaje koncentracije i gubitak kratkotrajne memorije (Altmann et al. 1999).

Kako je već prikazano, različita istraživanja su pokazivala pozitivnu ili negativnu korelaciju sa aluminijem u vodi za piće kao čimbenikom za nastanak AD, ali zbog varijabilnosti istraživanja i metodoloških metoda nije utvrđena i kauzalnost iako većinom sugeriraju negativan učinak (odnosno moguću povezanost).

Usprkos svojoj raširenosti, aluminij nije esencijalni element za žive organizme i živi organizmi ga ne koriste u svojim biokemijskim reakcijama. Međutim, istraživanja pokazuju da aluminij može utjecati na više od par stotina biološki važnih funkcija i izazvati mnoge nepoželjne posljedice u živčanom sustavu sisavaca (Abd-Elghaffar et al. 2005). To uključuje različite, ali koji put ključne reakcije za razvoj mozga i živčanog sustava: aksonski transport, sintezu neurotransmitera, sinaptički prijenos (Meiri et al. 1993; Canales et al. 2001), fosforilaciju i defosforilaciju proteina (El Sebae 1993), narušavanje proteinskih struktura (Julka & Gill 1996), ekspresiju gena (Lukiw et al. 1987) i upalne reakcije (David et al. 1997).

Aluminij ima jedno oksidacijsko stanje, $Al^{3+}$. Zato ima afinitet prema negativno nabijenim ligandima, donorima kisika. Anorganski i organski fosfati, karboksilati i deprotonizirane hidroksilne grupe formiraju čvrste kemijske veze sa $Al^{3+}$. Zahvaljujući takvim kemijskim svojstvima, $Al^{3+}$ se veže za fosfatne grupe nukleinskih kiselina, modificirajući njihov učinak (Bharathi 2003) i djelujući na ekspresiju različitih gena bitnih za adekvatno funkcioniranje mozga (Latha et al. 2002). Neka izvješća upućuju na to da čak i nanomolarne koncentracije $Al^{3+}$ mogu djelovati na gensku ekspresiju (Lukiw et al. 1998).

$Al^{3+}$ se također veže na fosfatne grupe nukleozida, di- i trifosfata poput ATP-a (Kumar et al. 2008) i utječe na energijski metabolizam (Lemire et al. 2009). Uz to inhibira djelovanja nekih protein-kinaza i fosfataza (Johnson et al 1990; Julka & Gill 1996).

$Al^{3+}$ ima sporu ligand-receptor izmjenu u usporedbi s drugim metalima. Primjerice $Mg^{2+}$ ima $10^5$ bržu, tako da $Al^{3+}$ inhibira enzime sa $Mg^{2+}$ kofaktorima. $Al^{3+}$ inhibira i biološke procese koji uključuju brzu izmjenu kalcijevih iona ($Ca^{2+}$) (Kihira et al. 2002). Ligand-receptor $Al^{3+}$ izmjena je $10^8$ sporija od $Ca^{2+}$ (Pentyala et al. 2010).

Ova svojstva čine aluminij beskorisnim u enzimatskim reakcijama i produljuju njegovo vrijeme poluživota u ljudskom organizmu.

$Al^{3+}$ ima jake pozitivne naboje i relativno mali ionski radijus u usporedbi sa drugim metalnim ionima poput $Ca^{2+}$, $Zn^{2+}$ i $Na^{+}$. Zbog toga tvori snažne kemijske veze sa određenim aminokiselinama, histidinom, tirozinom i argininom, kao i fosforiliranim aminokiselinama. Vežući se za različite proteine uzrokuje njihovu oligomerizaciju i konformacijske promjene i na taj način inhibira njihovu razgradnju proteazama (Muma & Singer 1996). Snažno vezanje na fosforilirane aminokiseline potiče njihovu samoagregaciju i akumulaciju visoko fosforiliranih citoskeletnih proteina, uključujući neurofilamente (Shetty et al. 1992) i MAP-ove (Diaz-Nido & Avila 1990).

Posljedično, $Al^{3+}$ uzrokuje apoptozu neurona i glija stanica. Kronični unos aluminija narušava LTP, što je forma sinaptičke pohrane informacija vezane za memoriranje podataka u mozgu (Platt et al. 1995; Wang et al. 2002). Isto tako, djeluje na narušavanje funkcije raznih enzima potrebnih za sintezu neurotransmitera i na taj način djeluje na njihovu ukupnu količinu (Meiri et al. 1993; Canales et al. 2001). $Al^{3+}$ inhibira kalcij-voltažne kanale i neurotransmiterske receptore i onemogućava sinaptički prijenos (Kanazirska et al. 1997; Csoti et al. 2001). Naposljetku, izaziva poremećaj u prostornoj memoriji (Ribes et al. 2010), utječe na emocionalno ponašanje i izaziva poremećaje u kognitivnim funkcijama vezanima za učenje i pamćenje (Ribes et al. 2008).

### 5.1 Djelovanje aluminija na oligomerizaciju AβP-a

Početkom devedesetih godina prošlog stoljeća aluminijem inducirane patološke promjene su se dovodile u vezu sa tau proteinima i formiranjem neurofibrilarnih čvorića (Savory et. al 1995). Međutim, brojna biokemijska, toksikološka, stanična i genetska istraživanja su ideju usmjerili prema „amiloidnoj kaskadnoj hipotezi“ pri čemu dolazi do nakupljanja neurotoksičnog AβP-a u neuronima i njegovoj ulozi u patogenezi Alzheimerove bolesti (Yankner et al. 1990; Hardy & Selkoe 2002; Wirths et al. 2004). Glavni čimbenik u stvaranju AβP-a je β-amiloid, dio većeg proteina APP (amiloid prerkusor proteina) koji je ključan za rast, preživljavanje i oporavak neurona (Turner et al. 2003; Priller et al. 2006). Genetičke studije obiteljskog tipa ranog

nastupa Alzheimerove bolesti (EOAD - early onset AD) povezale su mutacije APP-a i metabolizam AβP-a (Goat et al.1991).

AβP se nalazi u cerebrospinalnom likvoru i u mlađih i u starijih osoba oboljelih od demencije, a faktori koji potiču ili inhibiraju oligomerizaciju možda igraju ulogu u patogenezi Alzheimerove bolesti (Fukuyama & Mizuno 2000). Smatra se da pH, sadržaj otopljenih tvari, koncentracija peptida i temperatura mogu imati utjecaja u procesu oligomerizacije (Forbes et al. 1994).

Exley i sur. su prvi pokazali da aluminij uzrokuje konformacijske promjene u AβP-u (Exley et al. 1993). Također, potiče agregaciju AβP-a označenog radioaktivnim jodom ($^{125}$I) slično kao i željezo i cink. Prema nekim istraživanjima cink ima protektivan učinak protiv neurotoksičnosti uzrokovanoj AβP-om (Lovell et al. 1999). U *in vitro* pokusima aluminij povećava polimerizaciju AβP-a i stvara stabilne SDS oligomere (Kawahara et al. 2001). Nakupljeni AβP se ponovo može otopiti dodavanjem deferoksamina (DFO), kelatora aluminija. Aluminijem nakupljeni AβP ima visoki afintet prema staničnim membranama neurona, uzrokujući disrupciju i poremećaje u neuronskoj homeostazi kalcija i staničnom disanju (Hashimoto et al. 2003; Pentyala et al. 2010).

Učestala aplikacija aluminija uzrokuje nakupljanje AβP-a u kultiviranim neuronima moždane kore štakora (Kawahara et al.1992, 2001) i u stanicama neuroblastoma (Guy et al. 1991; Campbell et. al 2000). Oralni unos aluminija uzrokuje povećanje količine AβP-a i u slobodnoj i u akumuliranoj formi kao i povećano taloženje senilnih plakova u transgeničnih miševa u koje je ubačen humani APP gen (Tg 2576) (Pratico et al. 2002).

Visoka izloženost aluminiju nakon nesreće u Camelfordu 1988. uvjetovala je povećanu akumulaciju AβP-a u izloženih ljudi (Altman et al. 1999; Exley & Esiri 2006). Slučaj pedesetosmogodišnje žene koja je bila izložena aluminiju i umrla 15 godina kasnije sa neobjašnjenim neurološkim simptomima prikazao je rijetku pojave sporadične cerebralne amiloidne angiopatije karakterizirane odlagnjem AβP-a na stijenkama krvnih žila i odlaganjem velikih količina aluminija u mozgu (Exley & Esiri 2006; Dickstein et al. 2010).

Aluminij se dovodi u vezu sa utjecajem na proteine vezane za Alzheimerovu bolest, uključujući APP (Chong & Suh 1995), tau protein (El-Sebae et al. 1993; Muma & Singer 1996) i PHF-tau protein (Murayama et. al 1999) kao i na proteine koji se

dovode u vezu sa drugim degenerativnim i neurodegenerativnim bolestima: α-sinukleinom (Parkinsonova bolest i Demencija s Lewyevim tjelešcima) (Paik et al. 1997; Uversky et al. 2001), amilinom (dijabetes melitus) (Ward et al. 2008), ABri-jem (obiteljska Britanska demencija ili Worster-Drought sindrom) (Khan et al. 2004), ataksinom 3 (spinocerebelarna ataksija tip 3) (Ricchelli et al. 2007) i β2-mikroglobulinom (dijalizna artropatija) (Chaussidon et al. 1993).

### 5.2 Povezanost aluminija i Alzheimerove bolesti

Ideja da bi aluminij mogao biti čimbenik u nastanku Alzheimerove bolesti se javila šezdesetih godina 20. stoljeća kada su Klatzo i sur. (Klatzo et al. 1965) injekcijom aluminijevih soli u zečji mozak inducirali neurofibrilarnu degeneraciju i pojavu neurofibrilarnih čvorića sličnih onima u mozgu oboljelih od Alzheimerove bolesti. Kasnije su Crapper i sur. (Crapper et al. 1973) također prijavili povećanu koncentraciju aluminija u mozgu oboljelih. Neke ranije ovdje spomenute studije također navode visoku koncentraciju aluminija u mozgu oboljelih u područjima sa visokom koncentracijom aluminija u vodi za piće (Martyn et al.1989; Wills & Savory 1989).

Usprkos navedenim rezultatima, teza da aluminij izaziva Alzheimerovu bolest je i dalje kontroverzna i bila je predmet rasprava zadnjih desetljeća (Shore & Wyatt 1983). Postoji nekoliko argumenata kontra te ideje počevši od toga da neurofibrilarni čvorići u eksperimentalnih životinja, a nakon injekcije aluminija, nisu istovjetni onima u mozgu oboljelih (Wisniewski & Wen 1992). Argumenti se temelje na morfološkim i biokemijskim razlikama poput manjka tzv. PHF struktura (sparenih uzvojitih elemenata) kao građevnih elemenata neurofibrilarnih čvorića, njihovoj drugačijoj distribuciji u neuronima i manjku imunoreakcije na tau proteine, što je glavna komponenta neurofibrilarnih čvorića u osoba sa Alzheimerovom bolešću (Crowther 1991). Nadalje, nema značajne razlike u visini koncentracije između oboljelih osoba i kontrola iste dobi (Shore & Wyatt 1983). Na kraju, većina epidemioloških studija nije ujednačena i dovoljno uvjerljiva (Doll 1993). To su glavne kritike koje su se protezale tijekom devedesetih godina prošlog stoljeća.

Novija imunohistokemijska istraživanja sugeriraju da su aluminijevi depoziti u eksperimentalnih životinja ipak vezani za anti-tau antitijela (Kihira et al. 2002).

Akumulacija tau proteina je primijećena i kod osoba sa dijaliznom encefalopatijom i u kulturi neuronskih stanica impregniranih aluminijem (Kawahara et al. 1992). Aluminij inhibira defosforilaciju tau proteina i potiče njegovu agregaciju u *in vitro* pokusima (Yamamoto et al. 1990). Također, neurofibrilarni čvorići su u nekih pacijenata građeni od ravnih filamenata, a ne od PHF-a kao kod eksperimentalnih životinja (Crowther 1991; Kihira et al. 2002). Ovi podaci govore da hipotezu o povezanosti utjecaja aluminija i pojave Alzheimerove bolesti ne treba u potpunosti odbaciti.

Postoje argumenti koji govore o značajnoj razlici u količini aluminija u mozgu osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti i kontrolnih skupina. Jedan od razloga je moguća kontaminacija tijekom pripreme patohistoloških preparata pa se ne možemo osloniti na eventualno neprecizno izmjerene vrijednosti aluminija u pojedinim preparatima kod ranijih studija. U tu svrhu je potrebna kvantitativna analiza još nefiksiranoga i svježe smrznutoga tkiva. Bjertness i sur. (Bjertness et al. 1996) su prikazali da ukupna količina aluminija u mozgu oboljelih od AD nije drugačija u odnosu na kontrole. Landsberg i sur. (Landsberg et al. 1992) navode da u senilnim plakovima i neurofibrilarnim čvorićima nisu našli aluminijeve depozite nuklearnom mikroskopijom. Međutim, lako je moguće da ta metoda nije ni dovoljno osjetljiva i precizna. Bouras i sur. (Bouras et al. 1987) su koristili visokosenzitivnu lasersku LAMMA metodu sa nefiksiranim preparatima mozga i primijetili nakupljanje aluminija u stanicama neurofibrilarnih čvorića u osoba sa Alzheimerovom bolešću. Akumulacija aluminija i u senilnim plakovima i u neurofibrilarnim čvorićima je primijećena kod osoba sa poremećenom bubrežnom funkcijom (Candy et al. 1992). Yumoto i sur. (Yumoto et al. 1990) su u analizi koristili spektroskopiju X–zrakama u kombinaciji sa TEM-om (TEM–EDX), metodu sa visokom razlučivošću i visokom osjetljivošću. Prema njihovim rezultatima, aluminij je nađen u jezgrama senilnih plakova u koncentracijama od 35–50 ppm.

### 5.3 Epidemiološka saznanja

Neke epidemiološke studije nisu pokazale značajan odnos aluminija i Alzheimerove bolesti (Wettstein et al. 1991; Martyn et al. 1997). Nekoliko razloga ide u prilog nekonzistentnosti ako uzmemo u obzir težinu usporedbe podataka iz studija (npr. količinu unosa, lokaciju, promjene u vodoopskrbnom sustavu, prehranu, psihofizičko

stanje i sl.). Koristeći histopatološke kriterije pri razgraničavanju AD pacijenata i kontrola utvrđen je povećani rizik za Alzheimerovu bolest u osoba koje su konzumirale vodu za piće sa povišenom koncentracijom aluminija. Detaljnijom analizom je otkrivena povezanost izloženosti organskom monomernom aluminiju i Alzheimerovoj bolesti uz prilagodbu stupnju obrazovanja, obiteljskoj anamnezi i prisutnosti apoE4 alela (Mahley et al 2006; Strittmatter et al. 2006).

Količina aluminija u vodi za piće čini do 5% ukupnog dnevnog unosa pa je moguće da u vodi postoje drugi čimbenici koji sprečavaju ili čak potiču povećanu apsorpciju aluminija. Silikati stupaju u odnos sa aluminijem i smanjuju njegovu toksičnost pa je, shodno tome, koncentracija silikata u vodi za piće jednako važna (Birchall & Chappell 1988; Taylor et al. 1992; Edwardson et al. 1993). Francuska kohortna studija je prikazala da je odnos koncentracije aluminija i kognitivne sposobnosti povezan sa koncentracijom silikata (Jacqmin-Gadda, 1996). Kognitivna sposobnost je negativno korelirala sa niskim koncentracijama silikata u vodi za piće (Gillete-Guyonnet 2005).

Unos putem hrane je daleko najveći i najčešći izvor, međutim nema još dovoljno adekvatnih istraživanja na tu temu s obzirom na varijabilnost prehrambenih navika određene populacije. Treba uzeti u obzir da i procesirana i industrijski prerađena hrana biva tretirana vodom koja se dobiva iz istih izvora kao i ona za piće, prema tome nemoguće je izbjeći potpuni unos aluminija. Ako tome pridodamo aditive i spojeve koji se koriste za pripremu i konzerviranje hrane, jasna je veličina izloženosti. Uzevši u obzir navedene podatke o neurotoksičnosti i epidemiologiji aluminija, nezahvalno je prihvaćati rane kritike kao konačne.

## 6. Zaključak

Ovaj pregled sadržava osobitosti različitih aspekata aluminijske neurotoksičnosti. Postoje adekvatni važeći dokazi koji povezuju djelovanje aluminija i pojave Alzheimerove bolesti. Izloženost njemu je visoka i praktički je nemoguće odrediti točnu apsorbiranu količinu za svakog pojedinca. Usprkos svim pokazateljima, potpuni patogenetski mehanizam nastanka i dalje ostaje nepoznat. Nije jasno je li aluminij uzrok ili je njegovo nakupljanje posljedica patoloških promjena u pojedinim regijama mozga nastalih zbog starenja i prolongiranog života čovjeka kao jedinke. Epidemiološke studije su podložne kritici prvenstveno zbog različitosti metodologije, ali i zbog nemogućnosti adekvatne stratifikacije broja ispitanika u svim studijama. Tomu usprkos, broj pozitivno koreliranih studija u različitim geografskim područjima ne smijemo odbaciti kao neosnovan.

Prihvaćeno je da je aluminij potentni neurotoksin i da dovodi do kognitivnih poremećaja, naročito nakon akutne izloženosti. Također, znamo da aluminij prolazi krvnomoždanu barijeru, a ovisno o dobi zadržava se duže ili kraće vrijeme.

Ovi pokazatelji govore da bi određene skupine (novorođenčad, stariji ljudi i osobe sa zatajenjem bubrega) trebale izbjegavati pretjeranu izloženost ovom metalu koliko god je to moguće.

Zahvale:

Zahvaljujem svojoj mentorici. prof. dr. sc. Jadranki Mustajbegović, na uloženom trudu, vremenu, strpljenju i pozitivnim i negativnim kritikama kojima je omogućeno pisanje ovog rada. Također zahvaljujem obitelji, kolegama i prijateljima na pomoći u pripremi i oblikovanju teksta i kolegici Aniti Husić na podršci i sugestijama pri prijevodima.

## Literatura:


1. Abd-Elghaffar SK, El-Sokkary GH, Sharkawy AA (2005) Aluminum-induced neurotoxicity and oxidative damage in rabbits: protective effect of melatonin. Neuro Endocrinol Lett, 26(5):609 –616
2. Alfrey AC, LeGendre GR, and Kaehny D (1976) The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. N Engl J Med, 294(4):184–188
3. Altmann P, Cunningham J, Dhanesha U, Ballard M, Thompson J, Marsh F (1999) Disturbance of cerebral function in people exposed to drinking water contaminated with aluminium sulphate: retrospective study of the Camelford water incident. BMJ, 319(7213):807–811
4. Anane R, Bonini M, Grafeille JM, Creppy EE (1992) Bioaccumulation of water soluble aluminium chloride in the hippocampus after transdermal uptake in mice; Arch Toxicol Suppl, 69(8):278–280
5. Bartzokis G (2011) Alzheimer's Disease as Homeostatic Responses to Age-related Myelin Breakdown. Neurobiol Aging, 32(8):1341–71
6. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease: Greco-Roman Period to the 1960s. (1998) Neurobiol Aging, 19(3):173–89
7. Bharathi KS, Jagannatha R, Stein R (2003) First evidence on induced topological changes in supercoiled DNA by an aluminium D-aspartate complex. J Inorg Biochem, 8(8):823–830
8. Birchall JD, Chappell JS (1988) The chemistry of aluminum and silicon in relation to Alzheimer's disease. Clin Chem, 34(2):265–267
9. Bjertness E, Candy JM, Torvik A et al. (1996) Content of brain aluminum is not elevated in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord, 10(3):171–174
10. Brinar V. i sur. Neurologija za medicinare (2009) Zagreb, Medicinska naklada
11. Bouras C, Giannakopoulos P, Good PF, Hsu A, Hof PR, and Perl DP (1987) A laser microprobe mass analysis of brain aluminum and iron in dementia pugilistica: comparison with Alzheimer's disease. Eur Neurol, 38(1):53–58
12. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C (1998) Projections of Alzheimer's Disease in the United States and the Public Health Impact of Delaying Disease Onset. Am J Public Health 88(9):1337–42
13. Campbell A, Kumar A, La Rosa FG, Prasad KN, Bondy SC (2000) Aluminum increases levels of *β*-amyloid and ubiquitin in neuroblastoma but not in glioma cells. Proc Soc Exp Biol Med, 223(4):397–402
14. Campion D (1999) Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. Am J Med Genet A, 65(3):664–670
15. Canales JJ, Corbalán R, Montoliu C et al. (2001) Aluminium impairs the glutamate-nitric oxide-cGMP pathway in cultured neurons and in rat brain in vivo: molecular mechanismsand implications for neuropathology. J Inorg Biochem, 87(1):63–69
16. Candy JM, McArthur FK, Oakley AE et al (1992) Aluminium accumulation in relation to senile plaque and neurofibrillary tangle formation in the brains of patients with renal failure. J Neurol Sci, 107(2):210–218
17. Castle L, Hart A, Holmes MJ and Oldring, PKT (2006) Approach to stochastic modelling of consumer exposure for any substance from canned foods using stimulant migration data Food Addit Contam, 23(5):528–538
18. Chaussidon M, Netter P, Kessler M et al. (1993) Dialysis-associated arthropathy: secondary ion mass spectrometry evidence of aluminum silicate in *β*-microglobulin amyloid synovial tissue and articular cartilage. Nephron, 65(4):559–563
19. Chong YH, Suh YH (1995) Aggregation of amyloid precursor proteins by aluminum in vitro. Brain Res, 670(1):137–141
20. Chun W, Johnson GV (2007) The Role of Tau Phosphorylation and Cleavage in Neuronal Cell Death. Front Biosci, 12:733 –56
21. Chusid JG, Pacella BL, Kopeloff LM and Kopeloff N, (1951) Chronic epilepsy in the monkey following multiple intracerebral injection of alumina cream. Proc Soc Exp Biol Med, 78:53–54
22. Crapper DR, Krishnan SS, and Dalton AJ (1973) Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. Science, 180(4085);511–513

23. Crowther RA (1991) Straight and paired helical filaments in Alzheimer disease have a common structural unit. Proc Natl Acad Sci U S A, 88(6):2288–2292
24. Csoti T, Gyri J, Salanki J, Erdely L (2001) pH-dependent actions of aluminum on voltage-activated sodium currents in snail neurons. Neurotoxicology, 22(1):109–116
25. Damjanov I, Jukić S, Nola M Patologija (2010) Zagreb, Medicinska naklada
26. David JP, Ghozali F, Fallet-Bianco C, Wattez A, Delaire S, Boniface B, Di Menza C,Delacourte A (1997) Glial reaction in the hippocampal formation is highly concentrated with aging in human brain. Neurosci Lett 235:53 –6
27. Deshpande SS Handbook of Food Toxicology (2002). New York, Marcel Dekker
28. Diaz-Nido J, Avila J (1990) Aluminum induces the in vitro aggregation of bovine brain cytoskeletal proteins. Neurosci Lett, 110(1-2):221–226
29. Dickstein DL, Walsh Brautigam JH, Stockton Jr. SD, Gandy S, Hof PR (2010) Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease. Mt **Sinai** J Med, 77(1):82–102
30. Doll R (1993) Review: Alzheimer's disease and environmental aluminium. Age Ageing, 22(2):138–153
31. Edwardson JA, Moore PB, Ferrier IN et al. (1993) Effect of silicon on gastrointestinal absorption of aluminium. Lancet, 342(8865):211–212
32. El-Sebae AH, Abdel-Ghany ME, Shalloway D, Zeid MMA, Blancato J, Saleh MA (1993) Aluminum interaction with human brain tau protein phosphorylation by various kinases. J. Environ. Sci. Health, B , 28(6):763–777
33. Esch HH (2012) Mechanism of Immunopotentiation and Safety of Aluminum Adjuvants, Front Immunol 3:406
34. European Standard CEN EN 601. Aluminium and aluminium alloys - Castings - Chemical composition of castings for use in contact with food.
35. European Standard CEN EN 602. Aluminium and aluminium alloys - Wrought products - Chemical composition of semiproducts used for the fabrication of articles for use in contact with food.
36. Exley C, Esiri MM (2006) Severe cerebral congophilic angiopathy coincident with increased brain aluminium in a resident of Camelford, Cornwall, UK. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 77(7):877–879
37. Exley C, Price NC, Kelly SM, Birchall JD (1993) An interaction of β-amyloid with aluminium in vitro. FEBS Lett 324(3):293–295
38. Flaten TP (1991) A nation-wide survey of the chemical composition of drinking water in Norway. Sci Total Environ 102:35-73
39. Flaten TP (1986) An investigation of the chemical composition of Norwegian drinking water and it's possible relationships with the epidemiology of some diseases. Department of Chemistry, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway
40. Flaten TP (1990) Geographical associations between aluminium in drinking water and death rates with dementia (including Alzheimer's disease), Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis in Norway. Environ Geochem Health 12:152-167
41. Flaten TM (2001) Aluminium as risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. Brain Res Bull 55(2):187-96
42. Forbes WF, Agwani N. (1994) Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA) III. The effects of different aluminum-containing compounds. Can J Aging 13:488–498
43. Forbes WF, Agwani N, Lachmaniuk P (1995) Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA) IV. The role of silicon-containing compounds. Can J Aging 14:630 –641
44. Forbes WF, Gentleman JF, Agwani N, Lessard S, McAiney, CA (1997) The effects of iron on the associations of aluminum and fluoride water concentrations and of pH with mental functioning, based on results obtained from the (LSA) VI and from death certificates mentioning dementia. Can J Aging 16:142-159
45. Forbes WF, Hayward LM, Agwani N. (1991) Dementia, aluminium, and fluoride. Lancet 338:1592–1593
46. Forbes WF, Hayward, LM, Agwani N. (1992) Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA) I. Results from a preliminary investigation. Can J Aging 11:269 – 280
47. Forbes WF, Lessard S, Gentleman, JF (1995) Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA) V. Comparisons of the results, relevant to aluminum water concentrations, obtained from the LSA and from death certificates mentioning dementia. Can J Aging 14:642–656
48. Forbes WF, McAiney CA, Hayward LM, Agwani (1994) N. Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA) II. The role of pH. Can J Aging 13:249–267

49. Forster DP, Newens AJ, Kay DWK, Edwardson JA (1995) Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: A case-control study in northern England. J Epidemiol Community Health 49:253–258
50. Förstl H, Kurz A. (1999) Clinical Features of Alzheimer's Disease. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249(6):288–290
51. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. (1999) The Cholinergic Hypothesis of Alzheimer's Disease: a Review of Progress. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66(2):137–47.
52. Frecker MF (1991) Dementia in Newfoundland: Identifcation of a geographical isolate? J Epidemiol Community Health 45:307–311
53. Fukuyama R, Mizuno T et al. (2000) Age-dependent change in the levels of Aβ40 and Aβ42 in cerebrospinal fluid from control subjects, and a decrease in the ratio of Aβ42 to Aβ40 level in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients. Eur Neurol, 43(39):155–160
54. Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, Gauvreau D (2000) Aluminum forms in drinking water and risk of Alzheimer's disease. Environ Res 84:234–246
55. Generalić, Eni. "Aluminij." *EniG. Periodni sustav elemenata*. KTF-Split, http://www.periodni.com/hr/al.html, accessed 1.9.2014.
56. Gillete-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, de la *Guéronnière V*, Grandjean H, Vellas B, (2005) Cognitive impairment and composition of drinking water in women: findings of the EPIDOS study. Am J Clin Nutr, 81(4):897–902
57. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M et al. (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature, 349(6311);704–706
58. Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA. (1991) Tau Proteins and Neurofibrillary Degeneration. Brain Pathol, 1(4):279–86
59. Greger JL (1992) Dietary and other sources of aluminium intake. In: Aluminium in biology and medicine. Ciba Found Symp, 169:26–49
60. Guy SP, Jones D, Mann DMA, Itzhaki RF (1991) Human neuroblastoma cells treated with aluminium express an epitope associated with Alzheimer's disease neurofibrillary tangles. Neurosci Lett, 121(1-2):166–168
61. Hardy J, Selkoe DJ (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science, 297(5580):353–356
62. Harrington CR, Wischik CM, McArthur FK, Taylor GA, Edwardson JA and Candy JM (1994) Alzheimer's disease-like changes in tau protein processing: association with aluminium accumulation in brains of renal dialysis patients. Lancet, 343(89049):993–997
63. Hashimoto M, Rockenstein E, Crews L, Masliah E. (2003) Role of Protein Aggregation in Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Neuromolecular Med 4(1–2):21–36
64. Heneka MT, Nadrigny F, Regen T, Martinez-Hernandez A, Dumitrescu-Ozimek L, Terwel D, Jardanhazi-Kurutz D, Walter J, Kirchhoff F, Hanisch UK, Kummer MP (2010) Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. Proc Natl Acad Sci U S A, 107:6058–6063
65. Hernández F, Avila J. (2007) Tauopathies. Cell Mol Life Sci, 64(17):2219–33
66. Helmboldt O.(2007) Aluminum Compounds, Inorganic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry Wiley-VCH
67. Itzhaki RF, Wozniak MA. Herpes Simplex (2008) Virus Type 1 in Alzheimer's Disease: The Enemy Within. J. Alzheimers Dis, 13(4):393–405
68. Jacqmin H, Commenges D, Letenneur L, Barberger-Gateau P, Dartigues JF (1994) Components of drinking water and risk of cognitive impairment in the elderly. Am J Epidemiol, 139:48–57
69. Jacqmin–Gadda H, Commenges D, Letenneur L, Dartigues JF. (1996) Silica and aluminum in drinking water and cognitive impairment in the elderly. Epidemiology, 7:281–285
70. JECFA (2006) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Sixty-seventh meeting, Rome, 20-29 June 2006, JECFA/67/SC
71. Johnson GVW, Cogdill KW, Jope RS (1990) Oral alumimum alters in vitro protein phosphorylation and kinase activities in rat brain. Neurobiol Aging, 11(3):209–216
72. Julka D, Gill KD (1996) Involvement of altered cytoskeletal protein phosphorylation in aluminum-induced CNS dys-function. J Biochem Toxicol, 11(5):227–233
73. Kanazirska M, Vassilev PP, Birzon SY, Vassilev PM (1997) Voltage-dependent effect of $Al^{3+}$ on channel activities in hippocampal neurons. Biochem Biophys Res Commun, 232(1):84–87

74. Kashiwagi Y, Maeda M, Kawashima H, Nakayama T (2014) Inflammatory responses following intramuscular and subcutaneous immunization with aluminum-adjuvanted or non adjuvanted vaccines. 32(27):3393-401.doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.018
75. Kawahara M, Muramoto K, Kobayashi K, Kuroda Y (1992) Functional and morphological changes in cultured neurons of rat cerebral cortex induced by long-term application of aluminum. Biochem Biophys Res Commun, 189(3):1317–1322
76. Kawahara M, Kato M, Kuroda Y (2001) Effects of aluminum on the neurotoxicity of primary cultured neurons and on the aggregation of *β*-amyloid protein. Brain Res Bull, 55(2):211–217
77. Khan A, Ashcroft AE, Korchazhkina OV, Exley C (2004) Metal-mediated formation of fibrillar ABri amyloid. J Inorg Biochem, 988(12):2006–2010
78. Kihira T, Yoshida S, Yase Y, Ono S, Kondo T (2002) Chronic low-Ca/Mg high-Al diet induces neuronal loss. Neuropathology, 22(3):171–179
79. Klapec T (2010) Ostali elementi, ur. Hengl B, Kemijske i fizikalne opasnosti u hrani, Osijek, Grafika d.o.o
80. Klatzo I, Wisniewski H, and Streicher E (1965) Experimental production of neurofibrillary degeneration I. Light microscopic observation. J Neuropathol Exp Neurol, 24:187–99
81. Kotzbauer PT, Trojanowsk JQ, Lee VM (2001) Lewy Body Pathology in Alzheimer's Disease. J Mol Neurosci, 17(2):225–32
82. Kumar V, Bal A, Gill KD (2008) Impairment of mitochondrial energy metabolism in different regions of rat brain following chronic exposure to aluminium. Brain Res, 1232:94–103
83. Landsberg JP, McDonald B, Watt F (1992) Absence of aluminium in neuritic plaque cores in Alzheimer's disease. Nature, 360(6399):65–68
84. Latha KS, Anitha S, Rao KSJ, Viswamitra MA (2002) Molecular understanding of aluminum-induced topological changes in $(CCG)_{12}$ triplet repeats: relevance to neurological disorders. Biochim Biophys Acta, 1588(1):56–64
85. Lemire J, Mailloux R, Puiseux-Dao S, Appanna VD, (2009) Aluminum-induced defective mitochondrial metabolism perturbs cytoskeletal dynamics in human astrocytoma cells. J Neurosci Res, 87(6):1474–1483
86. Letterman RD, Driscoll CT (1988) Survey of residual aluminum in filtered water. J Am Water Works Assoc 80(4):154–159
87. Lione A. (1985) Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications. Pharmacol Ther 29:255–285
88. Lopez FF, Cabrera C, Lorenzo ML, Lopez MC (2002) Aluminum levels in convenience and fast foods: in vitro study of the absorbable fraction. Sci Total Environ, 300:69-79
89. Lott IT, Head E (2005) Alzheimer Disease and Down Syndrome: Factors in Pathogenesis. Neurobiol Aging, 26(3):383–89
90. Lovell MA, Xie C, Markesbery WR (1999) Protection against amyloid beta peptide toxicity by zinc. Brain Res 823(1–2):88–95
91. Lukiw WJ, Kruck TPA, and McLachlan DRC (1987) Alterations in human linker histone-DNA binding in the presence of aluminum salts in vitro and in Alzheimer's disease. Neurotoxicology, 8(2):291–301
92. Lukiw WJ, LeBlanc HJ, Carver LA, McLachlan DRC Bazan NG (1998) Run-on gene transcription in humanneocortical nuclei: inhibition by nanomolar aluminum and implications for neurodegenerative disease. J Mol Neurosci, 11(1):67–78
93. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y (2006) Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 103(15):5644-51
94. Martyn CN, Coggon DN, Inskip H, Lacey RF, Young WF (1997) Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. Epidemiology 8:281–286
95. Martyn CN, Osmond C, Edwardson JA, Barker DJP, Harris EC, Lacey RF (1989) Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. Lancet, 59–62
96. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 34:939–944
97. McLachlan DRC, Bergeron C, Smith JE, Boomer D, Rifat SL (1996) Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. Neurology 46:401–405

98. Meiri H, Banin E, Roll M, Rousseau A (1993)Toxic effects of aluminium on nerve cells and synaptic transmission. Prog Neurobiol, 40(1):89–121
99. Michel P, Commenges D, Dartigues JF, Gagnon M, Barberger-Gateau P, Letenneur L (1991) Study of the relationship between aluminium concentration in drinking water and risk of Alzheimer's disease, John Wiley; 387–391.
100. Miller RG, Kopfler FC, Kelty KC, Stober JA, Ulmer NS (1984) The occurrence of aluminum in drinking water. J Am Water Works Assoc 76(1):84–91
101. Ministarstvo poljoprivrede, ribarstva i ruralnog razvoja (2009) Pravilnik o prirodnim mineralnim i prirodnim izvorskim vodama. NN 57/09
102. Ministry of Agriculture Fisheries and Food (1993) Aluminium in food (Food Surveillance Paper No. 39). London: Her Majesty's Stationery Office
103. Muma NA, Singer SM (1996) Aluminum-induced neuropathology: transient changes in microtubule-associated proteins. Neurotoxicol Teratol, 18(6):679–690
104. Murayama H, Shin RW, Higuchi J, Shibuya S, Muramoto T, Kitamoto T (1999) Interaction of aluminum with PHF-tau in Alzheimer's disease neurofibrillary degeneration evidenced by desferrioxamine-assisted chelating autoclave method. Am J Pathol, 155(3):877–885
105. Neri LC, Hewitt D (1991) Aluminium, Alzheimer's disease, and drinking water. Lancet 338:390
106. Paik SR, Lee JH, Kim DH, Chang CS, Kim J (1997) Aluminum-induced structural alterations of the precursor of the non-Aβ component of Alzheimer's disease amyloid," Arch Biochem Biophys, 344(2):325–334
107. Pentyala S, Ruggeri J, Veerraju A et al. (2010) Microsomal $Ca^{2+}$ flux modulation as an indicator of heavy metal toxicity. Indian J Exp Biol, 48(7):737–743
108. Platt B, Carpenter DO, Busselberg D, Reymann KG, Riedel G (1995) Aluminum impairs hippocampal long-term potentiation in rats in vitro and in vivo. Exp Neurol, 134(1):73–86
109. Pohanka M (2013) Alzheimer´s Disease and Oxidative Stress: A Review. Curr Med Chem, 21(3):356–64.
110. Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, Kainulainen K, Vuorio A, Verkkoniemi A, Niinistö L, Halonen P, Kontula K (1995) Apolipoprotein E, Dementia, and Cortical Deposition of Beta amyloid Protein. N Engl J Med, 333(19):1242–47.
111. Pratico D, Uryu K, Sung S, Tang S, Trojanowski JQ, Lee VM (2002) Aluminum modulates brain amyloidosis through oxidative stress in APP transgenic mice. FASEB J, 16(9):1138–1140
112. Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti materijala i predmeta koji dolaze u neposredan dodir s hranom, NN br. 125/09.
113. Priller C, Bauer T, Mitteregger G, Krebs B, Kretzschmar HA, Herms J. (2006) Synapse Formation and Function is Modulated by the Amyloid Precursor Protein. J Neurosci 26(27):7212–21
114. Ribes D, Colomina MT, Vicens P, Domingo JL (2008) Effects of oral aluminum exposure on behavior and neurogenesis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Exp Neurol, 214(2):293–300
115. Ribes D, Colomina MT, Vicens P, Domingo JL (2010) Impaired spatial learning and unaltered neurogenesis in a transgenic model of alzheimer's disease after oral aluminum exposure. Curr Alzheimer Res, 7(5): 401– 408
116. Ricchelli F, Fusi P, Tortora P et al. (2007) Destabilization of non-pathological variants of ataxin-3 by metal ions results in aggregation/fibrillogenesis. Int J Biochem Cell Biol, 39(5):966–977
117. Rondeau V, Commenges D ,Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF (2000) Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: An 8–year follow-up study. Am. J. Epidemiol. 152:59–66
118. Scott CW, Fieles A, Sygowski LA, and Caputo CB (1993) Aggregation of tau protein by aluminum. Brain Res, 628(1-2):77–84
119. Savory J, Huang Y, Herman MM, Reyes MR, Wills MR (1995) Tau immunoreactivity associated with aluminum maltolate-induced neurofibrillary degeneration in rabbits. Brain Res, 669(2):325–329
120. Savory J, Huang Y, Herman MM, Reyes MR, Wills MR (1995) Tau immunoreactivity associated with aluminum maltolate-induced neurofibrillary degeneration in rabbits. Brain Res, 669(2):325–329
121. Shcherbatykh I, Carpenter DO (2007) The Role of Metals in the Etiology of Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis, 11(2):191–205
122. Shen ZX (2004) Brain Cholinesterases: II. The Molecular and Cellular Basis of Alzheimer's Disease. Med Hypotheses, 63(2):308–21
123. Shetty K, Veeranna T, Guru SC (1992) Phosphatase activity against neurofilament proteins from bovine spinal cord: effect of aluminium and neuropsychoactive drugs. Neurosci Lett,137(1):83–86

124. Shore D, Wyatt RJ (1983) Aluminum and Alzheimer's disease. J Nerv Ment Dis, 171(9):553–558
125. Spofforth J, Edin IRC, Eng MRC (1921) Case of aluminium poisoning. The Lancet, 197(5103):1301
126. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD (1993) Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A 90(5):1977–1981
127. Su B, Wang X, Nunomura A, Moreira PI, Lee HG, Perry G, Smith MA, Zhu X (2008) Oxidative Stress Signaling in Alzheimer's Disease. Curr Alzheimer Res, 5(6):525–32
128. Taylor GA, Ferrier IN, McLoughlin IJ, Fairbairn AF, McKeith IG, Lett D, Edwardson, JA (1992) Gastrointestinal absorption of aluminium in Alzheimer's disease: Response to aluminium citrate. Age Ageing 21:81-90
129. Taylor GA, Newens AJ, Edwardson JA, Kay DWK, Forster DP (1995) Alzheimer's disease and the relationship between silicon and aluminium in watersupplies in northern England. J Epidemiol Community Health, 49:323–324
130. Turner PR, O'Connor K, Tate WP, Abraham WC. (2003) Roles of Amyloid Precursor Protein and its Fragments in Regulating Neural Activity, Plasticity and Memory. Prog Neurobiol 70(1):1–32.
131. Uversky VN, Li J, Fink AL, (2001) Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human *α*-synuclein: a possible molecular link between parkinson's disease and heavy metal exposure. J Biol Chem, 276(47) 44284–44296
132. Vogt, T (1986) Water quality and health: Study of a possible relation between aluminium in drinking water and dementia. Sosiale og ékonomiske Studier no. 61. Oslo: Statistics Norway
133. Wang M, Chen JT, Ruan DY, Xu YZ (2002) The influence of developmental period of aluminum exposure on synaptic plasticity in the adult rat dentate gyrus in vivo. Neuroscience, 113(2):411–419
134. Ward B, Walker K, Exley C (2008) Copper(II) inhibits the formation of amylin amyloid in vitro. J Inorg Biochem, 102(2):371–375
135. Waring SC, Rosenberg RN (2008) Genome-wide association studies in Alzheimer disease. Arch Neurol 65(3):329–34.
136. Wenk GL (2003) Neuropathologic Changes in Alzheimer's Disease. J Clin Psychiatry 64 Suppl 9:7–10.
137. Wettstein A, Aeppli J, Gautschi K, Peters M (1991) Failure to find a relationship between mnestic skills of octogenarians and aluminum in drinking water. Int. Arch. Occup. Environ. Health 63:97–103
138. Wills MR, Savory J (1989) Aluminum and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity. Crit Rev Clin Lab Sci, 27(1):59–107
139. Wirths O, Multhaup G, Bayer TA (2004) A modified *β*-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the *β*-amyloid peptide—the first step of a fatal cascade. J Neurochem, 91(3):513–520
140. Wisniewski HM, Wen GY (1992) Aluminium and Alzheimer's disease. Ciba Foundation Symposium, 169:142–154
141. Wood DJ, Cooper C, Stevens J, Edwardson J (1988) Bone mass and dementia in hip fracture patients from areas with different aluminium concentrations in water supplies. Age Ageing 17:415–419
142. Xu H, Finkelstein DI, Adlard PA (2014) Interactions of metals and Apolipoprotein E in Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 12;6:121
143. Yamamoto H, Saitoh Y, Yasugawa S, and Miyamoto E (1990) Dephosphorylation of τ factor by protein phosphatase 2A in synaptosomal cytosol fractions and inhibition by aluminum. J Neurochem, 55(2):683–690
144. Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA (1990) Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid *β* protein: reversal by tachykinin neuropeptides. Science, 250(4978):279–282
145. Yumoto S, Kakimi S, Ohsaki A, Ishikawa A (2009) Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. J Inorg Biochem, 103(11):1579–1584
146. Zatta P, Lucchini R, van Rensburg SJ, Taylor A (2003) The role of metals in neurodegenerative processes: aluminum, manganese, and zinc. Brain Res Bull, 62(1):15–28
147. <http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/al/index.html>, accessed 01.09.2014.
148. < www.aluminiumleader.com/en/facts/history>, accessed 01.09.2014.

Životopis:

Rođen sam u Zagrebu 18.09.1983., gdje sam završio osnovnu (OŠ Lovro pl. Matačić) i srednju školu (VII. Opća gimnazija). Upisujem MEF Zagreb 2005. Član sam Studentske sekcije za neuroznanost. Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno slovenskim i njemačkim. Vodio sam glazbenu emisiju na radiju SC i povremeno nastupam kao DJ.