

Interakcija između cerebrovaskularne bolesti i Alzheimerove bolesti

Vukoja, Anamaria

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:254034>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-30**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Anamaria Vukoja

**Interakcija između cerebrovaskularne
bolesti i Alzheimerove bolesti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Nataše Klepac, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis kratica

AB – Alzheimerova bolest

MCI – Blagi kognitivni poremećaj (Mild Cognitive Impairment)

CVB – cerebrovaskularna bolest

MU – moždani udar

CT – kompjuterizirana tomografija

MR – magnetska rezonancija

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

ADI - Međunarodno udruženje za Alzheimerovu bolest (Alzheimer's Disease International)

FSRP - Framinghamov profil rizika od moždanog udara

SAD – Sjedinjene Američke Države

4D – četverodimenzionalno

OR – odnos šansi

CI – interval pouzdanosti

NMDA – N-metil D-aspartatna kiselina

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

Sadržaj

Sažetak

Summary

1	Uvod	1
2	Prevalencija cerebrovaskularne bolesti	4
2.1.	Faktori rizika za cerebrovaskularne bolesti	4
3	Prevalencija Alzheimerove bolesti	7
3.1.	Cerebrovaskularni faktori rizika za Alzheimerovu bolest	8
3.2.	Ostali faktori rizika za Alzheimerovu bolest	9
4	Interakcija cerebrovaskularne bolesti i Alzheimerove bolesti	12
4.1.	Istraživanje Rush Alzheimer Disease centra	12
4.2.	Istraživanje sa sveučilišta Wisconsin-Madison	13
4.3.	<i>The Nun Study</i>	14
4.4.	Vaskularni faktori rizika i AB u kasnijem životu; populacijska studija	15
5	Klinička slika Alzheimerove bolesti	16
5.1.	klinička progresija bolesti	17
5.1.1.	Početni stadij	17
5.1.2.	Stadij umjerene bolesti	18
5.1.3.	Uznapredovali stadij	18
6	Terapija Alzheimerove bolesti	19
7	Zaključak	21
8	Zahvale	22
9	Literatura	23
	Životopis	27

Sažetak

Naslov: Interakcija između cerebrovaskularne bolesti i Alzheimerove bolesti

Autorica: Anamaria Vukoja

Interakcija između cerebrovaskularnih bolesti i Alzheimerove bolesti predstavlja složen odnos u kojem vaskularna oštećenja mozga mogu ubrzati i pogoršati simptome Alzheimerove bolesti. Cerebrovaskularne bolesti smanjuju dotok krvi u mozak, što može dovesti do oštećenja moždanog tkiva i dodatno narušiti kognitivne funkcije. Ovo oštećenje pojačava učinke Alzheimerove bolesti, koja je već obilježena nakupljanjem amiloidnih plakova i tau proteina u mozgu. Kombinacija ovih patoloških procesa rezultira bržim napredovanjem demencije i težim kliničkim ishodima za pacijente. Vaskularni čimbenici poput hipertenzije i dijabetesa dodatno doprinose razvoju obje bolesti, što naglašava važnost njihove prevencije i liječenja. Kontrola krvnog tlaka i razine šećera u krvi može pomoći u usporavanju napredovanja Alzheimerove bolesti, dok liječenje cerebrovaskularnih bolesti može poboljšati kognitivne funkcije kod oboljelih. Terapije usmjerene na poboljšanje cerebralne perfuzije također imaju pozitivan učinak na kogniciju. Ipak, mnogi pacijenti s kombinacijom ovih bolesti suočavaju se s lošom prognozom i većom stopom invaliditeta. Stoga je rano prepoznavanje i liječenje cerebrovaskularnih čimbenika rizika ključno za poboljšanje ishoda kod pacijenata s Alzheimerovom bolešću. Konačno, integrirani pristup koji obuhvaća prevenciju i liječenje obje bolesti nudi najbolje izgleda za očuvanje kognitivnih funkcija i kvalitete života.

Summary

Title: Interaction between cerebrovascular disease and Alzheimer's disease

Author: Anamaria Vukoja

The interaction between cerebrovascular diseases and Alzheimer's disease represents a complex relationship where vascular damage in the brain can accelerate and worsen the symptoms of Alzheimer's disease. Cerebrovascular diseases reduce blood flow to the brain, which can lead to brain tissue damage and further impair cognitive functions. This damage exacerbates the effects of Alzheimer's disease, which is already characterized by the accumulation of amyloid plaques and tau proteins in the brain. The combination of these pathological processes results in faster dementia progression and more severe clinical outcomes for patients. Vascular factors such as hypertension and diabetes also contribute to the development of both diseases, highlighting the importance of their prevention and treatment. Controlling blood pressure and blood sugar levels can help slow the progression of Alzheimer's disease, while treating cerebrovascular diseases can improve cognitive functions in affected individuals. Therapies aimed at improving cerebral perfusion also have a positive impact on cognition. However, many patients with a combination of these diseases face a poor prognosis and higher rates of disability. Therefore, early recognition and treatment of cerebrovascular risk factors are crucial for improving outcomes in patients with Alzheimer's disease. Finally, an integrated approach that includes the prevention and treatment of both diseases offers the best prospects for preserving cognitive functions and quality of life.

1. Uvod

Razvoj društva, poboljšani životni uvjeti te napredak u medicini doprinijeli su znatnom produljenju životnog vijeka, kao i dužem razdoblju radne i socijalne aktivnosti. Nažalost, s trendom starenja stanovništva dolazi i do povećanja broja bolesti među starijom populacijom, pri čemu demencija zauzima posebno značajno mjesto. Kognitivni pad i razvoj demencije uvelike utječu na kvalitetu života oboljelih i njihovih obitelji. (1)

Alzheimerova bolest (AB) je kronična i progresivna neurodegenerativna bolest koja predstavlja najčešći uzrok demencije, odgovorna za 50 do 56% slučajeva demencije u općoj populaciji. U starijoj demografskoj skupini učestalost AB je još viša. Demencija je sindrom koji pogađa pamćenje, razmišljanje, ponašanje i sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. S obzirom na starenje populacije, procjenjuje se da trenutno u svijetu 44 milijuna ljudi boluje od demencije. Nažalost, ovaj broj ne odražava u potpunosti razmjere problema jer demencija predstavlja nepremostiv izazov ne samo za oboljele već i za njihove skrbnike i obitelji, čime je stvarni broj pogođenih osoba znatno veći. (1,2)

U mnogim zemljama nedostaje svijest i razumijevanje demencije, što dovodi do stigmatizacije, prepreka u postavljanju dijagnoze i pružanju skrbi, te značajnog fizičkog, psihološkog i ekonomskog opterećenja za skrbnike, obitelji i društva u cjelini. Troškovi liječenja i skrbi za oboljele predstavljaju velik financijski teret, kako za njihove obitelji, tako i za društvo u cjelini, a posljedice demencije su razorne za zdravstveni sustav. Unatoč svemu navedenom, demencija u mnogim zemljama zaostaje za drugim kroničnim bolestima u pogledu raspodjele proračunskih sredstava i resursa namijenjenih njenom liječenju i pravodobnom otkrivanju, posebno u odnosu na opterećenje koje uzrokuje. (2)

Demencija, po svojoj definiciji, opisuje stanje u kojem je kognitivni deficit toliko izražen da ometa osobu u svakodnevnim aktivnostima, čineći je nesamostalnom. Brojne farmakoekonomske studije pokazale su da je "pravodobna dijagnoza" kognitivnih poremećaja u fazi kada oni još ne ometaju značajno svakodnevne aktivnosti, a oboljeli su još uvijek samostalni, ključna za adekvatnu skrb. Zbog toga je uveden koncept blagog kognitivnog poremećaja (Mild Cognitive Impairment - MCI), koji definira blaži oblik kognitivnih disfunkcija koje ne ometaju svakodnevne aktivnosti u tolikoj mjeri da bi se mogla postaviti dijagnoza demencije. MCI predstavlja prijelazno stanje između normalnog starenja i demencije, a njegov uzrok je iznimno važno utvrditi, budući da više od 50% oboljelih napreduje u demenciju unutar pet godina. (3)

Cerebrovaskularne bolesti (CVB) predstavljaju skupinu poremećaja koji utječu na krvne žile u mozgu i vratu, prvenstveno na arterije, ali i na vene i venske sinuse u manjoj mjeri. Ove bolesti najčešće se manifestiraju kao moždani udar (MU), sindrom koji nastaje uslijed poremećaja cirkulacije. Napredak neuroradioloških metoda, poput CT-a i MR-a, omogućio je bolje razumijevanje različitih uzroka MU-a, što je dovelo do poboljšanja u prevenciji i liječenju. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira MU kao klinički sindrom koji rezultira naglim neurološkim deficitom koji traje duže od 24 sata ili dovodi do smrtnog ishoda, a uzrokovan je isključivo cerebrovaskularnim poremećajem. (4)

Razvoj novih dijagnostičkih metoda i fibrinolitičke terapije omogućili su redefiniciju MU-a kao infarkta središnjeg živčanog sustava (SŽS), pri čemu smrt stanica mozga, retine ili leđne moždine može biti dijagnosticirana čak i bez čekanja od 24 sata. Tranzitorna ishemijska ataka (TIA) označava kratkotrajni gubitak cerebralne funkcije uslijed poremećaja cirkulacije, a

simptomi obično traju manje od jednog sata. Također, sve veću pažnju posvećujemo "tihim" moždanim udarima, koji se često otkrivaju slučajno tijekom radioloških pretraga, a ne izazivaju jasne neurološke simptome. Moždani udari mogu se klasificirati prema mehanizmu nastanka u ishemijske (infarkt mozga), hemoragijske (intracerebralno krvarenje) i subarahnoidalno krvarenje. Također, mogu se podijeliti prema trajanju na TIA, MU u razvoju i dovršeni MU. Simptomi MU-a obično dosežu maksimalnu jačinu unutar nekoliko sekundi do minuta, no razvoj tromba i potpuna okluzija arterije mogu potrajati nekoliko sati ili čak dana. (4,5)

2. Prevalencija CVB

Iako se učestalost MU-a smanjuje u razvijenim zemljama zbog preventivnih mjera, predviđa se da će, s obzirom na starenje europske populacije, broj slučajeva porasti za 34% u sljedećih 15 godina, a broj osoba koje će živjeti s posljedicama MU-a povećati se za 25%.

U Hrvatskoj, učestalost MU-a iznosi 152,4, dok prevalencija iznosi 793,2 na 100 000 stanovnika, što ga čini glavnim uzrokom invalidnosti i trećim najčešćim uzrokom smrti među odraslima.

Svake godine 15 milijuna ljudi diljem svijeta doživi moždani udar. Od toga, 5 milijuna umre, a dodatnih 5 milijuna ostaje trajno invalidno, što predstavlja teret za obitelj i zajednicu. Moždani udar je rijedak kod osoba mlađih od 40 godina; kada se dogodi, glavni uzrok je visoki krvni tlak.

(6)

2.1. Čimbenici rizika za CVB

Suprotno od infarkta miokarda, koji je gotovo uvijek posljedica aterosklerotske bolesti velikih krvnih žila koje zahvaća koronarne arterije, identifikacija rizičnih čimbenika za moždani udar otežana je činjenicom da moždani udari dolaze u raznim vrstama. Na osnovnoj razini, moždani udar se dijeli na hemoragijski i ishemijski. Približno 80% moždanih udara je ishemijsko, iako se relativna učestalost hemoragijskog u odnosu na ishemijski moždani udar razlikuje među različitim populacijama. Hemoragijski udari mogu biti primarno intraparenhimalni ili subarahnoidalni. Ishemijski moždani udar može se dalje podijeliti u etiološke podtipove ili kategorije koje se smatraju uzrocima moždanog udara: kardioembolijski, aterosklerotski,

lakunarni, drugih specifičnih uzroka (disekcije, vaskulitis, specifični genetski poremećaji i dr.) te udare nepoznatog uzroka. (7)

Rizični čimbenici za hemoragijski i ishemijski moždani udar su slični, no postoje značajne razlike; također postoje i razlike u rizičnim faktorima među etiološkim kategorijama ishemijskog udara. Hipertenzija je posebno važan rizični faktor za hemoragijski udar, iako doprinosi aterosklerotskoj bolesti koja može dovesti do ishemijskog udara. Hiperlipidemija je, s druge strane, posebno važan rizični faktor za udare uzrokovane aterosklerozom ekstrakranijalnih i intrakranijalnih krvnih žila. Atrijska fibrilacija je rizični faktor za kardioembolijski udar. (8,9)

Za smanjenje učestalosti moždanog udara u populaciji potrebna je identifikacija promjenjivih rizičnih čimbenika i dokaz učinkovitosti napora u smanjenju rizika. Postoji niz rizičnih čimbenika za moždani udar, uključujući i promjenjive (npr. prehrana, komorbiditeti) i nepromjenjive rizične faktore (npr. dob, rasa). Osim toga, rizični čimbenici mogu se smatrati kratkoročnim rizicima ili okidačima (npr. infektivne bolesti, sepsa, stres), srednjoročnim rizičnim faktorima (npr. hipertenzija, hiperlipidemija) i dugoročnim rizičnim faktorima za moždani udar (npr. spol, rasa). Rizični čimbenici za moždani udar kod mladih se također razlikuju od onih kod starijih pacijenata. (10)

Procjena rizika od moždanog udara na temelju specifične kombinacije rizičnih čimbenika pojedinca, posebno za prvi moždani udar, važna je komponenta primarne zdravstvene zaštite. Framinghamov profil rizika od moždanog udara (FSRP), kontinuirano ažurirani, dobro poznati i široko korišten sustav, kombinira prediktore moždanog udara kao što su dob, sistolički krvni tlak, antihipertenzivna terapija, dijabetes, pušenje, hipertrofija lijeve klijetke prema elektrokardiogramu i prisutnost kardiovaskularne bolesti (koronarna bolest srca, periferna

vaskularna bolest, kongestivna srčana insuficijencija) i može se koristiti za procjenu rizika od moždanog udara u sljedećih 10 godina stratificiranog prema spolu. (11)

Ostali sustavi procjene rizika od moždanog udara razvijeni su iz različitih uzoraka populacija, i dok ti dodatni sustavi uključuju mnoge iste rizične čimbenike kao FSRP, dodaju dodatne metrike kao što su fizička invalidnost, depresija i bračni status. (12)

Međutim, procjene rizika usredotočene isključivo na moždani udar vjerojatno će imati ograničenu korist. Pacijenti koji su u riziku od moždanog udara, također su u riziku i od drugih kardiovaskularnih događaja, pa su stoga procjene rizika koje uključuju kardiovaskularne događaje i smrtnost korisnije. (13)

3. Prevalencija Alzheimerove bolesti

Prevalencija Alzheimerove bolesti (AB) u svijetu varira, ali u pravilu se procjenjuje da je AB odgovorna za 60-70% slučajeva demencije u Europi te se ubraja među četiri najčešća uzroka smrti u zapadnim zemljama. Prema istraživanju iz 2001. godine, korištenjem Delphi metode konsenzusa, procijenjeno je da je te godine globalna prevalencija demencije iznosila 24,3 milijuna slučajeva, s godišnjom incidencijom od 4,6 milijuna, što znači da je svakih sedam sekundi zabilježen jedan novi slučaj. Predviđanja iste studije za 2020. godinu navode brojku od 42,3 milijuna oboljelih, dok se za 2040. očekuje porast na 81,1 milijun, što bi predstavljalo udvostručenje broja oboljelih svakih 20 godina, pod uvjetom da nema značajnih promjena u stopi mortaliteta, preventivnim strategijama i liječenju. Podaci iz istog istraživanja također pokazuju da 60% oboljelih od demencije živi u zemljama u razvoju, a do 2040. taj udio će porasti na 71%. Procjene za različite regije nisu jednake, pa se predviđa da će u razvijenim zemljama broj oboljelih porasti za 100% od 2001. do 2040., dok će u Indiji, Kini i okolnim južno-azijskim i zapadno-pacifičkim zemljama taj porast biti veći od 300% u istom razdoblju. (2)

U Hrvatskoj se procjenjuje da je više od 80.000 osoba pogođeno Alzheimerovom bolešću, što je izračunato na temelju broja oboljelih u populaciji starijoj od 65 godina, uzimajući u obzir prevalenciju od 10% u toj dobnoj skupini. Na osnovi popisa stanovništva iz 2011., procjene Međunarodnog udruženja za Alzheimerovu bolest (ADI) i Europskog udruženja za AB iz 2012. godine pokazuju da je u Hrvatskoj bilo 80.864 oboljelih od AB, što čini 1,89% ukupnog stanovništva. (1)

Od 1960. do 2010. godine prosječno očekivano trajanje života u Hrvatskoj povećalo se za 9,2 godine kod muškaraca i 10,9 godina kod žena, što ukazuje na proces demografskog starenja.

Udio stanovnika starijih od 65 godina u ukupnoj populaciji 2011. godine iznosio je 17,7% (EU prosjek – 17,5%), dok se do 2050. godine očekuje porast tog udjela na 26,2% u Hrvatskoj. Zbog ovih promjena, očekuje se daljnji rast broja oboljelih od AB, uzrokovan boljim ekonomskim uvjetima, višim životnim standardom, kvalitetnijom prehranom, iskorjenjivanjem mnogih infektivnih bolesti i drugim čimbenicima koji su doprinijeli produljenju životnog vijeka i povećanju udjela starijeg stanovništva. (1)

Sve ovo ukazuje da AB predstavlja rastući medicinski i socioekonomski problem u Hrvatskoj. Zemlja se prema posljednjim podacima svrstava među deset europskih zemalja s najvišim udjelom starijih osoba (65 i više godina) u ukupnoj populaciji. Prema Izvješću Državnog zavoda za statistiku iz 2018. godine, udio starijih osoba iznosi 20,29%, odnosno oko 829.000 osoba. Zbog toga se trenutno radi na izradi akcijskog plana i nacionalne strategije za borbu protiv AB. (1).

3.1. Cerebrovaskularni čimbenik rizika kod Alzheimerove bolesti

Rizični faktori za cerebrovaskularne bolesti, kao što su hipertenzija, dijabetes, pušenje, prekomjerna tjelesna težina i hiperlipidemija, također su povezani s AB. (14)

Skoog i suradnici u svojoj petnaestogodišnjoj longitudinalnoj studiji otkrili su da su pacijenti s AB-om u dobi od 79 do 85 godina već u dobi od 70 godina imali povišene sistoličke i dijastoličke vrijednosti krvnog tlaka, za razliku od sudionika koji nisu imali AB ili druge demencije. Zanimljiv podatak iz iste studije je da se krvni tlak kod oboljelih od AB-a neposredno prije pojave bolesti snizio, a kod nekih ispitanika bio je čak niži nego kod onih koji nisu oboljeli od AB. (15)

Ostali kardiovaskularni faktori rizika, poput dijabetesa, povišene razine kolesterola, postojećih kardiovaskularnih bolesti, atrijske fibrilacije i povišene koncentracije homocisteina u krvi, također su povezani s lošijim rezultatima na kognitivnim testovima, što povećava rizik od razvoja AB-a. (16)

3.2. Ostali čimbenici rizika za Alzheimerovu bolest

Faktori rizika za razvoj Alzheimerove bolesti (AB) mogu se podijeliti na one koje je moguće i one koje nije moguće modificirati. U čimbenike koje ne možemo promijeniti spadaju dob, ženski spol i alel apo E 4. S druge strane, čimbenici koji se mogu mijenjati uključuju hipertenziju, hiperlipidemiju, traumu glave, dijabetes melitus, stres, pušenje i hiperhomocisteinemiju. (17)

Dob je najznačajniji rizični faktor za razvoj AB, a brojne studije pokazuju eksponencijalni porast incidencije bolesti kod osoba starijih od 65 godina. Ženski spol također predstavlja značajan rizični faktor, pri čemu žene čine dvije trećine svih oboljelih. Iako neka istraživanja sugeriraju da je incidencija AB-a slična među spolovima do 85. godine života, prevalencija je nešto viša kod žena, što se djelomično objašnjava njihovim duljim životnim vijekom u usporedbi s muškarcima. Istraživanja na životinjskim modelima ukazuju na to da estrogen, ženski spolni hormon, možda ima zaštitnu ulogu u prevenciji AB-a, zahvaljujući svojim neuroprotektivnim svojstvima, kao što su povećanje moždane cirkulacije, stimulacija kolinergičke aktivnosti i suradnja s faktorima rasta neurona. Neke epidemiološke studije predložile su da hormonska nadomjesna terapija estrogenom kod žena u postmenopauzi može imati zaštitni učinak, no podaci iz randomizirane kontrolirane studije s više od 4000 žena koje su bile na hormonskoj nadomjesnoj terapiji estrogenom i progestinom pokazali su povećanu incidenciju AB-a. (17)

Nakon dobi, genetska predispozicija je drugi najvažniji rizični faktor. Obiteljska povijest AB-a povećava rizik od obolijevanja, pri čemu taj rizik raste s brojem oboljelih članova obitelji. Pojava bolesti unutar obitelji povezana je s genetskim faktorima, ali i sličnim okolišnim čimbenicima i načinom života. Genetsko nasljeđivanje uključuje dva tipa gena koji doprinose razvoju AB-a: rizične gene i determinističke gene. Rizični geni, poput APOE-ε4 gena, povećavaju mogućnost obolijevanja, ali ne moraju nužno uzrokovati bolest, dok deterministički geni, kao što su APP, PSEN1 i PSEN2, izravno uzrokuju bolest. Ako osoba ima više bliskih srodnika s AB-om, rizik od razvoja bolesti povećava se osam puta. Iako se AB obično pojavljuje nakon 60. godine života, 5% bolesnika doživljava prve simptome u mlađoj dobi, između 30. i 60. godine života, što se smatra ranim nastupom bolesti. U nekim od ovih slučajeva bolest se nasljeđuje autosomno dominantno i povezana je s mutacijama na kromosomima 21, 14 i 1, što rezultira formiranjem abnormalnih proteina, presenilina 1 (PS-1) i presenilina 2 (PS-2). (18)

Trauma glave smatra se jednim od mogućih rizičnih čimbenika zbog pretpostavke da udarci ili učestale povrede glave mogu oštetiti mikrocirkulaciju, što omogućava hematogenu penetraciju β-amiloida u mozak. Osim povreda glave, zloupotreba alkohola i drugih psihoaktivnih tvari također predstavljaju rizične faktore, uz upalu, stres i traumu. (19)

Ostali rizični čimbenici, kao što su niži stupanj obrazovanja, manje kvalitetne vrste zaposlenja i niži socioekonomski status, također su povezani s povećanim rizikom od Alzheimerove bolesti (AB). Ova povezanost objašnjava se time da osobe s nižim obrazovanjem, što često dovodi do lošijeg zaposlenja i nižeg socioekonomskog statusa, imaju manju „sinaptičku rezervu“, što otežava njihovu sposobnost da se nose s početnim oštećenjima. U starijim populacijama istraživanja pokazuju jasnu korelaciju između razine mentalne, socijalne i fizičke aktivnosti te

rizika od razvoja AB-a. Ova korelacija se objašnjava hipotezom kognitivne rezerve, koja sugerira da obrazovanje ili okolišni stimulansi doprinose stvaranju efikasnih i fleksibilnih neuronskih mreža. To rezultira većom funkcionalnom rezervom kognitivnih sposobnosti u odnosu na različite patologije i promjene povezane s dobi. Prema ovoj teoriji, stimulativno okruženje i fizička aktivnost djeluju kao zaštitni čimbenici u vezi s AB-om. (19)

4. Interakcija cerebrovaskularne bolesti i Alzheimerove bolesti

Postoji značajna povezanost između cerebrovaskularne bolesti i Alzheimerove bolesti. Iako su ovo dva različita poremećaja, oni mogu imati zajedničke rizike i mehanizme koji doprinose razvoju neurodegenerativnih i cerebrovaskularnih problema. Iako su cerebrovaskularna i Alzheimerova bolest različiti poremećaji, njihova povezanost sugerira da zdravlje krvnih žila i cirkulacija u mozgu igraju važnu ulogu u očuvanju kognitivnog zdravlja i prevenciji neurodegenerativnih bolesti. (20)

4.1. Istraživanje Rush Alzheimer's Disease Centra

Istraživanje koje su proveli znanstvenici iz Rush Alzheimer's Disease Centra analiziralo je medicinske i patološke podatke o 1.143 starije osobe koje su donirale svoje mozgove za istraživanje nakon smrti, uključujući 478 (42%) s demencijom uzrokovanom Alzheimerovom bolešću. Analize mozga pokazale su da je 445 (39%) sudionika studije imalo umjerenu do tešku aterosklerozu — plakove u većim arterijama u bazi mozga koji ometaju protok krvi — dok je 401 (35%) imalo arteriolosklerozu mozga. Istraživanje je pokazalo da što su bolesti krvnih žila u mozgu teže, veća je vjerojatnost za pojavu najčešćeg oblika demencije, Alzheimerove bolesti. Povećanje vjerojatnosti je bilo od 20 do 30% za svaki stupanj pogoršanja. Također je utvrđeno da su ateroskleroza i arterioloskleroza povezane s nižim razinama sposobnosti razmišljanja, uključujući pamćenje i druge vještine razmišljanja, a ove su povezanosti bile prisutne kod osoba s i bez demencije. Potvrđeno je da bolesti i velikih i malih krvnih žila imaju utjecaj na demenciju i sposobnosti razmišljanja, neovisno jedna o drugoj i neovisno o uobičajenim uzrocima demencije kao što su patologija Alzheimerove bolesti i moždani udari. (21)

4.2. Istraživanje sa Sveučilišta Wisconsin–Madison

Studija istraživača Alzheimerove bolesti sa Sveučilišta Wisconsin–Madison koristila je tehnologiju neuroimaginga nazvanu 4D Flow MRI kako bi proučila odnos između bolesti krvnih žila i Alzheimerove bolesti. Objavljena u prosincu 2021., studija je otkrila da su ljudi sa simptomima Alzheimerove bolesti imali rigidnije krvne žile u mozgu, što može dovesti do upale i nakupljanja biomarkera Alzheimerove bolesti poput amiloidnih i tau proteina.

Cerebrovaskularne bolesti same po sebi mogu dovesti do vaskularne demencije, ali također predstavljaju jedan od čimbenika rizika za Alzheimerovu bolest. U većini slučajeva, neuropatološki nalazi ukazuju na prisutnost mješovite patologije, koja uključuje markere i Alzheimerove bolesti i vaskularnih oštećenja. To je dovelo do razvoja nekoliko hipoteza koje istražuju moguće poveznice između vaskularnih bolesti i Alzheimerove bolesti. Jedan od ključnih mehanizama koji se istražuje odnosi se na proces uklanjanja amiloidnog proteina iz mozga, koji je prepoznat kao biomarker Alzheimerove bolesti. Disfunkcija u mozgu, bilo zbog nemogućnosti adekvatnog uklanjanja amiloida ili zbog njegove prekomjerne proizvodnje, može biti pogoršana vaskularnim promjenama. Naime, jedan od glavnih puteva eliminacije metabolita i otpadnih proteina poput amiloida u mozgu ovisi o vaskularnim pulsacijama. Hipoteze sugeriraju da ukrućenost krvnih žila u mozgu smanjuje njihovu sposobnost da generiraju pulsacije, što remeti ključni mehanizam za uklanjanje amiloidnog proteina iz mozga. Ova disfunkcija može dovesti do pojačanog nakupljanja amiloida, što dodatno pogoršava patološke procese povezane s Alzheimerovom bolešću. (22)

4.3. Infarkt mozga i klinička ekspresija Alzheimerove bolesti, *The Nun Study*

Cilj istraživanja bio je odrediti odnos između infarkta mozga i kliničke slike AB. Na skupini časnih sestara provedena je procjena kognitivne funkcije i stupnja demencije u samostanima diljem istočnog i južnog SAD-a, post mortem. Na autopsiji su identificirani lakunarni i veći moždani infarkti, te su pronađeni i kvantificirani senilni plakovi i neurofibrilarna klupka u neokorteksu. Sudionici s obilnim senilnim plakovima i nekim neurofibrilarnim klupcima u neokorteksu klasificirani su kao oni koji su ispunili neuropatološke kriterije za AB. Sudjelovale su ukupno 102 fakultetski obrazovane žene, starosti između 76 i 100 godina. Kognitivna je funkcija procijenjena standardnim testovima, a demencija i AB procijenjeni su kliničkim i neuropatološkim kriterijima. Među 61 sudionikom koji su ispunili neuropatološke kriterije za AB, oni s moždanim infarktima imali su lošiju kognitivnu funkciju i veću prevalenciju demencije od onih bez infarkta. Sudionici s lakunarnim infarktima u bazalnim ganglijima, talamusu ili dubokom bijelom tvari imali su posebno visoku prevalenciju demencije, u usporedbi s onima bez infarkta (odnos šanse [OR] za demenciju bio je 20.7, 95% interval pouzdanosti [95% CI], 1.5-288.0). S druge strane, među 41 sudionikom koji nisu ispunili neuropatološke kriterije za AB, moždani infarkti su bili samo slabo povezani s lošom kognitivnom funkcijom i demencijom. Među svih 102 sudionika, aterosklerozna cirkulacija Willis bila je snažno povezana s lakunarnim i velikim moždanim infarktom. Provedeno istraživanje sugerira da cerebrovaskularna bolest može igrati važnu ulogu u određivanju prisutnosti i težine kliničkih simptoma Alzheimerove bolesti.

(23)

4.4. Vaskularni faktori rizika i Alzheimerova bolest u kasnijem životu: longitudinalna, populacijska studija

Cilj studije bio je istražiti odnos povišenog krvnog tlaka i koncentracije serumskog kolesterola u osoba srednjih godina sa Alzheimerovom bolešću kasnije u životu. Istraživanje je provedeno u istočnoj Finskoj. Sudionici su proizašli iz slučajnih, populacijskih uzoraka koji su prethodno istraženi u anketi provedenoj 1972., 1977., 1982. ili 1987. godine. Nakon prosječno 21 godine praćenja, ukupno 1449 (73%) sudionika u dobi od 65 do 79 godina sudjelovalo je u ponovnom ispitivanju 1998. godine. Istraživanje je otkrilo da osobe s povišenim sistoličkim tlakom (≥ 160 mm Hg) ili visokom koncentracijom serumskog kolesterola (≥ 6.5 mmol/l) u srednjim godinama imaju su značajno veći rizik od Alzheimerove bolesti u kasnijem životu, čak i nakon prilagodbe za starost, indeks tjelesne mase, obrazovanje, vaskularne incidente, pušački status i konzumaciju alkohola, nego oni s normalnim sistoličkim krvnim tlakom (odnos šanse 2.3, 95% interval pouzdanosti 1.0 do 5.5) ili serumskim kolesterolom (odnos šanse 2.1, 1.0 do 4.4). Sudionici s oba ova rizika u srednjim godinama imali su značajno veći rizik od razvoja Alzheimerove bolesti nego oni sa samo jednim od rizika (odnos šanse 3.5, 1.6 do 7.9). Dijastolički krvni tlak u sredovječnih nije imao značajan učinak na rizik od AB. (24)

5. Klinička prezentacija Alzheimerove bolesti

Simptomi bolesti se pojavljuju s varijacijama u učestalosti i jačini tijekom trajanja. Najčešće se manifestiraju kao postupno opadanje kognitivnih funkcija, uz promjene u ponašanju i raspoloženju. Ove promjene zajedno negativno i kumulativno utječu na svakodnevne aktivnosti. Zaboravljanje nedavnih događaja i ponavljano postavljanje istih pitanja ukazuju na kognitivne simptome koji se odnose na epizodnu memoriju, što predstavlja ranu manifestaciju bolesti. Najviše su zahvaćene deklarativna memorija, koja ovisi o neokortikalnim i medijalnim temporalnim strukturama, dok je proceduralna memorija manje pogođena do uznapredovalih faza. Epizodna memorija, koja se dijeli na neposredno prisjećanje i sjećanje na nedavne i udaljene događaje, najranije se oštećuje, a njen gubitak postepeno napreduje. Tijekom bolesti, komunikacijske smetnje, poput otežanog imenovanja predmeta i smanjenog vokabulara, postaju sve izraženije, uz poteškoće u razumijevanju i izražavanju. (25)

Oštećenje vizuospacijalnih funkcija dovodi do problema s prepoznavanjem predmeta i lica, a pogoršanje egzekutivnih funkcija uzrokuje promjene u ponašanju, kao što su apatičnost i teškoće u planiranju. Agitacija, koja može biti rezultat raznih čimbenika, česta je kod pacijenata s Alzheimerovom bolešću, a može se očitovati kroz promjene osobnosti, anksioznost i poremećaje spavanja. Delirij se često javlja tijekom hospitalizacije i povezan je s bržim kognitivnim opadanjem i lošim funkcionalnim ishodima. Važno je rano prepoznati i liječiti delirij kako bi se spriječilo daljnje kognitivno pogoršanje. Čimbenici rizika za razvoj delirija kod osoba s Alzheimerovom bolešću uključuju starost, razinu kognitivnog oštećenja, prisutnost akutnih bolesti, oštećenje vida i sluha, okolišne uvjete, upotrebu rizičnih lijekova, smanjene svakodnevne aktivnosti, korištenje urinarnog katetera, pothranjenost, duže hospitalizacije i metaboličke

poremećaje poput povišene razine ureje i neravnoteže elektrolita. Osobe s Alzheimerovom bolešću često imaju poteškoće u verbalizaciji boli, što dovodi do nedovoljnog prepoznavanja i liječenja boli. Dokazi sugeriraju da učinkovito liječenje boli može smanjiti rizik od delirija. Delirij kod starijih osoba s demencijom može ukazivati na sprječive i liječive medicinske probleme ili ozbiljna stanja poput infarkta miokarda, infekcija, boli ili dehidracije. Lijekovi s antikolinergičkim učinkom najčešće su povezani s pojavom delirija. (26)

5.1. Klinička progresija

Alzheimerova bolest se odlikuje progresivnim tijekom, koji obično traje oko 10 godina od prvih simptoma do smrtnog ishoda. Klinički simptomi Alzheimerove bolesti mogu se razlikovati od osobe do osobe, pri čemu je najčešći prvi znak poremećaj epizodičnog pamćenja. Iako postoje iznimke, obično ga prate poremećaji drugih kognitivnih funkcija, kao što su govor, vizualno-prostorne sposobnosti i izvršne funkcije, te promjene u ponašanju koje najčešće primjećuju članovi obitelji i bliski prijatelji. Razlikujemo početni stadij, stadij umjerene bolesti te uznapredovali stadij. (27)

5.1.1. Početni stadij

U početnom stadiju Alzheimerove bolesti javljaju se blage promjene raspoloženja, nedostatak inicijative i depresija. Osobe doživljavaju oštećenje recentne memorije, dezorijentaciju, poremećaje govora, te često razvijaju anksioznost i psihomotornu agitiranost. Najčešći poremećaj govora je nominalna afazija, koja otežava pronalaženje riječi, što dovodi do logoreje. Neurološki status obično ostaje uredan, a svakodnevne aktivnosti su blago narušene. (27)

5.1.2. Stadij umjerene bolesti

U stadiju umjerene bolesti kognitivni simptomi se pogoršavaju, dok bihevioralni simptomi postaju dominantni. Oštećenja u mozgu utječu na govor, mišljenje i senzorno procesuiranje. Klinički se manifestiraju afazija, agnozija i apraksija, uz napredujuće probleme s pamćenjem i učenjem. Oboljeli se teško snalaze u novim situacijama, a poteškoće u izvođenju složenijih radnji mogu dovesti do uznemirenosti i agresije. Problemi s aktivnostima svakodnevnog života povećavaju razdražljivost i depresiju, a javljaju se impulzivno ponašanje, halucinacije i paranoja. Ovaj stadij traje prosječno 5 do 6 godina. (28)

5.1.3. Uznapredovali stadij

Uznapredovali stadij je najteži, pri čemu oboljeli gube sposobnost komunikacije i prepoznaju bliske osobe. Javljaju se otežano gutanje, inkontinencija, gubitak težine i česte infekcije, što često vodi do smrtnog ishoda. Neurološki pregledi otkrivaju bradikinezu, rigidnost te moguće mioklonije i spastičnost. Oboljeli postaju potpuno ovisni o tuđoj pomoći i zahtijevaju cjelodnevnu skrb. (28)

6. Terapija Alzheimerove bolesti

Trenutno liječenje Alzheimerove bolesti fokusira se na simptomatsko ublažavanje. Terapija se prilagođava svakom pacijentu, uzimajući u obzir kliničku sliku i fazu bolesti. Lijekovi koji poboljšavaju aktivnost kolinergičkog sustava, inhibirajući acetilkolinesterazu, te antagonisti NMDA receptora, mogu smanjiti psihijatrijske simptome i unaprijediti kognitivne funkcije. Ipak, njihova učinkovitost je ograničena, a u uznapredovalim fazama bolesti pacijenti često zahtijevaju institucionalnu skrb. Danas se u liječenju AB koriste lijekovi kao donepezil, rivastigmin, i galantamin. Ovi lijekovi su sigurni u kliničkoj praksi za razliku od takrina ne pokazuju hepatotoksičnost. (29)

Osim antidementiva, u liječenju Alzheimerove bolesti koriste se i drugi lijekovi. Blagi i prolazni simptomi depresije obično ne zahtijevaju farmakološku terapiju. Međutim, ako su simptomi depresije izraženi, primjenjuju se različiti antidepresivi. Najviše kliničkih dokaza postoji za sertralin u dozi od 100 mg dnevno, iako se mogu koristiti i drugi lijekovi iz skupine SSRI. Psihijatrijski simptomi poput agitacije zahtijevaju energičan terapijski pristup. Postoje dva načina liječenja agitacije: bihevioralna terapija (intervencija) i terapija lijekovima. U terapiji lijekovima koriste se antidepresivi, anksiolitici, antipsihotici. Mnoge kliničke studije trenutno istražuju nove mogućnosti liječenja Alzheimerove bolesti lijekovima koji bi djelovali na mehanizam same bolesti, poznatima kao lijekovi koji modificiraju tijek bolesti. U ovom kauzalnom pristupu liječenju, dijagnoza postavljena na temelju pozitivnih biomarkera od ključne je važnosti. Postoje nekoliko strategija za kauzalno liječenje Alzheimerove bolesti, a to su lijekovi koji sprječavaju stvaranje amiloidnih plakova i lijekovi koji utječu na tau protein. (30)

Unatoč brojnim razvijenim supstancama, do sada je zabilježeno mnogo negativnih rezultata, a glavni razlog neuspjeha kliničkih istraživanja često je to što pacijenti dolaze liječnicima u uznapredovalim stadijima bolesti. Stoga je ključno rano dijagnosticiranje bolesti putem implementacije biomarkera u kliničku praksu (likvor, neuroimaging, genetika). Budućnost liječenja Alzheimerove bolesti vjerojatno leži u kombinaciji lijekova koji modificiraju tijek bolesti i simptomatske terapije. (30)

7. Zaključak

Cilj preglednog rada bio je analizirati utjecaj cerebrovaskularne bolesti na pojavnost Alzheimerove bolesti. Stavljeno je naglasak na važnost prepoznavanja i razumijevanja složenog odnosa između ovih dviju patologija. Vaskularna oštećenja mozga mogu značajno ubrzati napredovanje Alzheimerove bolesti i pogoršati kognitivne simptome, što rezultira težim kliničkim ishodima. Uzimajući u obzir da čimbenici poput hipertenzije i dijabetesa mogu dodatno pogoršati obje bolesti, ključno je rano prepoznati i liječiti ove rizike. Integrirani pristup koji obuhvaća prevenciju i liječenje cerebrovaskularnih bolesti te ciljano upravljanje Alzheimerovom bolešću pruža najbolje šanse za očuvanje kognitivnih funkcija i poboljšanje kvalitete života pacijenata. Time se smanjuje napredovanje demencije i poboljšavaju dugoročni ishodi, što je od iznimne važnosti u pružanju optimalne zdravstvene skrbi za ove pacijente.

8. Zahvale

Prvenstveno, zahvaljujem mentorici, profesorici Nataši Klepac na prihvaćanju mentorstva, i na savjetima u izradi diplomskog rada.

Zahvalnost dugujem svojoj obitelji i prijateljima, koji su mi je tijekom cijelog studija pružali podršku, razumijevanje i motivaciju.

Također, zahvaljujem se svim profesorima i kolegama s fakulteta na prenesenom znanju, inspiraciji i zajedničkim iskustvima koja su doprinijela mom akademskom razvoju.

9. Literatura

1. Perković R, Blažeković A, Borovečki F. Kliničke varijante frontotemporalne demencije. U: Kovarić K, ur. Alzheimerova bolest i frontotemporalna demencija u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2021. str. 85-102.
2. Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377: 1019–31.
3. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term Course and Effectiveness of Combination Therapy in Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2008;22:209–21.
4. Brinar V, Adamec I, Barun B. Neurologija za medicinare, 2. izdanje. U: Malojčić B, Brinar V, Poljaković Z, ur. Cerebrovaskularne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 153-160
5. Uchino K, Parry J, Grotta J. *Acute Stroke Care*. 2. Izdanje. 2011 Cambridge University Press. ISBN 9780521184847
6. World health organization [internet]. Geneva: World Health Organisation: c2024. Stroke, Cerebrovascular accident; 11.3.2024. Dostupno na: <https://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html>
7. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1993;24:35–41.
8. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT, Jr., Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology.* 2004;63:1868–1875
9. Zhao D, Liu J, Wang W, Zeng Z, Cheng J, Liu J, et al. Epidemiological transition of stroke in china: Twenty-one-year observational study from the sino-monica-beijing project. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2008;39:1668–1674

10. Powers BJ, Danus S, Grubber JM, Olsen MK, Oddone EZ, Bosworth HB. The effectiveness of personalized coronary heart disease and stroke risk communication. *Am Heart J*. 2011;161:673–680
11. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: A risk profile from the framingham study. *Stroke*. 1991;22:312–318
12. Lumley T, Kronmal RA, Cushman M, Manolio TA, Goldstein S. A stroke prediction score in the elderly: Validation and web-based application. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:129–136
13. Lackland DT, Elkind MS, D'Agostino R, Sr., Dhamoon MS, Goff DC, Jr., Higashida RT, et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43:1998–2027
14. Hort, J., O'Brien, J. T., Gainotti, G., and on Behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17, 1236–48.
15. Skoog I, B Lernfelt, S Landahl, B Palmertz. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996 Apr 27;347(9009):1141-5
16. National Institute on Aging-Reagan Working Group; Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18 Suppl 4:1–2
17. Borovečki F, Brinar V. Kognitivni poremećaji U: Brinar V, ur. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 477-517
18. Genin, E., Hannequin, D., Wallon, D., et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 903–7.
19. Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7, 280–92.

20. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, et al. The clinical use of structural MRI in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 67-77.
21. Arvanitakis Z, Capuano A, Leurgans S. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, 2016. Volume 15, Issue 9, P934-943
22. Roberts G, Peret A, Jonaitis E. Normative Cerebral Hemodynamics in Middle-aged and Older Adults Using 4D Flow MRI: Initial Analysis of Vascular Aging. *Radiology* 2023
23. D A Snowdon¹, L H Greiner, J A Mortimer. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; 277(10):813-7
24. M Kivipelto¹, E L Helkala, M P Laakso. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322(7300):1447-51
25. Hamilton L, Fay S, Rockwood K. Misplacing objects in mild to moderate Alzheimer's disease: a descriptive analysis from the VISTA clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:49-50.
26. Lauretani F, Bellelli G, Pelà G, Morganti S, Tagliaferri S, Maggio M. Treatment of Delirium in Older Persons: What We Should Not Do! *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2397 - 409.
27. Gauthier, S., Cummings, J., Ballard, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2010; 22, 346–72.
28. Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7, 280–92.
29. Chohan MO, Iqbal K: From tau to toxicity: emerging roles of NMDA receptor in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006, 10(1):81-7.

30. Salomone, S., Caraci, F., Leggio, G. M., et al. New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease-modifying drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 504–17.

Životopis

Rođena sam u Genovi, Italiji 31. siječnja 1999. Do svoje 6. Godine živjela sam u Italiji i Kini, gdje sam pohađala vrtiće i male škole, učeći o stranim kulturama i običajima, kao i jezike.

Osnovnoškolsko obrazovanje stekla sam u OŠ Ivana Filipovića, a osnovno glazbeno obrazovanje u GŠ Pavla Markovca, gdje sam svirala klavir. Pohađala sam satove engleskog jezika u školi stranih jezika Čarobna riječ. Pohađala sam također satove glume u dramskoj grupi Zagrebačkog kazališta mladih. Trenirala sam odbojku u OK Medveščak.

Srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u XV. Gimnaziji.

Godine 2018./2019. upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studiranja sudjelovala sam u akcijama sekcije za hipertenziju te u organizaciji Croatian Student Summit (CROSS-a).

Aktivno se služim engleskim jezikom.

