

# Uloga umjetnosti u radu s oboljelima od Alzheimerove demencije

---

**Džambas, Eleonora**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:105:817497>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-06**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Eleonora Džambas**

**Uloga umjetnosti u radu s oboljelima od  
Alzheimerove demencije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za psihijatriju i psihološku medicinu KBC Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Marijane Braš i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## Kratice

AATA – The American Art Therapy Association

AB – Alzheimerova bolest

A $\beta$  – beta amiloid

AChEI – acetylcholinesterase inhibitor

AD – Alzheimerova demencija

ADI – Alzheimer's Disease International

ADL – activities of daily living

ADMP UK – Association for Dance Movement Psychotherapy

ADTA – American Dance Therapy Association

AMTA-e – American Music Therapy Association

APP – prekursor amiloidnog protein

ApoE – apolipoprotein E

BBB – Blood brain barrier

BBS – Berg balance scale

BI – Barthel Indeks

BOLD – Blood oxygenation level dependent

CDK5 – cyclin-dependent kinase 5

CLU – klasterin gen

CR1 – komplement receptor tip 1

CSF – cerebrospinal fluid

CT – computerized tomography

DLB – dementia with Lewy bodies

DMN – default mode network

DMT – Dance Movement Therapy

DTI – diffusion tensor imaging

FDG – fluorodeoksiglukoza

FLAIR – fluid attenuation inversion recovery

GSK-3 $\beta$  – glikogen sintetaza kinaza-3 $\beta$

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

HLA – human leukocyte antigens

IDE – insulin degrading enzyme

IWG-2 – International Working Group

LPA – logopenic aphasia

MMSE – Mini - Mental State Exam

MCI – mild cognitive impairment

MR – magnetna rezonancija

NFT – neurofibrillary tangles

NFT-FDDNP – neurofibrillary tangles – 2-(1-{6-[(2-[fluorine-18]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl]-ethylidene)malononitrile

NIA-AA – National Institute on Aging and the Alzheimer's Association

NINCDS-ADRDA – National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NPI – Neuropsychiatric Inventory

PCA – posterior cortical atrophy

PET – positron emission tomography

PICALM – phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein gene

POMA – Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment

PSEN – presenilin protein

SF-36 – The Short Form 36

SORL1 – sortilin-related receptor 1

SPECT – single-photon emission computerized tomography

SŽS – Središnji živčani sustav

TSPO – translokatorski protein 18 kDa

TUG – Timed Up and Go Test

WFMT – World Federation of Music Therapy

123I-QNB – 123I-kinuklidinil-benzilat

6-MWT – 6 minute walk test

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1.OSNOVNA OBILJEŽJA ALZHEIMEROVE DEMENCIJE .....	1
1.1. Definicija Alzheimerove demencije .....	1
1.2. Povijesni razvoj .....	1
1.3. Epidemiologija .....	2
1.4. Rizični faktori .....	3
1.5. Genetička osnova .....	5
1.5.1. AD ranog početka .....	5
1.5.2. AD kasnog početka .....	6
1.6. Patofiziološka osnova .....	7
2. KLINIČKA SLIKA .....	9
3. DIJAGNOSTIKA .....	11
3.1.Strukturno snimanje .....	12
3.1.1. Magnetna rezonancija.....	12
3.1.2. Funkcionalna MR .....	13
3.2. Biomarkeri .....	14
3.2.1. Biomarkeri u plazmi .....	14
3.2.2. Biomarkeri u CSF-u .....	15
3.3. PET i SPECT .....	15
4. TERAPIJA .....	17
4.1. Farmakološki pristup .....	18
4.2. Nefarmakološki pristup .....	19

5. Uloga umjetnosti u liječenju Alzheimerove demencije .....	20
5.1. ART Terapija .....	20
5.1.1. Kognitivne funkcije .....	22
5.1.2. Psihološki simptomi .....	23
5.1.3. Komunikacija i socijalne vještine .....	23
5.2. Glazbena terapija .....	25
5.2.1. Aktivna glazbena terapija .....	26
5.2.2. Receptivna glazbena terapija .....	26
5.2.3. Gubitak pamćenja .....	27
5.2.4. Poremećaji govora i komunikacije .....	27
5.2.5. Depresija i anksioznost .....	28
5.2.6. Agitacija .....	28
5.2.7. Utjecaj glazbe na mozak .....	28
5.2.8. Utjecaj glazbe na spolne hormone .....	30
5.3. Plesna terapija .....	31
5.4. Dramska terapija .....	35
5.4.1. Fizička aktivnost .....	35
5.4.2. Kognitivna stimulacija .....	37
5.4.3. Socijalna integracija .....	37
5.4.4. Redukcija anksioznosti i stresa .....	38
ZAKLJUČAK .....	40
ZAHVALE .....	41
LITERATURA .....	42
ŽIVOTOPIS .....	46

## SAŽETAK

### Uloga umjetnosti u radu s oboljelima od Alzheimerove demencije

Eleonora Džambas

Alzheimerovu demenciju (AD) karakterizira progresivna demencija i gubitak pamćenja, uzrokovani stvaranjem amiloidnih plakova i neurofibrilarnih snopova u mozgu, osobito u moždanom korteksu i hipokampusu. Prevalencija naglo raste s godinama i vremenom promjene u mozgu dovode do progresivnog gubitka neurona. AD se odnosi na demenciju koja se postepeno javlja u starijoj dobi i kojoj može uslijediti ranije moždano oštećenje, ali često nema poznati uzrok. Uobičajeni simptomi AD-a su problemi s koncentracijom i kratkotrajnim pamćenjem, prostorno-vremenska dezorijentacija, apatija i depresija. Teže ozbiljna faza Alzheimerove demencije je obilježena progresivnim padom kognitivnih funkcija, što rezultira težim funkcionalnim oštećenjem i sve većom ovisnosti o drugima u svakodnevnom životnim aktivnostima. Studije posljednjih godina otkrile su specifične genetske i molekularne mehanizme koji su odgovorni za razvoj AD-a. Ovaj napredak podigao je nade za učinkovitije liječenje, ali uspjeh se pokazao nedostižnim, dijelom zbog toga što više faktora doprinosi bolesti i zbog toga što simptomi bolesti postaju očigledni tek nakon što je osnovna patologija napredovala. Danas odobreni lijekovi imaju malo utjecaja na demenciju, posebno na AD i nisu u mogućnosti zaustaviti progresiju bolesti. Stoga se čini da su identifikacija i primjena nefarmakoloških i preventivnih strategija praktičnije i važnije za borbu s ovom bolešću. Nefarmakološki pristup se polako razvija i često uključuje različite oblike psihosocijalne terapije poput art terapije, glazbene, plesne i dramske terapije i mnogih drugih. Pacijenti se kroz umjetnički pristup mogu izraziti neverbalnom komunikacijom i na taj način izbaciti negativne emocije i poboljšati socijalne vještine, što u konačnici doprinosi poboljšanju kognitivnih sposobnosti i smanjenju bihevioralnih i psiholoških simptoma, te značajno poboljšava kvalitetu života pacijenata.

Ključne riječi: demencija, art terapija, Alzheimerova bolest



## **SUMMARY**

### **The Role of Art Therapy in Patients with Alzheimer's Dementia**

Eleonora Džambas

Alzheimer's disease is characterized by progressive dementia and memory loss, caused by the formation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the brain, particularly in the cerebral cortex and hippocampus. The prevalence increases sharply with age and over time changes in the brain lead to progressive neuronal loss. AD refers to dementia that occurs gradually in adulthood and may be followed by earlier brain damage, but often has no known cause. Common symptoms of AD are problems with concentration and short-term memory, spatio-temporal disorientation, apathy and depression. The moderate / severe phase of Alzheimer's dementia is marked by a progressive decline in cognitive function, resulting in more severe functional impairment and increasing dependence on others in daily life activities. Studies in recent years have revealed specific genetic and molecular mechanisms responsible for the development of AD. This progress raised hopes for more effective treatment, but success proved unattainable, partly because many factors contribute to the development of the disease and because symptoms of the disease become apparent only after the underlying pathology has already progressed. Today's approved drugs have little effect on dementia, especially AD, and are unable to stop disease progression. Therefore, the identification and application of non-pharmacological and preventive strategies seems to be more practical and crucial to combat this disease. The non-pharmacological approach is slowly evolving and often includes various forms of psychosocial therapy such as art therapy, music, dance and drama therapy and many others. Patients can express themselves through artistic approach using non-verbal communication and thus express their negative emotions and improve social skills, which ultimately contributes to improving cognitive abilities and reducing behavioral and psychological symptoms, and significantly improves the quality of patients life.

Key words: dementia, art therapy, Alzheimer's disease

# 1. OSNOVNA OBILJEŽJA ALZHEIMEROVE DEMENCIJE

## 1.1. Definicija Alzheimerove demencije

Alzheimerova bolest (AB) najčešći je oblik demencije koju obilježava progresivna kognitivna disfunkcija, poremećaji ponašanja i psihičke promjene koje vremenom sve više interferiraju s aktivnostima dnevnoga života oboljele osobe. Amiloidni plakovi i neurofibrilarni snopići su najkarakterističnije patohistološke promjene u moždanome tkivu bolesnika s AB-om. Tijekom posljednjih godina došlo je do znatnoga napretka u razumijevanju patogeneze, razvoju dijagnostičkih metoda i mogućnosti liječenja bolesti. Glavni uzrok nastanka Alzheimerove bolesti je promijenjen metabolizam prekursora amiloidnog- $\beta$  proteina (APP) i promijenjena razina peptida amiloid- $\beta$  ( $A\beta$ ). Time je daljnje razumijevanje njihovog mehanizma nastanka i razgradnje važno za razvoj novih oblika liječenja ove bolesti. Nažalost, trenutačno su raspoloživi isključivo simptomatski lijekovi koji tek privremeno usporavaju propadanje kognitivnih funkcija, no ne i sredstva usmjerena na temeljne patološke mehanizme koja bi mogla modificirati tijek bolesti (1).

## 1.2. Povijesni razvoj

Alzheimerova bolest se prvi put spominje 1906. godine na konziliju psihijataru u Njemačkoj, gdje je dr. Alois Alzheimer predstavio slučaj 51-godišnje pacijentice. U opisu razvoja bolesti objasnio je da su se prvo pojavile promjene osobine ličnosti, te naknadno poremećaj pamćenja, čitanja i pisanja i izrazita paranoja. U kliničkoj slici kasnije su opisane halucinacije, disfazija, agnozija i dispraksija. Alois Alzheimer je prvi uočio povezanost između kliničkih simptoma koje je razvila ova bolesnica s postmortalnim neuropatološkim obilježjima, zbog čega je bolest nazvana po njemu (2). Do 1950. demencije su se dijelile na presenilne (<65 godina) i senilne (>65 godina). Unutar jedne i druge skupine postojale su podskupine razvijene na osnovu postojanosti drugih komorbiditeta. Najčešće kronične bolesti koje su se javljale uz AB su kardiovaskularne bolesti, te su takve demencije prozване multi-infarkt demencijama. Od 1950. do 1980. godine demencije su klasificirane sve više na osnovu starosne dobi, tako da se podjela vršila na demencije ranog i kasnog početka (3). Papa i suradnici su 1965. prvi ukazali na postojanje poveznice između AD-a i kolinergičnog deficita, no Davies i Maloney su 1976. dokazali da je gubitak kolinergičnih neurotransmitera nesrazmjerno velik u odnosu na druge neurotransmitere (4). 1968. Blessed i suradnici opisali

su povezanost kvantitativnih mjera demencije i patoloških promjena na mozgu. Glenner i Wong identificirali su amiloidni protein 1984. godine kao glavni sastavni dio plakova. Te iste godine su uvedeni NINCDS-ADRDA kriteriji za rano dijagnosticiranje AD-a. Brion i suradnici su 1985. godine otkrili tau protein kao glavnu komponentu neurofibrilarnih snopića, strukturirajući tako molekularni aparat AD-a. Ova otkrića su postavila temelje za daljnje kliničke i neuropatološke pristupe bolesti (5).

### 1.3. Epidemiologija

AD može nastati u bilo kojoj dobi, ali prvenstveno zahvaća osobe starije životne dobi. Zbog porasta udjela starije populacije u budućnosti se očekuje daljnje povećanje broja oboljelih. Klinički simptomi su neobičajni prije 50. godine života, iako su zabilježeni rijetki slučajevi kod osoba u dvadesetim ili tridesetim godinama. Prevalencija AD-a povećava se s dobi, te se procjenjuje da je prevalencija AD-a u dobi od 65 godina 1 do 2% , do 75. godine 15% i u dobi od 85 godina pa nadalje 35 do 50% (6). 2015. godine globalna prevalencija demencije je iznosila čak 46,8 milijuna i predviđa se udvostručenje svakih 20 godina, što bi moglo dovesti do velikog financijskog opterećenja zdravstvenog sustava (7). U narednim godinama, najveći porast prevalencije očekuje se u zemljama s niskim i srednjim dohotkom, u kojima je vidljiv porast kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije i dijabetesa (8). Alzheimerova bolest je odgovorna za 60 do 70% slučajeva progresivnog kognitivnog poremećaja kod starijih osoba. Rizik od razvoja AD-a povećava se višestruko u osoba koje su u prvom stupnju srodstva, a nasljeđivanje AD-a procjenjuje se na oko 80%. Oko 3 do 5% slučajeva AD-a javlja se prije 65. godine života i smatra se AD-om ranog početka, te se najčešće nasljeđuje autosomno dominantno (9). Žene češće obolijevaju od AD-a (iako prije 70. godine češće obolijevaju muškarci) naročito poslije 75. godine života zbog čega se smatra da ženski spolni hormoni možda imaju zaštitnu ulogu u nastanku AD-a (2). Studije pokazuju da je učestalost demencije kod muškaraca u padu u zapadnim zemljama. Za to se ne zna točan razlog, ali je vidljivo poboljšanje u regulaciji kardiovaskularnih rizičnih čimbenika (8). Od 2015. se ustanovilo da se svake godine javlja 9,9 milijuna novooboljelih od demencije od kojih je 70% pripisano AD-u. Najveću prevalenciju demencije, među populacijom starijom od 60 godina, imaju Azija i Zapadna Europa, zatim slijedi Sjeverna Amerika te Južna Amerika i Afrika (7). Stopa incidencije demencije povećava se za sve ove populacije eksponencijalno s godinama, a najznačajniji porast se događa u sedmom i osmom desetljeću (3). Prevalencija se udvostručuje svakih 5 godina nakon 65. godine (8). U prosjeku se može reći da je AD peti

najčešći uzrok smrti u populaciji starijoj od 65 godina. Za razliku od većine drugih bolesti, koje su glavni uzroci smrtnosti starijih osoba, smrtnost od AD-a nastavila se povećavati tijekom posljednjeg desetljeća, čak je bila uzrok 66% smrtnih ishoda u razdoblju od 2000 do 2008 (6). Smrt obično nastupi unutar 7 do 10 godina nakon prve pojave simptoma (9). Pronalazak novih načina za odgađanje početka bolesti smatra se jako vrijednim tretmanom, jer odgađanjem pojave prvih simptoma za 5 godina, može se smanjiti incidencija bolesti na pola (10).

## 1.4. Rizični faktori

Različiti čimbenici rizika su povezani s demencijom u sklopu AB-a. Rizični čimbenici se dijele na definitivno prihvaćene, upitne, moguće rizične te zaštitne čimbenike. U definitivno prihvaćene rizične čimbenike spadaju: dob (najznačajniji čimbenik), oba  $\epsilon 4$  alela za ApoE i pozitivna obiteljska anamneza (2). Muškarci i žene u dobi od 55 do 85 godina s genotipom ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 4$  imaju iste šanse razvitka AD, dok žene mlađe dobi imaju veći rizik (11). Nažalost ni jedan od navedenih definitivnih rizičnih čimbenika ne može se iskoristiti za prevenciju nastanka AD-a. U još uvijek upitne rizične čimbenike spadaju: spol, stupanj školskog obrazovanja i trauma glave. „Osobe nižeg stupnja edukacije ili zaposlenja imaju gotovo dva puta veću vjerojatnost obolijevanja od AD, te skoro tri puta ako su istovremeno i nižeg stupnja edukacije i nižeg stupnja zaposlenja“ (2). Predpostavlja se da oštećenje mikrocirkulacije uslijed udara ili čestih trauma glave dovodi do hematogenog ulaska beta-amiloida u mozak. Manje značajni rizični čimbenici su mutacije i polimorfizmi različitih vrsta receptora te smanjena koncentracija testosterona i povećana koncentracija homocisteina u plazmi (2). Mnogi prepoznati čimbenici vaskularnog rizika za ishemijsku bolest srca i/ili moždani udar su rizični faktori demencije te mnoge kronične bolesti poput dijabetesa, hipertenzije, hiperlipidemije, hiperkolesterolemije i kroničnog psihološkog stresa također povećavaju rizik od demencije (10). Hiperinzulinemija, koja se javlja kod dijabetesa tip 2, omogućava nakupljanje  $A\beta$  proteina, zato što se inzulin natječe s  $A\beta$  proteinima za enzim koji razgrađuje inzulin (IDE), time se sprječava uklanjanje  $A\beta$ -a iz mozga. Cerebrovaskularne promjene koje se pojave nakon preboljenja hemoragijskog i ishemijskog infarkta, te različite vaskulopatije i promjene u bijeloj tvari mozga također povećavaju rizik od razvoja demencije. Što se više povećava broj preboljelih infarkata time se povećava i rizik razvoja bolesti. Hipoperfuzija mozga može dovesti do prekomjernog izražaja CDK5-a koja je

bitna za stvaranje sinapsi. Ova kinaza također može biti uključena u abnormalnu fosforilaciju tau proteina, pridonoseći tako stvaranju NFT-a (3). Hipertenzija s pojavom u mlađoj dobi ima jako velik utjecaj u razvoju AD-a u odnosu na onu koja se javlja u kasnijoj dobi. Dokazano je da antihipertenzivna terapija pomaže u smanjenju rizika za razvoj demencije (12). Masna tkiva luče leptin (vrsta adipokina), koji ima blagotvoran učinak u područjima mozga koja su bitna za memoriju, uključujući CA1 regiju u hipokampusu. Razne prospektivne studije objasnile su da jako niska i jako visoka tjelesna težina dovodi do povećanog rizika od AD-a i kognitivnih oštećenja, što sugerira U-oblik odnosa težine i kognitivnih performansi (13). Pušenje duhana može imati dvojak učinak, određene studije su pokazale štetan a druge protektivan učinak. Pušenje može povećati stvaranje slobodnih radikala, što dovodi do visokog oksidativnog stresa te utječe na upalni imunološki sustav aktiviranjem fagocita, što povećava daljnje oksidacijsko oštećenje. No pušenje može imati i zaštitni učinak protiv AD-a, zato što nikotin povećava razine nikotinskih acetil-kolinjskih receptora, čime se uravnoteži gubitak ovih receptora i kasniji kolinergični deficit koji je zabilježeni kod AD-a (3).

Zaštitni faktori su dijeta, hormoni, fizička aktivnost i različite kognitivne vježbe. Najbolji tip prehrane je mediteranska prehrana – dijeta koju karakterizira veliki unos biljne hrane i ribe (s maslinovim uljem kao primarnim izvorom nezasićenih masti), umjereni unos vina i nizak unos crvenog mesa i peradi. U populacijskim istraživanjima ljudi koji su imali visoki unos vitamina E i C (oba antioksidansa) su pokazali manju vjerojatnost pada kognitivnih sposobnosti i imali su niži rizik razvoja AD-a. Dokazi iz in vitro studija pokazuju da vitamin E smanjuje opseg A $\beta$ -inducirane peroksidacije lipida i posljedične stanične smrti. Osim toga, karoteni i vitamin C štite od peroksidacije lipida. Tjelesna aktivnost mogla bi utjecati na kognitivne sposobnosti kroz više mehanizama. Aerobni treninzi povećavaju protok krvi u mozgu, ekstrakciju kisika, iskorištavanje glukoze i aktiviraju čimbenike rasta koji potiču strukturne promjene mozga, poput povećanja broja kapilara. U nekoliko studija naknadno je otkriveno da mlađi i stariji ljudi koji se bave kognitivno stimulirajućim aktivnostima, poput učenja, čitanja ili igranja igara, imaju manju vjerojatnost razvitka demencije u odnosu na pojedince koji se ne bave tim aktivnostima (3). U Alzheimerovoj bolesti smanjenje spolnih hormona, osobito estrogena, predstavlja kritični faktor rizika. To je zato što estrogen štiti živce i djeluje na kontrolu proliferacije stanica, smanjuje sadržaj  $\beta$  amiloidnog peptida u neuronima i štiti tijelo od neurotoksičnosti  $\beta$  peptida, tako što suzbija porast i taloženje  $\beta$ -amiloida. Uz ove učinke na metabolizam amiloida, estrogen poboljšava kognitivnu funkciju i odgađa nastanak demencije povećanjem kolinergične aktivnosti u mozgu, potičući aksonalno

povezivanje i nastajanje dendrita te usporavanje razvoja cerebralne arterioskleroze. Također je objavljeno da androgeni, poput testosterona, enantata, metil testosterona i epitestosterona, sprječavaju apoptozu neurona i tako štite živce. Budući da je djelovanje testosterona posebno izrazito u dijelovima mozga koji kontroliraju kogniciju i pamćenje, istražena je i veza između ovog hormona i kognitivne funkcije (7).

## 1.5. Genetička osnova

Alzheimerova demencija se obično klasificira prema dobi početka razvoja bolesti. Većina (> 95%) bolesnika koji razvijaju ovu bolest su starije dobi (> 65) što je tzv. AD kasnog početka, preostalih 1–5% bolesnika čini AD ranog početka koja se javlja obično u kasnim 40-im ili ranim 50-ima. Oba oblika AD-a su klinički nerazlučivi, međutim, AD kasnog početka je općenito teži i progresivniji oblik. Štoviše, oba tipa AD-a imaju različite genetske predispozicije (3).

### 1.5.1. AD ranog početka

Tri gena su ključna za patofiziologiju AD-a ranog početka: APP, PSEN1 i PSEN2 (geni za presenilin). Oni kodiraju proteine bitne za APP raspad i stvaranje A $\beta$  proteina. Mutacije ova tri gena smatraju se dijagnostičkim biomarkerima ove bolesti. Mutacije APP-a čine <0,1% slučajeva AD-a i uzrokuju narušavanje normalnih mjesta cijepanja sekretaze u APP-u što dovodi do nakupljanja dužeg proteinskog produkta. APP gen se nalazi na kromosomu 21, zbog čega je ovaj gen prisutan u tri primjerka kod osoba s trisomijom 21 (Down sindrom), gdje dodatna genska kopija dovodi do taloženja amiloida i česte pojave AD-a u ranom početku (9). Osim dominantnog oblika nasljeđa postoje i dvije recesivno nasljedne mutacije APP gena (uzrokuju bolest samo u homozigotnom stanju), te oblik bolesti uzrokovan duplikacijom APP lokusa. Trenutno su identificirane 182 različite mutacije PSEN1, dok je otkriveno samo 14 mutacija PSEN2. Većina mutacija PSEN1 i PSEN2 gena su jednostruke nukleotidne supstitucije, ali postoje oblici s delecijom i insercijom nukleotida. Presenilini su uključeni u proteolitičko cijepanje APP-a posredovano  $\gamma$ -sekretazom. Mutacije oba gena onemogućuju cijepanje te uzrokuju porast A $\beta$ 1–42:A $\beta$ 1–40 omjera. Ovaj porast može se dogoditi ili povećanjem nivoa A $\beta$ 1-42, što se očituje u plazmi ili smanjenjem razine A $\beta$ 1-40, što znači gubitak funkcije PSEN gena. Prema ovoj amiloidnoj hipotezi, neurodegenerativni

procesu u AD-u posljedica su neravnoteže između sinteze i razgradnje A $\beta$ , što sugerira da bi i drugi geni koji sudjeluju u tim procesima mogli također biti faktori rizika za ovu bolest (3).

### 1.5.2. AD kasnog početka

AD kasnog početka nema tipični mendelski način nasljeđivanja kao AD ranog početka. Najvjerojatnije je potaknut interakcijom genetskih i okolišnih čimbenika s tim da je u 70% slučajeva zaslužan genetski čimbenik (8). Apolipoprotein E je najčešći rizični gen za razvoj AD kasnog početka, nalazi se na kromosomu 19. zajedno s drugim genima poput apolipoproteina C1 i apolipoproteina C2. Proteinski proizvod ApoE, koji je uključen u transport lipida i metabolizam stanice, također je povezan s čišćenjem amiloida iz mozga. ApoE se u ljudima izražava kao jedan od tri uobičajena izoforma, koji su kodirani s tri različita alela, ApoE  $\epsilon$ 2, ApoE  $\epsilon$ 3 i ApoE  $\epsilon$ 4. Prisutnost jednog ApoE  $\epsilon$ 4 alela povezana je s 2-3 puta povećanim rizikom od AD-a, dok je prisutnost dvije kopije alela povezana s peterostrukim porastom rizika. Svaki naslijeđeni alel ApoE  $\epsilon$ 4 ubrzava ranije javljanje AD-a za 6–7 godina. Postojanje ApoE  $\epsilon$ 4 alela povećava rizik razvoja AD za čak 20-30% u odnosu na druge oblike alela (3). Veći rizik povezan s  $\epsilon$ 4 se javlja kod bijelaca i Japanaca, a relativno niži rizik kod Latinoamerikanaca i Afroamerikanaca. Unatoč snažnoj povezanosti između ApoE  $\epsilon$ 4 i AD, približno polovica osoba koje razviju AD kasnog početka nema kopiju alela  $\epsilon$ 4, a mnoge osobe koje su homozigotne za  $\epsilon$ 4 ne razviju AD čak i u starijoj dobi (9). Rođaci prvog stupnja imaju dvostruko veći očekivani rizik za razvoj ovog oblika bolesti u odnosu na daljnju rodbinu. AD kasnog početka se javlja češće kod jednojajčanih nego kod dvojajčanih blizanaca. U jednoj velikoj studiji koja je ispitala mogućnost nasljeđivanja demencije kod blizanaca pokazalo se da je postotak nasljeđivanja AD-a kasnog početka 58-79% (14). Nakon ApoE-a drugi najrizičniji gen za razvoj AD-a kasnog početka je gen za sortilinski receptor 1 (SORL1), nalazi se na kromosomu 11. SORL1 pripada skupini od pet transmembranskih receptora tipa 1 koji su jako izraženi u CNS-u. SORL1 potiče translokaciju i zadržavanje APP-a u staničnim dijelovima u kojima je aktivnost sekretaze jako niska, smanjujući na taj način proteolitički raspad što dovodi do prekomjerne ekspresije A $\beta$  (15). Pronađeni su još neki potencijalno rizični geni poput klasterina (CLU), gen za proteinsku skupinu klatrina povezani fosfatidilinozitolom (PICALM) i komplement receptor tipa 1 (CR1), ali njihova funkcija u razvoju bolesti nije još razjašnjena u potpunosti (16). Klasterin je lipoprotein koji se nalazi u amiloidnim plakovima. Ovaj protein se veže za topljivi dio A $\beta$  u likvoru, formirajući komplekse koji mogu prodrijeti krvno-moždanu barijeru. CR1 kodira protein koji

doprinosi odstranjenju A $\beta$  iz mozga dok je PICALM protein uključen u endocitozu posredovanu klatrinom, omogućavajući intracelularnu razmjenu proteina i lipida kao što su faktori rasta i neurotransmiteri(17).

## 1.6. Patofiziološka osnova

Specifično za AD je atrofija moždanog tiva i gubitak kolinergičnih neurona u mnogim regijama mozga, posebno u hipokampusu i frontalnom korteksu, što se smatra najvećim uzrokom kognitivnog deficita i gubitka kratkotrajne memorije. Dva su mikroskopska obilježja karakteristična za bolest, a to su izvanstanični amiloidni plakovi koji se sastoje od naslaga  $\beta$ -amiloidnog proteina (poznatih kao A $\beta$ ) i unutarstaničnih neurofibrilarnih čvorova, strukturiranih od abnormalno hiperfosforiliranog tau proteina. Izmijenjena struktura beta amiloidnog proteina iz njegovog prekursora (amiloidni proteinski prekursor, APP) ključna je u patogenezi AD-a (18). Amiloidni plakovi se prvenstveno razvijaju u izokorteksu, kasnije u subkortikalnim strukturama i u manjoj mjeri u entorinalnom korteksu i hipokampusu, dosta manje u odnosu na neurofibrilarne čvorove (8). Rana pojava amiloidnih naslaga predviđa razvoj AD-a, iako se simptomi javljaju kasnije kroz dugi niz godina. Amiloidne naslage sastoje se od nakupina A $\beta$ 40 ili A $\beta$ 42 ostatnog segmenta APP-a, nastalog djelovanjem specifičnih proteaza (sekretaza) (18). Oba proteina se vežu i tvore amiloidne plakove, ali A $\beta$ 42 pokazuje jaču tendenciju stvaranja zbog veće stope fibrilizacije i topljivosti nego A $\beta$ 40. Plakovi djeluju kao rezervoar amiloidnih oligomera koji se vremenom mogu izlučivati i uzrokovati daljnja oštećenja (8). APP je membranski protein građen od 770 aminokiselina koji se nalazi u mnogim stanicama, uključujući SŽS neurone. Formiranje A $\beta$  proteina uključuje cijepanje APP-a na dvije različite točke, unutarstaničnu i izvanstaničnu. Cijepanje  $\alpha$ -sekretazom oslobađa izvanstaničnu topljivu domenu APP-a dok cijepanje  $\beta$ - i  $\gamma$ -sekretazom odvaja unutarstaničnu intramembransku domenu.  $\gamma$ -sekretaza je veliki intramembranski kompleks građen od nekoliko proteina koji cijepa APP na različitim točkama transmembranske domene, stvarajući A $\beta$  fragmente različitih duljina (A $\beta$ 40 i A $\beta$ 42). Omjer topljivih A $\beta$  oligomera i plakova može biti niži u bolesnika s asimptomatskim AD-om nego u bolesnika s tipičnim AD-om, što podupire koncept da plakovi mogu djelovati kao zaštitni rezervoar. Mutacije gena presenilina (PSEN) rezultiraju pojačanom aktivnošću  $\gamma$ -sekretaze jer presenilinski proteini čine dio  $\gamma$ -sekretaznog kompleksa. Do sada navedene različite mutacije povećavaju omjer A $\beta$ 42:A $\beta$ 40, koji se može otkriti u plazmi i služi kao marker za obiteljski



oblik AD-a. Mutacije u drugom genu ApoE4 (lipidni transportni protein) koji odstranjuje višak A $\beta$  oligomera, također predisponiraju razvoju AD-a. I dalje je nejasno na koji način akumulacija A $\beta$  uzrokuje neurodegeneraciju i da li oštećenja stvaraju topljivi A $\beta$  monomeri i oligomeri ili amiloidni plakovi. No jasno je da stanice nakon nakupljanja umiru apoptozom ili započinje upalni proces aktivacijom mikroglia i astrocita, koji nadalje još više povećavaju aktivaciju kinaza (18). Topljivi A $\beta$  oligomeri doprinose patologiji razvoja bolesti uzrokujući sinaptičku disfunkciju, oštećenje dendritičkih krakova i uzrokuju apoptozu neurona. Klinička obilježja i težina AD-a su više povezani s NFT patologijom, dok  $\beta$ -amiloidna patologija doseže plato ranije u simptomatskoj fazi bolesti. Stvaranje neurofibrilarnih čvorova i naknadne neuronske disfunkcije i neurodegeneracije, posredovani razvojem upale, smatra se da su procesi nizvodnog toka stvaranja amiloida. Drugi glavni protein u patofiziologiji je tau protein iz kojeg su sastavljeni neurofibrilarni čvorići. Tau patologija obično započinje u alokorteksu medijalnog temporalnog režnja (entorinalni korteks i hipokampus) prije nego se proširi na asocijativni korteks. Primarna osjetna, motorna i vizualna područja uglavnom su pošteđena. Za razliku od mutacija u  $\beta$ -amiloidnim genima, postojanje tau mutacija, bez ikakvih drugih mutacija, ne uzrokuju AD (8). Njegova je uloga u neurodegeneraciji nejasna, iako se slične taupatije javljaju u drugim neurodegenerativnim stanjima. Tau je normalna sastavnica neurona, povezana s unutarstaničnim mikrotubulima koji služe za transport materijala duž živčanih aksona. U AD i drugim taupatijama, tau je prekomjerno fosforiliran djelovanjem različitih kinaza, kao što su glikogen sintetaza kinaza-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) i ciklin ovisna kinaza 5 (CDK5), te se odvaja od mikrotubula i odlaže unutarstanično kao upareni spiralni filamenti. Kad stanice umiru, ta se vlakna spajaju u izvanstanične neurofibrilarne čvorove. Tau fosforilacija se pojačava uz prisustvo A $\beta$  proteina. Takvi hiperfosforilirani tau proteini pogoduju stvaranju amiloidnih naslaga, dakle jedni na druge djeluju pozitivnom povratnom spregom (18). Iako je uloga amiloida i tau proteina jasna u patogenezi AD-a, nejasno je kako su njih dvije mehanički povezane. Brojni izvori dokaza upućuju na to da urođeni imunološki sustav igra kritičnu ulogu u patogenezi AD-a i da može pružiti tu vezu (8). Hoće li unutarstanično nakupljanje izravno štetiti stanicima, nije sigurno, ali je poznato da je oštećen brzi aksonski transport. Također za AD je karakterističan selektivni gubitak kolinergičnih neurona u bazalnim jezgrama frontalnog dijela mozga. Ti neuroni imaju važnu ulogu u pažnji, memoriji, kondicioniranju i sposobnosti korištenja naučenih odgovora (4) Aktivnost acetil kolin transferaze, količina acetilkolina, transport acetilkolinesteraze, te broj nikotinskih receptora u korteksu i hipokampusu su značajno smanjeni kod AD-a (18). Aktivnost acetilkolin transveraze smanjuje se između 80 i 90% u mozgu oboljelih od AD-a u

usporedbi s neoboljelima. Značajan kolinergični pad se javlja tek kasnije u naprednom stadiju bolesti. Kolinergična funkcija je smanjena u neokorteksu i hipokampusu ali je očuvana u talamusu, senzorno-motornim korteksima i malom mozgu (4). Razlog nastanka takvih promjena je degeneracija bazalne Meynertove jezgre i medijalne septalne jezgre. Obje jezgre su glavni izvori kolinergične inervacije korteksa i hipokampusu. U likvoru oboljelih od AD-a nađena su protutijela na kolinergične neurone i smanjena koncentracija kolina. Predpostavlja se da je smanjeni broj nikotinskih receptora u moždanom tkivu pokazatelj stupnja demencije (2). Opseg gubitka kolinergičnih neurona u AD-u je u korelaciji s težinom kognitivne disfunkcije i trajanjem bolesti, kao i s gustoćom patoloških lezija (senilnih plakova i neurofibrilarnih snopića). Poveznica između gubitka kolinergičnih neurona i nastanka A $\beta$  proteina nije poznata (4).

## 2. KLINIČKA SLIKA

Alzheimerovu bolest prvenstveno karakterizira poremećaj pamćenja, a daljnjim oštećenjem različitih neuroloških funkcija razvija se afazija, apraksija, agnozija, te primjetno smanjenje socijalne i profesionalne funkcije. Najznačajnija obilježja AD-a su povremeni gubitak memorije, teškoće u učenju novih informacija i pronalaženju riječi, gubitak vremenske i prostorne orijentacije, gubitak i zamjena stvari te narušena prosudba i planiranje. U prosjeku, osoba s AD-om živi 6 do 10 godina nakon dijagnoze, a bolest napreduje kroz nekoliko faza (19). Različita kliničko-patološka ispitivanja su dokazala prisutnost duge pretkliničke faze AD-a koja traje desetljeće ili dulje prije pojave kognitivnih simptoma. U većini slučajeva simptomi napreduju polako u vrlo ranim fazama tako da može proći nekoliko godina kognitivnog pada prije no što se pacijent obrati doktoru. Bolest započinje s blagom simptomatologijom poput problema s koncentracijom i kratkotrajnim pamćenjem, što se smatra blagim kognitivnim oštećenjem. Povremena disfunkcija kratkotrajne memorije se očituje ponavljanjem pitanja ili izjava, često pogrešnim biranjem predmeta i teškoćama u pamćenju imena poznatih ljudi (6). Sjögren je podijelio razvoj bolesti u 3 stadija. „U prvom stadiju, specifičan je gubitak epizodičkog deklarativnog pamćenja, naročito usvajanja novih sadržaja, što je praćeno i progresivnim propadanjem mogućnosti prisjećanja već usvojenih epizodičkih sadržaja” (2). Prvi znak bolesti je najčešće anomička disfazija tj. otežan pronalazak ispravnih riječi u razgovoru, zbog čega pacijenti često pokazuju logoreju. Suptilne

promjene ličnosti i ponašanja (npr. apatija, povlačenje, pasivnost i smanjena motivacija) su dosta zastupljene. Teškoće u ispravnom procjenjivanju i apstraktnom razmišljanju te nedostatak spontanosti i inicijative mogu također biti neki od početnih znakova razvoja bolesti. Postepeno se javljaju teškoće u izvršnim funkcijama kao što su planiranje i organizacijske vještine te također teškoće u prosuđivanju i rješavanju problema i složenijih zadataka (6). U manjeg broja pacijenata među prvim simptomima se javljaju afazija, prostorna i vremenska dezorijentacija, te agresivnost i iritabilnost kao posljedica gubitka kontrole i sposobnosti pamćenja (2). Prostorna dezorijentacija često uzrokuje probleme u vožnji, stoga osobe s čak blagim AD-om trebaju biti oprezne za vrijeme vožnje. Značajni depresivni simptomi i promjene raspoloženja su također vidljive u ranoj fazi AD-a dok se psihoza i anksioznost obično ne vide u ovoj fazi. Nesvjesnost bolesti (anozognozija) se opaža čak kod 50% pojedinaca s AD-om (6). U drugom stadiju razvoj bolesti je sve više progresivan i očituje se apraksijom, agnozijom i afazijom. Mnoge kognitivne funkcije poput govora i čitanja postaju sve teže izvedive, no u ovoj fazi je artikulacija još očuvana. Dezorijentacija postaje sve izraženija, može se javiti i u poznatim sredinama, „Prepoznavanje najbliže okoline i rodbine, te semantičko pamćenje postaju sve slabiji, dok pamćenje davnih događaja nije još u potpunosti izgubljeno“ (2). Sposobnost učenja novih motoričkih obrazaca (proceduralno pamćenje) je još uvijek očuvano. Novo naučeni materijal brzo se gubi ili ostaju samo fragmenti. Zbog daljnje progresije prostorne i vremenske dezorijentacije pogoršava se ekspresija agitacije i agresivnosti što često vodi ka razvitku depresije, anksioznosti i paranoje. U rjeđim slučajevima mogu se pojaviti halucinacije, znakovi rigidnosti (bez hiperkinezije), generalizirani epileptički napadaji i logoklonus. Pojedinci s umjerenim AD-om mogu pridonijeti zajednici radeći različite poslove dok osobe s teškim AD-om ne mogu funkcionirati samostalno u kući ili u zajednici. Pacijenti s umjerenim AD-om mogu nastaviti obavljati jednostavne kućanske poslove (često uz nadzor); međutim, nisu u mogućnosti raditi složenije zadatke (6). U zadnjem stadiju proceduralno pamćenje se počinje gubiti polako dok je deklarativno u potpunosti izgubljeno (2). Agitacija, verbalna ili fizička agresija, poremećaji ciklusa spavanje-budnost, tjeskoba i besciljne ili nemirne aktivnosti poput lutanja su uobičajene u ovoj fazi (6). S vremenom progresivni kognitivni poremećaji postaju sve teži, što dovodi do oštećenja u aktivnostima svakodnevnog života (ADL). Takvi pacijenti postaju sve više ovisni o tuđoj pomoći i zahtijevaju svakodnevnu skrb. Pred kraj same bolesti raste učestalost epileptičkih napadaja i prevladavaju simptomi poput paranoje, dizinhibicije i halucinacija. U konačnici bolest toliko napreduje da osoba postane relativno nepokretna s razvijenim kontrakturama, disfagijom, kaheksijom i nemogućnošću verbalnog izražavanja

(19). Jezik se svodi na jednostavne izraze ili čak pojedine riječi. Većina pacijenata leži u krevetu u ovoj fazi i umire od komplikacija, koje su najčešće uzrokovane infekcijama (6).

### 3. DIJAGNOSTIKA

Najbolji način za procjenu AD-a je i dalje klinička evaluacija, posebice klinički razgovor s pacijentom te kognitivni i fizikalni pregled. Neuropsihološki testovi omogućuju procjenu težine kognitivnog deficita s obzirom na starosnu dob. MMSE je najčešće korišten upitnik za brzu procjenu mentalnog statusa koji provjerava orijentaciju u vremenu i prostoru, pažnju, pamćenje, jezične i motorne sposobnosti. Ukupni rezultati se kreću od 0 do 30 bodova s tim da se orijentacija boduje 0-10, memorija 0-6, pažnja 0-5, i jezično-motorne sposobnosti 0-9. Mnogi drugi testovi poput NPI (Neuropsychiatric Inventory), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), BI (Barthel Indeks) se koriste kasnije za procjenu stadija bolesti. Proučavanje kognitivno-bihevioralne funkcije u ranim fazama neurodegenerativnih poremećaja omogućuje identifikaciju neuroanatomskih struktura pogođenih tim bolestima, a može pomoći i u diferencijalnoj dijagnozi različitih poremećaja koji u podlozi imaju demenciju. Krvni testovi se obavljaju rutinski kako bi se isključile druge bolesti koje mogu doprinijeti razvoju kognitivnih simptoma, te obično uključuju diferencijalnu krvnu sliku, ispitivanje bubrežne funkcije i rada štitnjače, te mjerenje razine vitamina B12 i B9. Ovisno o daljnjoj simptomatologiji i kliničkom razvitku bolesti radi potreba isključenja drugih upalnih, metaboličkih i infektivnih bolesti primjenjuju se specifični serološki testovi (npr. Anti-nuklearna, anti-neuronska, Lgi1 antitijela, sifilis i serologija HIV-a) (8).

Patofiziološki razvoj AB-a započinje dosta ranije u odnosu na pojavu simptoma te je moguće u ranim fazama razvoja bolesti zapaziti biomarkere ( $\beta$ -amiloid i tau protein) i putem magnetne rezonancije (MR) mjeriti stadij atrofije različitih dijelova mozga. Na osnovu toga razvili su se dijagnostički kriteriji koji omogućuju postavljanje dijagnoze jako rano. Najnoviji dijagnostički kriteriji NIA-AA (National Institute on Aging and the Alzheimer's Association) i IWG-2 (International Working Group) uključuju jednu ili više pretkliničkih asimptomatskih faza AD-a gdje su biomarkeri dokaz patologije AD-a. Iako konačna dijagnoza AD-a još uvijek zahtijeva patološku potvrdu, NIA-AA kriteriji omogućuju ranu dijagnostiku AB-a sa početnim pokazateljima demencije ili blagog kognitivnog oštećenja kao osnovnim

patološkim mehanizmima Alzheimerove bolesti s velikom, srednjom ili niskom vjerojatnošću razvoja bolesti te također prepoznaju atipične prezentacije AB-a (8).

## 3.1. Strukturno snimanje

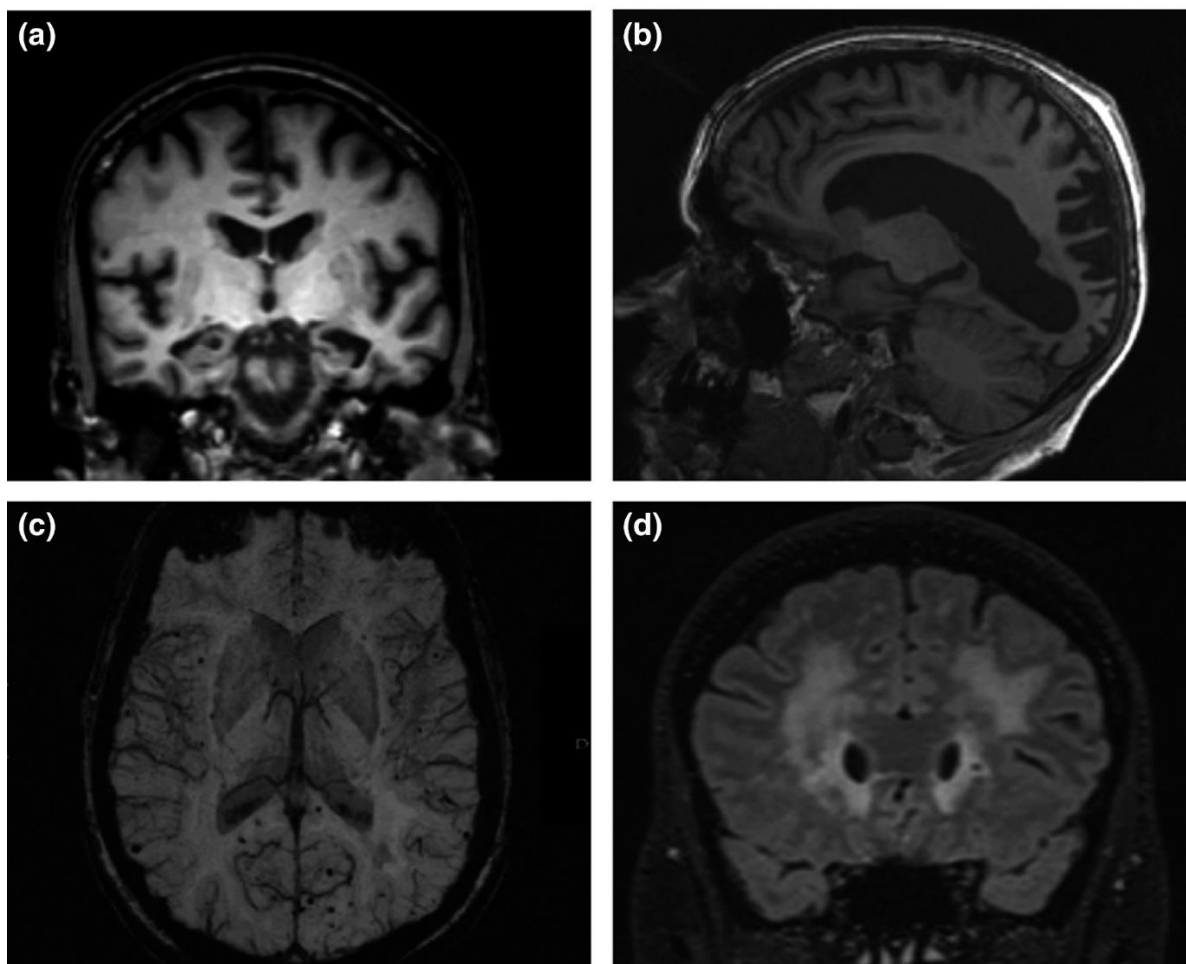
Strukturno snimanje poput kompjutorizirane tomografije (CT) ili magnetne rezonancije (MR) se preporučuje svim pacijentima kojima je dijagnosticiran kognitivni poremećaj kako bi se isključile strukturne abnormalnosti i pružile daljnje dijagnostičke informacije. Putem magnetne rezonancije mogu se isključiti druge neurodegenerativne bolesti te odrediti prisutnost i stupanj cerebrovaskularnih bolesti koje mogu oponašati, ili vrlo često supostojati s AD-om koji se procjenjuje (8).

### 3.1.1. Magnetna rezonancija

Slike magnetne rezonancije u AB-u kasnog početka prikazuju atrofiju medijalnog dijela temporalnog režnja, posebno u području hipokampusa i amigdale. U AB-u ranog početka atrofija mozga je više vidljiva posteriorno pogotovo u predjelu okcipitalnog režanja, stražnjeg cingulata i precuneusa. Atrofija u hipokampusu i entorinalnom korteksu povezana je s padom kognitivne funkcije i povećanim rizikom od AB-a. Nijedna od ovih strukturalnih promjena nije dovoljno specifična za AB jer se takve promjene mogu vidjeti i kod raznih drugih neurodegenerativnih poremećaja kao i kod normalnog starenja, no određeni biomarkeri zajedno sa strukturnim testovima pomažu u diferencijaciji bolesti. Prema različitim studijama postoje dokazi da pacijenti s blagim kognitivnim oštećenjem (MCI), koji se s vremenom pretvaraju u AB, pokazuju veću atrofiju hipokampusa i inferiorne i medijalne temporalne regije nego oni koji se ne razvijaju u AB. Također, razvoj atrofije u području corpusa callosa može pomoći u razlikovanju AB-a od frontotemporalne demencije, pri čemu je atrofija najznačajnija u posteriornoj regiji. Difuzijsko-tenzorsko snimanje (DTI) omogućava prepoznavanje smanjenja tkiva bijele tvari u nekoliko područja mozga kod oboljelih od AB i MCI te su takve promjene najbolje vidljive u ranom stadiju bolesti. Pretklinički oblik nasljednog tipa AB-a također pokazuje pojačanu degradaciju bijele tvari. ASL-MR je dijagnostička metoda koja se koristi za otkrivanje smanjenja moždanog protoka krvi u bolesnika s AB-om, te se putem ove metode mogu razlikovati MCI i AB i također predvidjeti napredovanje MCI-a do AB-a (20).

### 3.1.2. Funkcionalna MR

Funkcionalna MR (fMRI) pokazuje aktivnost živčanih stanica u pojedinim dijelovima mozga tijekom odmora ili za vrijeme obavljanja određenog zadatka. fMR u stanju mirovanja pruža veći broj podataka za bolesnike AB-a u odnosu na fMR za vrijeme obavljanja zadatka, te se upotrebljava za istraživanje deficita kognitivne povezanosti u AB-u i za raspoznavanje razlika između AB i MCI. Metoda koja mjeri promjene u protoku krvi temeljene na promjenama koncentracije deoksihemoglobina (BOLD-fMRI) se također koristi u dijagnostici AB-a. Nekoliko je studija pokazalo smanjeni BOLD signal u području medijalnog temporalnog režnja, parijetalnog režnja i hipokampalnih područja u osoba oboljelih od AB-a. S obzirom da BOLD signali ovise o nekoliko anatomskih, fizioloških i slikovnih parametara i mogu se interpretirati različito kod pojedinaca, njihova je upotreba ograničena u diferencijalnoj dijagnozi poremećaja koji uzrokuju demenciju. Razine BOLD-a također mogu biti korisne za procjenu učinka liječenja u farmakološkim fMRI studijama. Nekoliko istraživanja pokazalo je povećanu aktivaciju mozga u području hipokampusa tijekom obavljanja zadatka nakon primjene inhibitora acetilholinesteraze (AChEI) što predstavlja učinkovitost takve terapije (20).



Slika 1. MR slike pokazuju (a) atrofija hipokampusa u bolesnika s Alzheimerovom bolesti u koronalnoj ravnini na T1; (b) parijetookcipitalna atrofija u stražnjoj kortikalnoj atrofiji u sagitalnoj ravnini na T1; (c) mikrokrvarenja koja se najbolje vide na SWI ( karakteristična za cerebralnu amiloidnu angiopatiju); (d) opsežne periventrikularne i subkortikalne hiperintenzije bijele tvari prikazane na FLAIR-u na koronalnoj slici. Modificirano prema: (Lane, Hardy and Schott, 2018a)

## 3.2. BIOMARKERI

Biomarkeri su korisni za određivanje rizika razvoja bolesti, te također pomažu pri definiranju specifične dijagnoze. Kod autosomno dominantno nasljednih oblika bolesti mutacije spomenutih proteina su dostatni markeri bolesti, međutim u sporadičnim oblicima dodatni biomarkeri se mjere iz CSF-a, krvi i neuroloških strukturnih snimanja (20).

### 3.2.1. Biomarkeri u plazmi

Biomarkeri u plazmi su građeni od malih lipofilnih proteina koji zajedno s transporterima mogu prijeći BBB. Kod zdravih pojedinaca razina  $A\beta$  u mozgu odražava se koncentracijom  $A\beta$  u plazmi. U nasljednom obliku AB-a ukupne razine  $A\beta_{1-42}$  su povišene u plazmi. “U sporadičnom obliku AB-a korisnost plazmatskih  $A\beta$  biomarkera su dosta upitne zbog

varijabilnosti u vremenu uzimanja uzoraka tijekom ispitivanja te upotrebe različitih antitijela za otkrivanje A $\beta$ . „Povišene razine A $\beta$ 1-42 u plazmi predstavljaju faktor rizika za sporadični AB, dok smanjenje razine ili pad u omjeru A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 ukazuju na početak bolesti. Nekoliko drugih molekula, poput kolesterola, homocisteina ili proteina povezanih sa upalom, su ispitivane kao plazmatski biomarkeri no njihovi podatci nisu bili konzistentni u studijama“ (20).

### 3.2.2. Biomarkeri u CSF-u

Ispitivanje cerebrospinalne tekućine pomaže isključenju drugih rijetkih, reverzibilnih uzroka oštećenja kognitivnih funkcija. Mnogi biomarkeri u CSF-u se koriste kao prediktivni pokazatelji nastanka i razvoja bolesti, a najčešće korišteni biomarkeri su albumin, APOE, A $\beta$ , 24S-hidroksi-kolesterola, komponente komplimentata, retinol-binding protein, tioredoksin, transtiretin,  $\beta$ -2-mikroglobulin, itd. Zbog mogućnosti slobodnog transporta proteina između mozga i CSF-a, razine A $\beta$ 1-42, ukupni tau (t-tau) i p-tau (fosforilirani tau) u CSF-u se mogu koristiti kako bi se odredila preciznija dijagnoza AB-a u ranoj fazi bolesti. U MCI-u i AB-u razina A $\beta$ 1-42 u CSF-u se smanjuje najvjerojatnije zato što APOE  $\epsilon$ 4 i starija dob ubrzavaju taloženje A $\beta$ 1-42 u mozgu, dok se razine t-tau i p-tau povećavaju. Kombinirana procjena A $\beta$ 1-37, A $\beta$ 1-38, A $\beta$ 1-39, A $\beta$ 1-40 i A $\beta$ 1-42 povećava osjetljivost i specifičnost u predviđanju napredovanja bolesti od blagog kognitivnog deficita do AB-a (20).

### 3.3. PET i SPECT

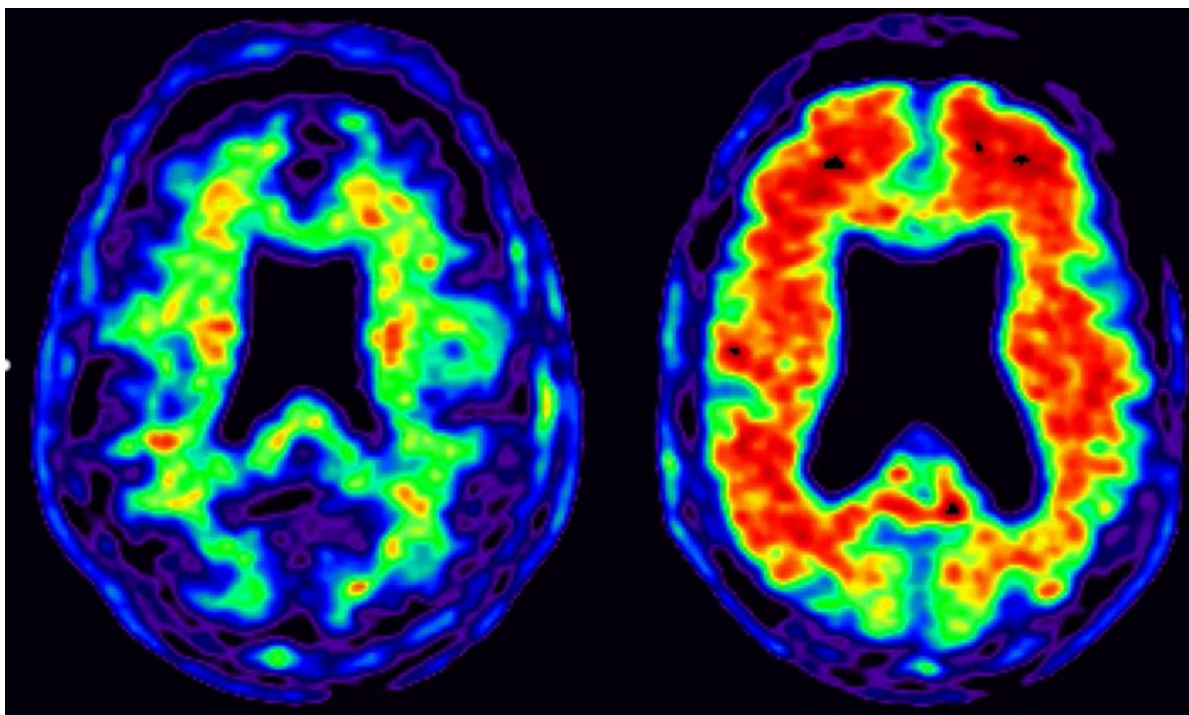
PET i SPECT metode su pokazale dobre dijagnostičke i prognostičke mogućnosti za sve oblike bolesti koje uključuju demenciju. Radioaktivni transporter vezan i za amiloidne plakove i za NFT-FDDNP se veže za proteinske agregate u limbičkim regijama, uključujući hipokampus i amigdalnu te pomaže u razlikovanju osoba s AD, MCI i one bez kognitivnih poremećaja. Prva specifična amiloidna sonda koja se nekad koristila je Pittsburgh-ov spoj B (PIB). PIB se selektivno vezao na kortikalne i strijatalne A $\beta$  plakove, što je predstavljalo pozitivnu povezanost s dijagnozom AB-a i obrnutu povezanost s razinama A $\beta$ 42 u CSF-u kod kliničkog oblika AB-a. PET snimanje amiloida se danas u klinici provodi s tri sredstva: florbetapir, flutemetamol i florbetaben. Oni vežu fibrilarni  $\beta$ -amiloid te se nakupljaju u  $\beta$ -amiloidnim plakovima u mozgu postmortalno. PET test izveden s 18-F-fluorodeoksiglukozom (FDG) pokazuje hipometabolizam u parijetotemporalnim



asocijacijskim područjima, stražnjem cingulatu i precuneusu što potvrđuje dijagnozu AB-a (8). Mjere FDG-PET snažno su povezane s kognitivnim deficitom i mogu predvidjeti progresiju od MCI-a do AB-a. Kombiniranjem analize podataka dobivenih FDG-PET-om i ASL-MR-om učinkovitije razlikujemo pacijente s AB-om i zdrave pojedince više nego s bilo kojom drugom tehnikom. Razvijene su molekularne sonde koje ukazuju na mikroglijalnu aktivnost u PET-u te se većina njih veže na translokatorski protein 18 kDa (TSPO) odnosno periferni benzodiazepinski receptor, koji predstavlja odraz neuroinflamatornih procesa (20).

SPECT metoda se zasniva na vezanju sonde za dopaminske transportere ili receptore i praćenju njihova kretanja i nakupljanja. Ovi ligandi diferenciraju AB od DLB s visokom osjetljivošću i specifičnošću. Druge sonde razvijene za snimanje SPECT-a, kao što su 123I-kinuklidinil-benzilat (123I-QNB), ciljaju muskarinske acetilkolinske (ACh) receptore i prikazuju integritet kolinergičnog sustava. AD bolesnici pokazuju smanjeno unošenje 123I-QNB u usporedbi s kontrolama, što ukazuje na smanjenu kolinergičnu funkciju. Sonde koje ciljaju vezikularne transportere ACh (123I-IBVM) i nikotinske ACh receptore (123I-5IA-85380) pokazuju slična smanjenja kolinergične aktivnosti u AB u odnosu na kontrole. Ove sonde mogu se koristiti za regulaciju napredovanja bolesti tijekom kliničkih ispitivanja simptomatskih lijekova koji ciljaju kolinergične neurone te ispituju razinu očuvanja neurona korištenjem različitih neuroprotektivnih sredstava (20).

Dijagnoza i prognostička točnost snimanja AD biomarkera ovisi o načinu mjerenja biomarkera kao i o vrsti samog biomarkera. Slikovni biomarkeri bilježe različite neurobiološke abnormalnosti te na taj način pružaju potporu u naporima usmjerenima na razvoj standardnih operativnih postupaka za AD biomarkere u dijagnostičkoj rutini i u kliničkim ispitivanjima.



Slika 2. Skeniranje amiloidnog PET-a florbetapirom kod zdrave kontrole (lijevo) i pacijenta oboljelog od Alzheimerove bolesti (desno). Tople boje ukazuju na veliku akumulaciju amiloida. Modificirano prema: (Lane, Hardy and Schott, 2018b)

Genetsko testiranje može se koristiti za identificiranje autosomno dominantnih uzroka AB-a kod osoba kod kojih postoji sumnja za takvo nasljeđivanje. Sve veća dostupnost genetskih testova za sekvencioniranje DNA omogućuje istodobno testiranje velikog broja gena uz razumne troškove. Trenutno se ne prakticira rutinsko testiranje genetskih faktora rizika (npr. ApoE status) u kliničkoj praksi(8).

## 4. TERAPIJA

Tretmani za modificiranje bolesti, tj. djelovanje na osnovni uzrok i progresiju bolesti još uvijek ne postoje kao opcionalno liječenje za bolesnike s Alzheimerovom demencijom. I dalje se optimalna terapija zasniva na ublažavanju simptoma i trebala bi biti prilagođena pojedinačnom pacijentu te ordinirana u skladu s napretkom bolesti. I pacijent i njegovatelj trebaju biti uključeni u odlučivanje, uz poduzimanje svih razumnih koraka kako bi se omogućilo sudjelovanje pacijenta, čak i kad spoznaja opada. Od velikog je značaja multidisciplinarni pristup koji uključuje doktore, medicinske sestre, socijalne usluge i usluge podrške od strane obitelji. Pružanje palijativne skrbi može biti posebno dragocjeno i idealno u krajnjem stadiju demencije (8).

## 4.1. Farmakološki pristup

Inhibitori acetil-kolinesteraze (AChEI) (donepezil, galantamin i rivastigmin) su prva linija simptomatskog liječenja, inhibirajući raspad acetilkolina u sinapsi i tako povećavajući njegovu količinu. Periferno nuspojave poput grčeva u nogama i probavnih smetnji su česte, ali obično se dobro podnose, pogotovo kada se lijekovi unose u malim dozama i polako titraju. AChEI trebaju izbjegavati ili koristiti s oprezom osobe s kardiovaskularnim teškoćama zbog rizika od bradiaritmija. AChEI su pokazale korisne učinke u blagom do umjerenom obliku AD-u. Nema dokaza da je jedan lijek u klasi učinkovitiji od drugog, a razlike u učestalosti doziranja, varijaciji doze, vremenu eskalacije i primjeni (oralno i transdermalno) pružaju mogućnosti koje se mogu prilagoditi pojedinim pacijentima (8).

Memantin je alternativna simptomatska terapija odobrena za liječenje umjerenog do teškog oblika AD-a. Memantin, antagonist receptora N-metil-d-aspartata niskog afiniteta, smanjuje ekscitacijsku neurotoksičnost L-glutamata. Nuspojave uključuju konstipaciju i glavobolju. Pokazano je da memantin ima manji klinički efekt u poboljšanju kognicije i funkcionalnog pada bolesnika s umjerenim do teškim AD-om, te također istraživanja potvrđuju njegov učinak u smanjenju vjerojatnosti razvitka agitacije. Sada postoje dokazi za kombiniranu terapiju AChEI i memantina i učinkovitosti u poboljšanju poremećaja ponašanja u pacijenata s umjerenim do teškim AD-om (8).

Istodobne psihijatrijske smetnje su česte i često ih je teško liječiti. Depresija i anksioznost često se primjećuju kod AD-a i imaju značajan utjecaj na kvalitetu života, teret njegovatelja i rizik od institucionalizacije. Postoji samo ograničen broj dokaza o koristi liječenja antidepressivima. Triciklički antidepressivi mogu pogoršati zbunjenost i treba ih izbjegavati. Postoje dokazi o koristima psihološkog liječenja u smanjenju depresije i, u manjoj mjeri, anksioznosti u bolesnika s demencijom (8).

Uznemirenost, agresija i psihoza mogu se razviti u kasnijoj fazi demencije. Atipični antipsihotici obično su povoljniji od tipičnih, ali učinak im je umjeren. Ozbiljne nuspojave antipsihotika su infekcije prsnog koša, moždani udar i smrt, stoga bi trebalo antipsihotike ograničiti na one pacijente s teškim psihozama. Najbolji učinak je dokazan kod risperidona u malim dozama, no stalnu upotrebu treba redovito pratiti (8).

## 4.2. Nefarmakološki pristup

Nefarmakološki pristupi su poželjni i uključuju različite vrste terapija poput kognitivne stimulacije, terapije reminiscencije, psihološke tretmane, kognitivno-bihevioralne terapije, psihosocijalne intervencije, fizičke vježbe, dramske i glazbene terapije, art terapije i individualiziranog pristupa i njege. Nefarmakološko liječenje pruža obećavajuće rezultate u poboljšanju bihevioralnih i kognitivnih funkcija. Prednosti nefarmakoloških terapija jesu nedostaci tipičnih nuspojava povezanih s lijekovima te ušteda troškova na lijekovima i poboljšana kvaliteta života. Ove terapije mogu poslužiti kao odgovarajući dodatak farmakološkim terapijama ili mogu ponuditi prikladnu alternativu za liječenje onih osoba koji ne ispunjavaju kriterije za farmakološku terapiju (21). Stuckey i Nobel proveli su sustavni pregled literature o utjecaju kreativnih umjetničkih terapija na osobe s AD-om. Njihov pregled obuhvatio je objavljenu literaturu iz Sjeverne Amerike i Europe. Otkrili su da umjetnički angažman ima pozitivan utjecaj na zdravlje, međutim, mnoge su studije imale ozbiljna ograničenja koja su spriječila daljnju generaliziranu primjenu terapija. Neka ograničenja uključuju: nedostatak standardizacije varijabli, neodgovarajuće uvjete provedbe istraživanja te nedostatak kvantitativnih i/ili statističkih mjera. Autori potvrđuju premisu da kreativni proces u terapiji može umanjiti stres, anksioznost i poremećaje raspoloženja, te donosi emocionalnu i duhovnu dimenziju izlječenju (22).

## 5. Uloga umjetnosti u liječenju Alzheimerove demencije

### 5.1. ART Terapija

AATA (The American Art Therapy Association) definira art terapiju kao „integrativnu profesiju koja se bavi mentalnim zdravljem i poboljšava živote pojedinaca, obitelji i zajednice kroz aktivni kreativni proces i psihoterapeutske odnose“ (21). Art terapija se koristi za poboljšanje kognitivnih i osjetilno-motornih funkcija, potiče razvoj samopoštovanja, samosvijesti i emocionalne stabilnosti, poboljšava socijalne vještine, umanjuje i rješava sukobe i negativne osjećaje. Kinestetske, senzorne, perceptivne i simboličke metode, koje koristi art terapija, su alternativni načini razumijevanja i ekspresije komunikacije koje nadilaze ograničenja jezičnih sposobnosti. Vizualno i simbolično izražavanje omogućava neverbalni prijenos iskustva, te individualni i socijalni napredak (21). Različiti autori imaju različitu percepciju umjetnosti kao terapije, jedni su usredotočeni na terapeutsku djelotvornost, a drugi na sami kreativni proces, dok određeni autori smatraju da art terapija pruža holistički pristup liječenja. Smatra se da se terapeutski učinak odnosi na postupak stvaranja umjetnosti, kao i na interakciju koja uključuje odnos terapeut-pacijent. Postojeći teorijski modeli mogu se usredotočiti na proces i kontekst stvaranja umjetnosti ili na uporabu umjetnosti kao analitičkog i projektivnog alata (23).

Qiu-Yue Wang i Dong-Mei Li su autori rada objavljenog 2016. godine u kojem su opisali teoriju i oblike art terapije (24). Na osnovu njihove teorije podjela moždanih hemisfera na „logičnu i umjetničku“ stranu, odnosno na lijevu stranu mozga koja upravlja logikom, jezikom, pisanjem i razumijevanjem, i desnu stranu koja upravlja crtanjem, glazbom, emocijama, kreativnošću, omogućava obradu osjetilnih ili emocionalnih informacija na desnoj strani mozga, gdje se prvo stvara kreativna slika, zatim se informacije obrađuju i prenose lijevoj strani mozga kako bi se stvorilo verbalizirano mišljenje i pamćenje. Bolesnici s demencijom imaju oslabljene jezične sposobnosti i nisu u stanju verbalizirati mišljenje kako bi izrazili svoje osjećaje, ali zadržavaju osnovne vizualne i motorne vještine koje im omogućavaju izražavanje emocija pomoću linija, oblika i boja u kreativnim aktivnostima. Kako bolest napreduje, sposobnosti svakodnevnog života i spoznaje pacijenata postupno opadaju, a postojeće jezične vještine onemogućavaju tim pacijentima da odagnaju negativne emocije, ostavljajući ih sklonim bihevioralnim i psihološkim simptomima, poput

anksioznosti, depresije, što sve vodi ka smanjenju kvalitete života (24). Art terapija pruža pacijentima neverbalni način izražavanja te im pomaže u rješavanju negativnih emocija i ublažavanju bihevioralnih i psiholoških simptoma, poboljšavajući tako kvalitetu života (23). Pored toga, stvaranje umjetničkih djela potiče aktivnost temporalnog režnja, koji regulira prepoznavanje predmeta i jezičnu ekspresiju, i parijetalnog režnja, koji opaža prostorni položaj predmeta i kontrolira fine motorne funkcije ruku (24). Art terapija pruža učinkovit način poboljšanja jezičnih sposobnosti i finih pokreta ruku, pri čemu interakcija ruku i mozga pomaže u održavanju i razvoju motornih sposobnosti i koordinacije te poboljšava percepciju boje, oblika, prostora i proporcije (23).

U počecima razvoja art terapija se najviše fokusirala na jednostavne umjetničke aktivnosti poput crtanja grafita, slikanja, izrade kolaža i bojanja, putem kojih su pacijenti izražavali svoje osjećaje i dijelili priče kroz umjetnička djela, te su na taj način ublažavali stres i poboljšavali fizičko i mentalno stanje tijekom liječenja. Oblik primjene umjetnosti u art terapiji kontinuirano se mijenja i razvija. Umjetničko vrednovanje izražajnosti pacijenata i promoviranje njihova učinka kroz muzeje i umjetničke galerije nova je mjera umjetničke intervencije razvijena u prošlom desetljeću, a primarno uključuje slikanje klasičnih umjetničkih djela i stvaranje umjetnosti na osnovu sjećanja kako bi se poboljšalo raspoloženje, samopoštovanje pacijenata i smanjio teret njegovatelja (24).

Na temelju kreativne forme umjetnička terapija može se podijeliti u dva oblika: strukturni i nestrukturni. U strukturnoj art terapiji terapeut određuje temu i umjetnička sredstva, dok pacijenti stvaraju, koristeći dostupne alate prema zadanoj temi; ova metoda, u kojoj je lakše upravljati i regulirati proces terapije, dobra je za pacijente koji se prvi put susreću s art terapijom i one s teškim oblikom demencije. U nestrukturnoj art terapiji pacijenti sami biraju teme i umjetničke alate za spontano stvaranje, što jača osjećaj samokontrole kod pacijenata pri odabiru slikarskih materijala različitih boja i oblika, te potiče kreativnost.

Art terapija ima oblik otvorene forme, tj. prilagodljiva je svakom pacijentu i aktivnosti se određuju na temelju stupnja demencije, osobnih preferencija i kulturološke pozadine pacijenata (24). U procesu provedbe terapije potrebno je obratiti pažnju na sljedeće aspekte:

- pacijentima se treba pažljivo posvetiti kako bi im se pružile mogućnosti za stimulaciju kognitivnih funkcija pomoću različitih umjetničkih oblika

- potrebno je konstantno pratiti promjene u pažnji i raspoloženju pacijenata, kao i njihovo tumačenje umjetničkih djela i interakciju s drugima
- umjetnički alati trebaju biti u skladu s karakteristikama pojedinih pacijenata; na primjer za starije pacijente je primjerenije koristiti umjetničke alate koji su izrađeni od mekih materijala koji su lagani i jednostavni za upotrebu, te na taj način mogu poboljšati fleksibilnost koordinacije prstiju i ruku
- kvaliteta umjetničkih djela je manje bitna u odnosu na značaj djela
- u aktivnostima terapeut treba podijeliti osjećaje i raspoloženje s pacijentima

### 5.1.1. Kognitivne funkcije

Art terapija pomaže poboljšati kognitivne funkcije poput verbalnih vještina, pažnje, orijentacije, ali ima različite ishode u ukupnom kognitivnom poboljšanju. Art terapija uključuje senzornu i intelektualnu stimulaciju, a ona se smatra važnom u smislu interesa, kompetencije i angažiranosti sudionika. U umjetničkim aktivnostima potrebno je uključiti više elemenata radi sveobuhvatnog poboljšanja kognitivnih sposobnosti. Umjetnička terapija ima mjerljive subjektivne koristi u olakšavanju svakodnevnog funkcioniranja kroz poboljšanje memorije (21). Postoje novi dokazi o učincima kognitivne stimulacije kroz art terapiju te potencijalnim učincima na neuronske procese kod kognitivnih oštećenja, kao što su blaga kognitivna oštećenja i rani oblik Alzheimerove bolesti. Nedavna studija, koja je istraživala učinke vizualne umjetnosti na pojedine strukture mozga kod bolesnika s Alzheimerovom demencijom, izvijestila je da je stvaranje vizualne umjetnosti poboljšalo interakciju između pojedinih regija moždane kore i da su ta poboljšanja povezana s povećanom psihološkom otpornošću na daljnju progresiju bolesti (25). I dalje treba razjasniti neurološku osnovu kreativnosti i njezinu ulogu u demenciji, kako u smislu kreativnog iskustva pacijenata, tako i učinka kreativne aktivnosti na mozak. Oštećenje mozga može se odražavati kroz oslabljenu umjetničku sposobnost, što je često slučaj s demencijom u Alzheimerovoj bolesti, međutim, neki bolesnici pokazuju upravo suprotno, poboljšanje ili novootkrice umjetničkih talenata. To je češće slučaj u drugim oblicima demencije poput fronto-temporalne demencije, relativno rijetkom obliku demencije, gdje je dorzolateralni frontalni korteks pošteđen, što rezultira očuvanim vizualnim vještinama (26). Još uvijek nedostaju ciljani alati za procjenu, a neki postojeći rezultati uključuju uporabu izrazito subjektivnih komponenti. U budućnosti se moraju razviti alati i metode veće osjetljivosti, a za ocjenu učinkovitosti art terapije treba koristiti više metoda evaluacije, uključujući subjektivne i objektivne metode (24).

U studiji provedenoj s malim brojem pacijenata s blagim do umjereno razvijenim oblikom demencije željeli su razviti teorijsko razumijevanje utjecaja art terapije. Također su razmotrili kako programi u sklopu umjetničke terapije, koji uključuju procese gledanja i stvaranja umjetnosti u društvenom okruženju unutar umjetničke galerije, mogu utjecati na ljude s demencijom i njihove njegovatelje (27). Određene su četiri komponente kao ključni čimbenici u stvaranju pozitivnih emocionalnih i socijalnih promjena kod sudionika:

- intelektualna stimulacija
- promjena mjesta ili okruženja (izvan dnevnih aktivnosti ili povezanosti s bolešću)
- društveni odnosi i interakcije (uključujući vršnjačku podršku)
- promjene percepcije (omogućene zajedničkim iskustvom pozitivnog utjecaja i socijalne uključenosti povezane s intervencijskim procesima)

### 5.1.2. Psihološki simptomi

S obzirom da većina pacijenata s demencijom kroz progresiju bolesti razvija nemir, ljutnju, depresiju, tjeskobu, tugu i druge psihološke simptome, neki istraživači vjeruju da upravo disfunkcija desne moždane hemisfere može dovesti do emocionalnog dizbalansa kod pacijenata te primjenom umjetničke aktivnosti mogu se regulirati takva raspoloženja. U umjetničkim aktivnostima negativne emocije pacijenata znatno se smanjuju kada pacijenti imaju povećan interes i dobiju određen osjećaj ostvarenja dovršenjem umjetničkih djela. Nadalje, sloboda stvaranja jača osjećaj samokontrole kod pacijenata, zadovoljava njihovu potrebu samopoštovanja i pomaže smanjiti učestalost negativnih psiholoških simptoma, te tako poboljšava kvalitetu života (24).

### 5.1.3. Komunikacija i socijalne vještine

Tijekom terapije terapeuti su u stanju razumjeti misaoni tok pacijenata i poticati komunikaciju među pacijentima. Pacijenti se mogu izraziti kroz interakcije s terapeutima i drugim pacijentima u grupnim umjetničkim aktivnostima i tako formirati odlične socijalne odnose te smanjiti osjećaj izoliranosti. Utvrđeno je da čak i pacijenti s težim stupnjem demencije mogu stvoriti osjećaj pripadnosti grupi i poboljšati svoje socijalne vještine jer su više fokusirani na govor tijela. Pored toga, pacijenti pokazuju aktivniju verbalizaciju ako su im likovne teme poznate, jer aktiviraju sjećanja pacijenata iz prošlosti i pobuđuju njihovo



zanimanje za umjetničke aktivnosti te na taj način potiču njihovo izražavanje i socijalne vještine (24).

Trenutno ne postoje smjernice za predviđanje napredovanja demencije, a terapeutima je vrlo teško uočiti suptilne promjene u pacijenata, često zbog toga što pacijenti imaju smanjenu sposobnost komunikacije i teškoće u opisivanju svojih potreba. Nekad se promjene stanja pacijenata mogu razumjeti ispitivanjem promjena u njihovom stilu slikanja; na primjer nagla promjena umjetničkog stila može značiti daljnje napredovanje semantičke demencije. Umjetničko djelo pacijenata može imati kaotične crte, smanjenu preciznost i povećanu prostornu asimetriju što bi terapeutima dalo naznaku da se radi o progresiji demencije.

Prednost art terapije je u tome što primjena nije povezana s težinom demencije i primjenjiva je na sve faze bolesti, ona pomaže terapeutima da razumiju status pacijenta kroz sadržaj, boju i liniju slike, na osnovu čega se definira daljnja skrb. Nedostaci art terapije se očituju kod pacijenata koji nemaju nikakvu umjetničku pozadinu te moraju učiti osnovne umjetničkih vještina od početka terapije te kasnije tek napreduju na kompliciranije zadatke kojima se postiže terapijski učinak. Također, art terapija zahtijeva da pacijenti imaju normalnu funkciju ruku i sposobnost ispunjavanja jednostavnih zadataka. Najveći problem su nedefinirane smjernice učestalosti i trajanja terapije te nepostojanost dovoljno osjetljivih testova za mjerenje pokazatelja napretka terapije (24). Općenito, s obzirom na prirodu intervencija klasificiranih kao art terapija, u istraživačkim studijama trebali bi se dati detaljniji opisi intervencija (to može biti teško postići tamo gdje se ne koristi standardizirani propisani protokol) i razmotriti načine praćenja pridržavanja terapeuta u samim intervencijama (23). ADI (Alzheimer's Disease International) zagovara financiranje istraživanja učinkovitosti farmakoloških i nefarmakoloških intervencija, posebno u ranoj fazi demencije, s tim da najčešće manje sredstava se usmjerava prema nefarmakološkim terapijama, zbog čega nema dovoljno istraživačkih radova ove tematike. Intervencije se najčešće kategoriziraju na one usmjerene ka modificiranju procesa bolesti tj. djelovanje na uzrok bolesti i na one koje djeluju na simptome bolesti. Art terapija spada u posljednju kategoriju, te zbog toga nije toliko često primjenjivana niti dovoljno istražena (21).

## 5.2. Glazbena terapija

Glazbena terapija, po definiciji WFMT (World Federation of Music Therapy) „upotreba je glazbe i/ili njezinih elemenata (zvuk, ritam, melodija i harmonija) uz pomoć kvalificiranog glazbenog terapeuta, s pojedincem ili grupom, u cilju olakšavanja i promicanja komunikacije, učenja, mobilizacije, izražavanja, organizacije i drugih relevantnih terapijskih ciljeva kako bi se zadovoljile fizičke, emocionalne, mentalne, socijalne i kognitivne potrebe“ (28).

Iako je glazbena terapija posljednjih godina stekla popularnost kao učinkovit alat za regulaciju raznih zdravstvenih potreba, kao što su kontrola boli, poremećaji ponašanja i fizička rehabilitacija, ova nefarmakološka terapija ima drevne korijene koji datiraju još iz 6. stoljeća AC. Postoje hijeroglifski dokazi koji upućuju na to da su Egipćani liječili razne bolesti poput bolova, depresije i poremećaja spavanja uz melodične himne. Platon je u drevno grčko doba glazbenu terapiju nazvao oblikom „mentalne higijene“ kao „liječak za dušu“. 20. stoljeće otkrilo je nove spoznaje fizioloških učinaka koje glazba može proizvesti na krvni tlak i srčani ritam (29). Iako se ne zna točno koji fiziološki mehanizmi su odgovorni za učinkovitost glazbe u terapiji Alzheimerove bolesti, primijećena su poboljšanja u bihevioralnim, kognitivnim i fizičkim aktivnostima pacijenata tijekom terapijskih sesija i u istraživačkim studijama. Glazbena terapija može smanjiti upotrebu anksiolitika i hipnotika te pomoći u ukupnim rehabilitacijskim ciljevima. Stupanj poboljšanja nakon glazbene intervencije najviše ovisi o kvalifikaciji glazbenog terapeuta i njegove mogućnosti da iskoristiti različite elemente unutar glazbe u poboljšanju bolesnikovog kognitivnog i bihevioralnog statusa (30).

Glazbena terapija obuhvaća dvije temeljne metode, aktivnu i receptivnu. Aktivna glazbena terapija zahtijeva fizički angažman pacijenta, poput korištenja različitih predmeta koje proizvode zvuk, pjevanja, plesanja ili sviranja instrumenta (29). Receptivna glazbena terapija se smatra „kontroliranom metodom slušanja glazbe“ i provodi se na način koji se sastoji od slušanja posebno odabranih pjesama ili uživo svirane glazbe za pacijenta, s tim da se izbor pjesama temelji na specifično odabranim elementima svojstvenima za svakog pacijenta (30).

I aktivna i receptivna glazbena terapija mogu se koristiti za specifične AD simptome, kao što su gubitak pamćenja, jezični deficit, depresija, anksioznost i/ili uznemirenost, te stupanj simptomatskog poboljšanja prvenstveno ovisi o tome koja se metoda koristi. Terapeuti mogu koristiti metode pojedinačno ili ih kombinirati, ovisno o željenom ishodu.

### 5.2.1. Aktivna glazbena terapija

Aktivna glazbena terapija pruža mogućnosti neverbalnog izražavanja, što dosta olakšava izražavanje pacijentima s obzirom da su verbalne vještine često inhibirane u ranom procesu bolesti, za razliku od slušnih i motornih funkcija koje su održane te omogućuju lako prepoznavanje glazbe i praćenje ritma. Ova metoda, posebno ako se provodi unutar grupe, zahtjeva strpljenje, kreativnost i komunikaciju, što ublažava osjećaj izoliranosti i poboljšava samopouzdanje. Nadalje, ova metoda je osobito korisna za pacijente koji pate od jezičnog deficita. Pjevanje pomaže nadoknađivanju gubitka govora nakon početka afazije, održavanju artikulacije i regulaciji kontrole disanja. Ova vrsta glazbene terapije jako potiče svrhovito vježbanje dijelova tijela kroz određene aktivnosti. Vježbe temeljene na ritmu određuju psihomotilnost (tjelesni pokreti regulirani mentalnim procesima), omogućuju pacijentima održati izvedivu razinu mobilnosti i koordinacije, a sviranje instrumenata pomaže u poboljšanje fine i grube motoričke sposobnosti (29).

### 5.2.2. Receptivna glazbena terapija

Receptivna glazbena terapija, općenito se smatra pasivnijom metodom i obuhvaća tri različite tehnike: analitičku, reminiscentnu i relaksirajuću. Analitička receptivna glazbena terapija je oblik psihoterapije u kojoj terapeut koristi glazbu kao sredstvo za procjenu stanja pacijenta prije i nakon pažljivog slušanja odabrane pjesme s namjerom poticanja izražavanja i razvoja misaonog toka u pacijenata. Reminiscentna receptivna glazbena terapija uključuje sviranje značajnih i poznatih pjesama jedinstvenih za svakog pacijenta; ima za cilj poboljšati kratkoročnu i dugoročnu memoriju, evocirati zaboravljena sjećanja i ojačati samopouzdanje i na taj način olakšati socijalne interakcije. Cilj relaksirajuće receptivne glazbene terapije je opuštanje pacijenata u smirujućem okolišu sa svrhom prevladavanja uznemirujućih simptoma, poput boli, depresije i anksioznosti. Najčešće se ostvaruje upotrebom „U“ tehnike, koju čine „glazbeni nizovi od 20 do 30 minuta, podijeljeni u nekoliko faza“, što vodi pacijenta postepeno prema stanju opuštenosti (29).

Prilagodljivost pacijenata je jako bitna za njihovo maksimalno uključivanje i sudjelovanje u terapiji. Odabrane glazbene tehnike prilagođene su razini pacijentovih sposobnosti i ovise o stupnju njihovih bihevioralnih i kognitivnih poremećaja. Zbog bliskih veza između personalizirane glazbe i subjektivne povijesti pojedinaca, upotreba poznatih pjesama u

aktivnim i receptivnim terapijama, često aktivira zaboravljena sjećanja i dopušta im da se privremeno vrte u svjesni dio uma (29). Da bi uspješno odredili poznatu glazbu, glazbeni terapeuti provode temeljitu procjenu pacijenta, slijedeći standardiziranu kliničku praksu: istražuju kulturnu pozadinu, socioekonomski status, vjeroispovijest, rasnu i etničku pripadnost, jezik i bližu obitelj. Prema AMTA-e (American Music Therapy Association) glazbeni terapeut je u stanju formirati individualizirani program glazbene terapije koja je osobno relevantna za svakog pacijenta. Stvaranjem osobne glazbe, koja je odraz osobnih iskustava i/ili emocionalnih veza, stimuliraju se neuronske mreže u dijelovima mozga koja su povezana sa sjećanjima. Na temelju ovog znanstvenog razumijevanja, istraživači su stvorili koncept osobnog popisa za reprodukciju, omogućujući Alzheimerovim pacijentima trenutni pristup osobnoj glazbi pomoću jednostavnog digitalnog audio playera, kao što je iPod shuffle ili MP3 uređaj. Individualizirana glazbena terapija pruža najbolje rezultate za pacijenta. Slušanje glazbe može djelovati više kao tehnika opuštanja i na taj način dugoročno utjecati na pacijenta, dok aktivna glazbena terapija može utjecati na sudionike socijalnom interakcijom i pružiti akutna poboljšanja (31).

### 5.2.3. Gubitak pamćenja

Gubitak pamćenja jedan je od najznačajnijih simptoma AD-a, postepeno kradući osobine identiteta, prepoznavanje najmilijih i najdragocjenija životna iskustva. Srećom, emocionalno proživljena sjećanja bolje su kodirana i upamćena nego ona koja imaju malu afektivnu povezanost, što omogućava pacijentima lakše prisjećanje sentimentalnih događaja ojačanih stimulacijom osobno poznate glazbe. Privremeno sjećanje na tako značajna autobiografska sjećanja može pomoći pokretanju preostalih kognitivnih sposobnosti pacijenata, te potencijalno vodi do oživljavanja verbalnog izražaja (28).

### 5.2.4. Poremećaji govora i komunikacije

Jezični se deficit često razvija kao rezultat pogoršanja neurološke sposobnosti, što može dovesti do nesposobnosti generacije spontanog govora, teškoća u imenovanju i prepreka u razumijevanju. Često se u komunikaciji može vidjeti korištenje praznog govora, dvosmislenih riječi i beskorisnog ponavljanja. Kako bolest napreduje, pacijenti s AD-om pokušavaju manje verbalno komunicirati, što ukazuje na potrebu za terapijskim intervencijama koje se bave tim manifestacijama. Pjevanjem se potiču jezični centri u mozgu, što poboljšava verbalnu fluentnost, artikulaciju i formiranje govora (28).

## 5.2.5. Depresija i anksioznost

Depresija i anksioznost postaju vidljivi na pacijentu kad pokazuje znakove nezainteresiranosti i apatije prema socijalnoj interakciji i/ili prethodno uživanim aktivnostima. Kako se svaka manifestacija AD-a progresivno pogoršava, pacijentov identitet se ruši, što dovodi do osjećaja depresije i tjeskobe. Dakle, intervencije koje pomažu očuvanju identiteta mogu smanjiti razvoj depresivnih i anksioznih simptoma. Kako bi se procijenila učinkovitost terapijske glazbene intervencije u smanjenju depresije i anksioznosti, Guetin i suradnici proveli su studiju koristeći receptivnu glazbenu terapiju, u kojoj je eksperimentalna skupina sudjelovala na tjednim sesijama glazbene terapije vođene „U“ tehnikom, dok je kontrolna skupina sudjelovala u terapiji čitanja, provedena u istim uvjetima. Eksperimentalna skupina pokazala je značajno poboljšanje u smanjenju anksioznog i depresivnog ponašanja, što je trajalo do osam tjedana nakon prestanka liječenja, potvrđujući kratkotrajni učinak glazbene terapije na ublažavanje anksioznosti i depresije (30).

## 5.2.6. Agitacija

Uznemireno ponašanje posebno je problematična manifestacija bolesti koja se javlja kod otprilike 90% bolesnika s AD-om. Agitacija kod pacijenata s AD-om može se pokazati na agresivan ili neagresivan način, bilo fizički ili verbalno (32). Incidencija agitacije ima tendenciju da povremeno fluktuiraju tijekom bolesti, dok težina simptoma ostaje prilično dosljedna tijekom vremena. Često se javlja istodobno s nezadovoljenim osobnim potrebama, periodima od premale ili prekomjerne stimulacije ili interakcije s preprekama u komunikaciji, uzrujanost se gleda kao izraz „očaja, frustracije, dosade ili usamljenosti“ (31). Glazbena terapija može smanjiti takva ponašanja preusmjerenjem njihove pažnje, stvarajući manje strašljivo okruženje i pružajući mogućnost samoizražavanja (31).

## 5.2.7. Utjecaj glazbe na mozak

Korištenjem medicinske dijagnostičke tehnologije dokazan je utjecaj glazbe na aktivaciju regija povezanih s emocijama, nagradom i donošenjem odluka. Ventralni medijalni prefrontalni korteks i orbitofrontalni korteks su uključeni u emocionalnu regulaciju i donošenje odluka te usko surađuju s limbičkim sustavom u integraciji emocionalnih i osjetljivih informacija. Kako bolest dovodi do smrti moždanih stanica, ta su područja neka od posljednjih na koje bolest ima učinka, dopuštajući tako stimulativna svojstva glazbe da dobro

utječu na bolesnike s AD-om u završnoj fazi bolesti. Peck i suradnici su postavili hipotezu o tri temeljna mehanizma odgovorna za učinkovitost glazbene terapije, a to su dopamin, autonomni živčani sustav i neurološka povezanost. Dok svaki mehanizam djelovanja neovisno igra ulogu u neurokognitivnim odgovorima na glazbu, međusobno su usko isprepletene (28). Dopamin, neurotransmitter bitan za regulaciju motivacije, odgovoran je za učenje, poboljšanje memorije i sudjeluje u raznim aspektima sustava nagrađivanja, poput stjecanja i iščekivanja. Dopaminski manjak je štetni nusprodukt AD-a zbog smanjene dostupnosti dopamina u limbičkim strukturama i smanjenog vezanja za receptora. Regije u mozgu pod utjecajem dopaminergičkih putova, kao što su hipotalamus i amigdala, pokazali su najveću aktivnost u glazbenoj terapiji, što dovodi do hipoteze da se glazba može koristiti za poticanje i jačanje dopaminergičkih puteva te na taj način može međusobno povezati moždane strukture koje su obično kompromitirane kod osoba s AD. Ako se dokaže znanstvena učinkovitost glazbene terapije, tada se ona može upotrijebiti za specifično ciljanje dopaminskih područja, u konačnici poboljšavajući motivacijski nagon bolesnika s AD-om. Emotivno utjecajna glazba aktivira autonomni živčani sustav, koji inducira fiziološke promjene kroz simpatičku i parasimpatičku aktivnost. Simpatički živčani sustav, reagira na glasniju, bržu glazbu, povećavajući autonomne funkcije, poput krvnog tlaka, srčane frekvencije i disanja, dok sporija, opuštajuća glazba aktivira parasimpatički živčani sustav, posljedično usporavajući ove fiziološke odgovore. U slučaju AD-a, kod uznemirenih pacijenata terapijski djeluje opuštajuća glazba, drastično smanjujući agitirano ponašanje, što se pripisuje aktivaciji parasimpatičkog živčanog sustava. Postoji opsežna povezanost neurona u čitavom mozgu, poput DMN-a (default mode network), koja su aktivna za vrijeme odmora kada su pojedinci budni i oprezni, ali ne sudjeluje aktivno u zadacima koji zahtijevaju fokus i koncentraciju. Mnogi od procesa pod utjecajem DMN-a, kao što su introspekcija i autobiografsko sjećanje, slabe s napredovanjem AD-a. Istraživanja pokazuju da štetni učinci AD-a uzrokuju atrofiju DMN-a, što dovodi do poremećaja u kognitivnom funkcioniranju kao što su pamćenje i prisjećanje. Srećom, studije su otkrile da glazba može aktivirati DMN, stimulirajući neuralno povezivanje na optimalan nivo i omogućujući pacijentu poboljšanje introspekcije, autobiografske memorije i memorijskog procesiranja (28).

## 5.2.8. Utjecaj glazbe na spolne hormone

Nedavna istraživanja otkrila su da glazba ima učinke na spolne hormone, pogotovo na testosteron i kortizol koji upravljaju emocijama i ljudskim ponašanjem. Istraživanja su pokazala da je slušanje glazbe učinkovito u ublažavanju i smanjenju stresa zbog smanjenja kortizola. Glazbene aktivnosti, poput slušanja i sviranja, prilagođavaju izlučivanje steroida u starijih pojedinaca i ublažavaju psihološka stanja poput anksioznosti i napetosti. Štoviše, razine steroida se mijenjaju ovisno o potrebi, odnosno povećavaju kod ispitanika s niskom razinom hormona i smanjuju kod ispitanika s visokom razinom hormona. Pokazalo se da kod pacijenata s Alzheimerovom bolešću u početnoj fazi najveći učinak postiže receptivna glazbena terapija, za razliku od aktivne glazbene terapije. Zabilježeno je da hormoni,  $17\beta$ -estradiol i testosteron, sprječavaju razvoj i rast neurofibrila, što bi uzrokovalo tipičan karakter Alzheimerove bolesti. Djelujući na hormonalni sustav glazbena terapija može pridonijeti usporavanju napredovanja Alzheimerove bolesti ili čak odgoditi njezin početak. Smatra se da glazbena terapija obnavlja normalnu razinu hormona te tako suzbija daljnja oštećenja i štiti živčane stanice (33).

U istraživanju provedenom među 42 pacijenta s blagim do umjerenim oblikom Alzheimerove demencije, u španjolskoj regiji Murcia, koji su prošli 12 sesija glazbene terapije kroz 6 tjedana, uočeno je poboljšanje kognitivnih i bihevioralnih funkcija. Pacijenti su odrađivali tjedno po 2 sesije u trajanju od 45 min. „Svaka sesija uključivala je nekoliko aktivnosti: pjesmu dobrodošlice (u kojoj su se pacijenti pozdravljali i predstavili se), ritmičnu pratnju pljeskanjem rukama ili sviranje glazbenih instrumenata (trokut, tambura, maraka), slušanje pozadinske glazbe (pacijenti su upućeni da pomiču ruke i noge u ritmu pjesme zajedno s plesnom terapijom u kojoj se koriste obruči i kuglice jednom tjedno), pogađanje pjesama i izvođača (glazbeni bingo, pogađanje imena pjesmama koristeći se crtežima) i oproštajnu pjesmu (u kojoj su se pacijenti oprostili jedni od drugih)“ (34). Proučavane su promjene u neuropsihološkim testovima MMSE, NPI, HADS i BI. NPI test ocjenjuje 10 područja bihevioralnih funkcija: iluzije, halucinacije, depresiju, uznemirenost, razdražljivost, nenasno ponašanje, anksioznost, agresivnost, apatiju i dezinhibiciju. HADS test s 14 stavki uključuje 2 podskupa – anksioznost i depresiju. Barthelov indeks (BI) se koristi za procjenu sposobnosti pacijenta da izvrši 10 osnovnih svakodnevnih aktivnosti (hranjenje, kupanje, njegovanje, odijevanje, hodanje, probavljanje hrane, uriniranje, upotreba toaleta, pokretnost i korištenje stepenica). U krajnjem rezultatu istraživanja uočeno je značajno poboljšanje u pamćenju,

orijentaciji (MMSE ljestvica), depresiji i anksioznosti (HADS ljestvica) u pacijenata s blagim i umjerenim oblikom AD-a, smanjenje anksioznosti (NPI ljestvica) samo kod pacijenata s blagim oblikom AD-a te smanjenje pojave delirija, halucinacija, agitacije, razdražljivosti i jezičnih poremećaja u skupini s umjerenim AD-om. Glazbena terapija nije imala značajnih učinaka na BI rezultate. Učinak na kognitivne funkcije bio je vidljiv nakon samo 4 odrađene terapije (34).

Iako postoji dovoljno dokaza koji pokazuju koristan efekt glazbene terapije za bolesnike s AD-om još nema dovoljno istraživanja o detaljnom mehanizmu funkcioniranja glazbe na kogniciju i ponašanje. Nakon boljeg shvaćanja učinka glazbene terapije, mogla bi postati jedna od terapija liječenja utemeljena na dokazima, a ne samo nefarmakološki oblik alternativne intervencije.

### 5.3. Plesna terapija

Plesna terapija putem neverbalne komunikacije pruža mogućnost razvoja socijalizacije među pacijentima s demencijom tj. kroz tjelesni pokret pacijenti mogu izraziti svoje misli, sjećanja i emocije i također ostvariti fizički dodir i povezanost s njegovateljima i/ili drugim oboljelima. Postoje različite vrste plesne terapije koje se fokusiraju na različite aspekte Alzheimerove bolesti no u srhu ovog rada obradit ću poznatu Američku DMT terapiju.

DMT (Dance Movement Therapy) je oblik psihoterapije koju udruženje za plesnu psihoterapiju Britanije (ADMP UK) definira kao disciplinu u kojoj kroz „upotrebu pokreta i plesa osoba se može kreativno uključiti u proces poticanja svoje emocionalne, kognitivne, fizičke i socijalne integracije; kroz prepoznavanje i poticanje pokreta pacijenata, terapeut potiče razvoj i integraciju novih prilagodljivih obrazaca pokreta zajedno s emocionalnim iskustvima koja prate takve promjene“ (35). DMT se pojavila prije nekih 60 godina kao profesionalna disciplina. Njena začetnica je Marian Chace, bivša plesačica koja je surađivala sa psihijatrijskim pacijentima tijekom 1940-ih u Sjedinjenim Američkim Državama. 1956. godine prerasla je u profesionalnu organizaciju ADTA (American Dance Therapy Association). DMT se smatra korisnom i prikladnom intervencijom za ljude s različitim dijagnozama i problemima, posebno za one koji imaju problema s komunikacijom i jezičnim izgovorom, za osobe s kognitivnim oštećenjem ili kojima je jednostavno teško izraziti svoje



osjećaje kroz riječi, za grupne interakcije kod emocionalno izoliranih pacijenata i za starije osobe s ozljedama mozga pomaže ponovnom uspostavljanju ravnoteže i samouvjerenosti. Terapije mogu trajati od 30 do 90 minuta, te se održavaju na tjednoj bazi. Također sam proces terapije može trajati od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, ovisno o potrebama pacijenata, te se može odrađivati pojedinačno ili grupno (35).

Prema Karkou postoje različite vrste pristupa u plesnoj terapiji:

- oni koji se oslanjaju prvenstveno na ples/kretnju, u cilju istraživanja specifičnih plesnih pokreta i kvalitete pokreta, s ili bez aktivnog kretanja terapeuta (začetnik takva pokreta je Rudolf Laban)
- oni koji daju prioritet neverbalnoj interakciji između pacijenta i terapeuta, u kojem je oponašanje pokreta ključna tehnika, odnosno, pacijent započinje pokret te ga terapeut i/ili ostatak grupe prati (osnivač Marian Chace)
- oni koji su fokusirani na improvizaciju pokreta kao ekspresiju trenutačnog unutarnjeg stanja (primjer takve vrste pristupa je Authentic Movement, ples koji je razvila američka koreografkinja Mary Whitehouse) U ovom obliku plesne terapije terapeut ostaje miran i promatra, te se obično bez glazbe započinje pokret (36).

U svim slučajevima, terapeut se bavi razvojem plesno-komunikativnog odnosa. Unutar ovog odnosa tijelo terapeuta može se promatrati kao projekcija pojedinca ili grupe, te takav odnos može se provoditi verbalno, neverbalno ili na oba načina istodobno. U sklopu DMT-a ostvaruje se jako dobra korelacija s terapeutom, što je jedna od glavnih razlika između DMT-a i plesne rekreacije. Empatija, kao glavna komponenta terapijskog odnosa, u DMT-u se uvelike koristi u obliku sofisticiranog razumijevanja i uporabe kinestetske empatije. Razvoj terapijskog odnosa ključan je aspekt rada, a njegova priroda u ovom kontekstu je od posebne važnosti kada su spoznaja, komunikacija, samopouzdanje, identitet i orijentacija u prostoru i vremenu promjenjive kod osoba s demencijom (35). Za osobe koje boluju od Alzheimerove bolesti od vitalne je važnosti da se osjećaju dovoljno ugodno da ispolje svoje osjećaje. Osjećaj ugodnosti u grupi dovodi do veće slobode u pokazivanju empatije, što dovodi do povjerenja te se tako ujedno umanjuje osjećaj tjeskobe i nelagode.

DMT može imati pozitivne učinke za osobe s demencijom, ponajviše na usporavanje kognitivnog pogoršanja, poboljšanje raspoloženja i povećanje socijalne interakcije zbog više istodobnih značajki koje se javljaju u plesnoj terapiji, kao što su korištenje pokreta i slušanje

glazbe. Pacijenti na DMT-u se potiču na kretanje, različitih ritmičkih varijacija i brzina, te su takvi pokreti prvenstveno kreativni i odvijaju se unutar razvijenog terapijskog odnosa. Terapijska promjena može se povezati s nekim jedinstvenim značajkama DMT-a, kao što su kreativnost, improvizacija, mašta utemeljena na pokretu, upotreba simboličkog pokreta i upotreba pokreta kao metafore. U slučaju demencije, uključivanje tjelesne memorije može pomoći kao svojstvo reminiscencijske terapije. Metafore izražene kroz simboličke pokrete i kreativnost u improviziranim pokretima predstavljaju moguće načine komunikacije za pacijente s demencijom, što potencijalno dovodi do boljeg emocionalnog i društvenog života. Nadalje, simboli i metafore isprepletene kroz plesne korake mogu pospješiti emocionalnu distancu od nelagodnih sjećanja i osjećaja, dok ujedno omogućavaju sigurnu konfrontaciju koja može promijeniti kogniciju i osjećaje (36).

Jedan od središnjih aspekata DMT-a odnosi se na korištenje neverbalne komunikacije. „Zrcaljenje pokreta“ je jedna od tehnika koju terapeuti često koriste kao način neverbalne komunikacije i razvoja empatije s pacijentima. Takva tehnika aktivira zrcalne neurone u mozgu, koji služe za aktivaciju tjelesne memorije kada pojedinac promatra drugog čovjeka uključenog u bilo koji svrsishodni pokret ili emocionalne izražaje. Međutim, značaj zrcalnih neurona unutar terapijske kinestetske empatije nije jasan, pretpostavlja se da je emocionalna angažiranost u pokušaju zamišljanja tuđeg iskustva jako bitna. Potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bi se utvrdila uloga specifičnih i nespecifičnih čimbenika u DMT terapijskim metodama kod osoba s demencijom (35).

Križno-presječna istraživanja su pokazala da balet, klasični plesovi, disco, folk i moderni plesovi su vrste plesa povezane s pozitivnim kardiorespiratornim učincima, te ujedno poboljšavaju kognitivni status (smanjuju rizik od demencije) i mobilnost (ravnotežu i držanje) u starijih osoba. Također je dokazano da ljudi koji redovito plešu imaju manju vjerojatnost razvitka demencije, pokazujući bolju funkcionalnost memorije, od ljudi koji se nisu bavili nikakvom tjelovježbom. Moguće je da je upotreba plesa podsjetnik starijim ljudima na mlađa vremena kad su sudjelovali u različitim vrstama plesa i užicima koje je to sa sobom nosilo, istovremeno potičući ih da se uključe u ritmično kretanje i tjelesnu aktivnost (37).

U nizu kvalitativnih studija Palo-Bengtssona i njegovih kolega, provedenih u staračkom domu u Švedskoj, procijenjena je vrijednost društvenih plesova kod starijih pacijenata s demencijom (38,39,40). Prva studija je proučavala razloge zbog kojih je društveni ples

uveden kao terapija (38). Rezultati istraživanja su utvrdili da ples potiče komunikaciju i društvene interakcije, kako među pacijentima, tako između pacijenata i njegovatelja. Naknadno istraživanje pokazalo je kako osobe s demencijom funkcioniraju u društveno plesnim terapijama (39). Analiza sadržaja video snimaka plesnih terapija otkrile su poboljšanje intelektualne, emocionalne i motorne funkcije. Pacijenti su pokazali sposobnost prisjećanja starih društvenih obrazaca kroz poznate melodije i pozitivne emocije sreće i zadovoljstva. Također su bili jako motivirani za ples te su ih poznate melodije podsjetile na mladalačka vremena i kulturološko značenje plesa. U zadnjoj studiji uspoređivale su se razlike učinka društvenih plesova i drugih jednostavnijih fizičkih aktivnosti poput pješaćenja kod pacijenata s demencijom (40). U usporedbi sa šetanjem, društveni ples izazvao je više emocionalnih reakcija u pacijenata. Najistaknutija i najznačajnija tema u svim istraživanjima je aktivacija tijela, koja je puno više angažirana za vrijeme plesa. Ples je u odnosu na hodanje omogućio starijim pacijentima da se više kreću i zaborave svoje osjetljivo fizičko stanje i minimalnu razinu kondicije (40).

Starije osobe prolaze kroz promjene lokomotornog sustava koje doprinose poremećaju ravnoteže i učestalim padovima. Poremećena kognitivna sposobnost ima jaku povezanost s padovima, jer takvim osobama često je teže prepoznati „rizične“ situacije i donijeti oprezne izbore koji bi spriječili pad. Tretmani fizikalne terapije za takve osobe često uključuju vježbe fleksibilnosti, jačanja snage i ravnoteže, i trening izdržljivosti. No u određenim studijama uvođenjem plesne terapije, zajedno s tradicionalnim intervencijama, se pokazalo kao jako dobra ideja (35). Fizikalni terapeuti su potvrdili pozitivan utjecaj plesa na fiziološka i psihološka stanja pacijenata, što dovodi do ustrajnijeg sudjelovanja pacijenata u terapiji i postizanja odgovarajućeg rehabilitacijskog cilja. Specifična poboljšanja uzrokovana plesnom terapijom su smanjeni rizik od pada, veći stupanj samostalnosti, povećanje koštane mase te poboljšanje statičke i dinamičke ravnoteže i funkcionalne snage donjih udova. Značajne promjene su postignute u smanjenju srčane frekvencije u mirovanju i u drugim testovima poput testa 6-minutnog hoda (6-MWT), testa funkcionalne pokretljivosti (TUG), testa izdržljivost donjih udova i SF-36 domenama (mjera kvalitete života) kod starijih osoba. Ritmička slušna stimulacija je prilagođeni konstantni metronomski zvuk za koji se pokazalo da utječe na ritam hodanja. Najbolji primjer za takvu stimulaciju je tradicionalni grčki ples koji poboljšava statičku i dinamičku ravnotežu. Također, vježbanje temeljeno na plesu turskog folklora rezultiralo je poboljšanjima u 6-MWT i penjanju po stepenicama po Berg Balance ljestvici (BBS) i SF-36 mjerilu. Druge vrste tradicionalnih plesova poput korejskog

tradicionalnog plesa i jazza značajno utječu na poboljšanje ravnoteže i smanjenje depresije među oboljelima od demencije. Abreu i suradnici su u istraživanju pokazali pozitivne učinke plesa salse kod dementnih pacijenata, što se očitovalo u povećanju mišićne snage i poboljšanju ravnoteže (POMA) i stajanja, te smanjenju rizika od pada (BBS) (41).

Ples je obećavajući kao učinkovita, djelotvorna i uzbudljiva intervencija fizikalne terapije, s inherentnim izvorima motivacije za kronične neurološke i ortopedske bolesnike u bolnici i u zajednici. Bilo bi korisno razviti programe koji promoviraju ples kao oblik vježbe za starije dementne osobe kako bi se povećala razina aktivnosti i stupanj socijalizacije.

## 5.4. Dramska terapija

Dramska terapija je prilagodljiva tehnika i vrlo pogodna za ispunjavanje kriterija biomedicinskog (tjelovježba, prehrana i kognitivna stimulacija) i psihosocijalnog modela (psihološki i socijalni) koji se upotrebljavaju u svrhu liječenja pacijenata s Alzheimerovom demencijom. Biopsihosocijalni model koristi cjelokupni pristup zdravlju, tj. pacijente se gleda kao individue koje žive ovdje i sada, izmještajući tako terapijski fokus daleko od sudionika kao „predmeta“ i „kroničnih bolesnika“. Modalitet dramske terapije može se koristiti za integriranje svih čovjekovih dimenzija, fizičkih, psihičkih, emocionalnih, socijalnih i duhovnih. Dramska terapija kao tretman donosi niz ključnih elemenata koji mogu ublažiti i potencijalno povećati prevenciju i odgodu Alzheimerovu bolest i demencije. Johnson opisuje različite pristupe dramske terapije koje su usvojili njeni praktičari u Sjevernoj Americi. Autor objašnjava kako raznolike i višestruke metode dramske terapije se mogu koristiti za liječenje i prevenciju pogoršanja Alzheimerove bolesti (42).

### 5.4.1. Fizička aktivnost

Svi oblici dramske terapije imaju različit stupanj fizičke interakcije. Neke metode koriste intenzivniji fizički aspekt kao što su razvojna transformacija, igranje uloga i upotreba različitih vježbi u petofaznom modelu, koji ću naknadno objasniti u daljnjem tekstu. Kroz

proces razvojne transformacije opisan je koncept uključivanja fizičke dimenzije i socijalizacije u dramsku terapijsku tehniku. Johnson opisuje metodu razvojne transformacije kroz četiri ključna elementa: transformaciju, komunikaciju, susret i siguran prostor. Transformacija je pojam koji opisuje sposobnost sudionika da koristi svoje tijelo za interakciju unutar sigurnog okruženja. Pokreti tijela, zvukovi i slike koji se stvaraju prilikom kretanja koriste se za međusobnu interakciju i promjenu postojećeg ponašanja. Ova tehnika predstavlja pokušaj prilagodbe pacijenata u nestabilnom i promjenjivom okruženju. Svaki se sudionik potiče na komunikaciju s drugim sudionicima unutar grupe (43). Johnson objašnjava kako pacijenti u drami koriste svoje tijelo kao sredstvo izražavanja i projektiranja ideja. Glumac će u dramatičnoj predstavi upotrijebiti svoj glas, ruke i pokrete za projiciranje svojih ideja i osjećaja. Na tom principu funkcionira dramska terapija. S obzirom na jezični deficit, koji se s vremenom javlja kod pacijenata s Alzheimerovom demencijom, upotreba tjelesnih gestikulacija u dramskoj izvedbi može pomoći u izražavanju i projiciranju osjećaja (42). Metoda se oslanja na fizičke kretanje i interakciju sudionika te ne koriste rekvizite kao pomagala. Važno je da pojedinci budu u bliskom kontaktu radi prepoznavanja i promatranja individualnih razlika i promatranja promjena u ponašanju. Okruženje u kojem se provodi tehnika je sigurno područje koje dopušta fizički kontakt i kretanje između sudionika. Uspješno provedena tehnika može otkriti životni doživljaj pojedinca i pokazati razlike između ostalih sudionika. Pri radu sa pacijentima metoda razvojne transformacije je prilagođena funkcionalnosti pojedinca, ovisno o sposobnosti prepoznavanja stvarnosti od glume, razini demencije i mogućnosti kretanja (43).

Jones definira učinak dramske terapije na način da pacijent može koristiti svoje tijelo da postane više fizički, mentalno, emocionalno svjesnije i više uključeno u proces osobnog rasta. Opisuje različite promjene i procese u dramskoj terapiji kao što su:

- korištenje tehnika za poticanje pacijenta da postane više svjestan svog tijela i da učinkovito komunicira sa svojim potrebama
- korištenje tijela za terapijsku transformaciju unaprijed stvorene ideje o sebi i razvitka novog selfa te u konačnici promjene ponašanja.

Dramska terapija premošćuje jaz između uma i tijela i pomaže u međusobnom komuniciranju istih. Korištenje dramske terapije kao mosta koji povezuje um i tijelo pruža oboma, sudioniku i terapeutu, da svjedoče o bilo kakvim fizičkim promjenama koje možda nije lako opisati usmeno. Pored toga, primjenom dramske terapije, u sklopu biopsihosocijalnog pristupa u terapiji, pojedincu ostavlja mogućnost uvida u razvoj procesa. Taj odraz može dovesti do većeg uvida u osobni rast, potičući daljnje sudjelovanje i uspjeh u programu (44).

### 5.4.2. Kognitivna stimulacija

U sklopu biomedicinskog modela liječenja, tjelovježba i kognitivna stimulacija igraju značajnu ulogu u liječenju demencije kod starije populacije. Frydman predstavlja teorijski model koji prikazuje međusobnu povezanost dramske terapije i kognitivne neuropsihologije. Dramska terapija pomaže naglasiti komponente fizičke i kognitivne stimulacije u svom terapijskom pristupu. Na ovaj način, pacijenti dobivaju potrebnu tjelesnu vježbu i kognitivnu stimulaciju u kombinaciji s tehnikama dramske terapije u svrhu poboljšanja kliničke slike bolesti (45). Sandel i Johnson opisuju metode dramske terapije koje potiču kognitivne sposobnosti u gerijatrijskoj populaciji. Autori navode da je program u grupnoj dramskoj terapiji interaktivan i oslanja se na kreativnu komunikaciju koja potiče usvajanje novih spoznaja. Interakcija među pojedincima dinamičan je proces koji omogućava razmjenu iskustva za razliku od drugih oblika pasivne kognitivne stimulacije poput kompjuterskih igara. Većina oblika dramske terapije potiču interakcije što rezultira kognitivnom stimulacijom. Primjeri nekih od ovih metoda su: improvizacija, igra, razvojna transformacija, igranje uloga, itd.

Sandel i Johnson opisuju improvizaciju kao trenutačnu potrebu pojedinca da spontano reagira na različite situacije. Da bi improvizacija bila uspješna sudionici moraju dobro surađivati, biti pažljivi i vrednovati doprinos drugih sudionika. Ova metoda je dinamična i neprestano se mijenja, zahtijevajući od mozga aktivno uključivanje i praćenje situacije. Kao rezultat, potencijalno će se izgraditi veći broj neurona, povećati sinaptička gustoća i proširiti kognitivna mreža. Improvizacija također omogućuje pojedincu da proširi spektar svojih emocija i mašte izvan racionalnog, često ograničenog svakodnevnim situacijama (46).

### 5.4.3. Socijalna integracija

Dramska terapija po svojoj prirodi je grupno orijentirana metoda koja povećava socijalnu interakciju. Emunah je razvila integrirani petofazni model promatranje procesa grupe terapije. Pet faza ovog modela su: dramska igra, scena, igranje uloga, kulminirajući akt i dramski ritual. U prvoj fazi dramska igra se koristi za izgradnju povjerenja unutar grupe i olakšanje interakcije među članovima grupe. Često se u ovoj fazi improvizacija koristi za

poticanje spontanosti među članovima i stvaranje ugodnog okruženja u kojem sudionici mogu slobodno komunicirati. U drugoj fazi koriste se dramatične scene kako bi sudionici mogli doživjeti ili poistovjetiti se sa ulogama. U ovoj fazi sudionici se izražavaju kroz likove koje glume. Cilj je pružiti članovima grupe fleksibilnost i što veću slobodu izražavanja. U trećoj fazi igranje uloga je bitna komponenta za upoznavanje sebe i drugih. Grupa istražuje zajedničke teme koje im omogućuju međusobnu interakciju, a pojedincima pruža dovoljnu distancu za procjenu vlastite uloge i ponašanja. Četvrta faza omogućava pojedinim članovima grupe priliku za procjenu vlastitih motivacija i ponašanja. U kulminirajućem aktu dramatične scene pojedinci ponovo proživljavaju životna iskustva i rješavaju se emocija koje su često potisnute, razvijajući tako empatiju među članovima grupe. Završna faza je dramatični ritual kojim se zatvara petofazni model. Te faze nisu kruta struktura već više fleksibilni vodič za ispunjavanje potreba pojedinca i/ili skupine. Kroz ovih pet faza grupa nudi mentalnu stimulaciju kroz obogaćenu dramatičnu društvenu interakciju koja povećava samosvijest i motivaciju sudionika (47).

Emunah je također obradila još jedan primjer dramatične terapijske aktivnosti tzv. „prizivanje emocija“. Pomoću ove tehnike dva člana u grupi glume različite emocije. Za ove glumce improvizacijska situacija zahtijeva međusobno prepoznavanje svih verbalnih i neverbalnih izraza emocija. Ostali članovi grupe također prate i prepoznaju emocionalne promjene i promjene u ponašanju, stimulirajući na taj način emocionalnu inteligenciju. Ova emocionalna aktivacija može povećati neuronske mrežu potrebnu za održavanje memorije. Također ove improvizacijske situacije i povećane društvene interakcije mogu umanjiti stres pojedinaca (47).

#### 5.4.4. Redukcija anksioznosti i stresa

Jones opisuje metodu projekcije kao mogućnost sudionika da projiciraju svoje emocije i dijelove sebe na druge pojedince ili predmete, što je najčešće izvedeno na nesvjesnoj razini. Projekcija kao tehnika zahtijeva kreativnost sudionika, što u konačnici rezultira stjecanjem nove perspektive i uvida. Korištenjem igre uloga i projekcije u dramskoj terapiji pacijentima je omogućeno istraživanje unutarnjih sukoba koji utječu na njihovo ponašanje. Ove metode bi mogle pomoći dementnim pacijentima u smislu smanjenja razine anksioznosti i stresa te

također u identificiranju unutarnjih sukoba koji mogu izravno utjecati na njihovu sposobnost uspješnog izvršavanja terapije (44).

Landy opisuje korištenje različitih psihodramatskih tehnika, poput zrcaljenja i preokreta uloga, pomoću kojih se lako može izgraditi povjerenje i udobnost tijekom sudjelovanja u ovom iskustvu. Također opisuje kako razvijanje distance pomoću zamjene uloga i korištenjem mitova i bajki može smanjiti faktor tjeskobe i zastrašivanja koji se mogu pojaviti prilikom sudjelovanja u sesiji dramske terapije, pogotovo kod starijih ljudi zbog kognitivnog i fizičkog deficita (48). Sandel i Johnson su prepoznali ovaj potencijalni problem, te kroz svoje istraživanje su osigurali siguran prostor u kojem sudionici mogu razgovarati i priznati svoje nedostatke uvodeći maštovite projekтивne alate, poput „magične kutije“, gdje sudionici mogu otkriti probleme ili postaviti pitanja za sve što im je potrebno za potpuno sudjelovanje (46). Također su predložili pet načina na koje dramska terapija pridonosi zdravlju starijih dementnih osoba:

1. pruža interpersonalno okruženje koje stimulira osjetila
2. poboljšava proces reminiscencije, što produbljuje sposobnost otkrivanja dubljih sjećanja
3. omogućuje sudionicima otkrivanje dubljeg značenja svog „ja“ dok prihvaćaju svoja ograničenja i sposobnosti
4. razvija duboke i smislene međuljudske odnose
5. stvara osjećaj zajednice.

Uvođenjem dramske terapije u područje nefarmakološke terapije pomiče se fokus iz tradicionalnog pristupa liječenja demencije. Johnson tvrdi da dramska terapija treba konstantno pratiti zahtjeve i promjene pacijenata da bi se osigurao uspjeh terapije i da se ujedno treba prilagoditi stalno promjenjivim globalnim zahtjevima (42).



# ZAKLJUČAK

Alzheimerova demencija je jedna od učestalih degenerativnih bolesti današnjice koja prevladava među starijom populacijom, s prevalencijom koja raste iz godine u godinu zbog čega je postala veliki javnozdravstveni problem. Alzheimerova bolest je karakterizirana oštećenjem kognitivnih funkcija, s postupnim utjecajem na profesionalne, socijalne i obiteljske aktivnosti. S razvojem bolesti javljaju se različiti bihevioralni i psihološki poremećaji. Današnja medikamentna terapija ne može izliječiti niti usporiti progresiju bolesti zbog čega se znanost sve više okreće ka istraživanju alternativnih načina liječenja. Umjetnički oblici terapije se polako otkrivaju i jako su djelotvorni u smanjenju razvoja i težine kliničke slike oboljelih. U dosad objavljenim radovima ističu se dobrobiti utjecaja umjetnosti na različite fizičke i psihičke aspekte oboljelih. Takva vrsta terapije pomaže poboljšati koncentraciju, orijentaciju i socijalne vještine u bolesnika s demencijom, smanjuje izražene psihološke simptome te poboljšava kvalitetu života pacijentima i olakšava brigu skrbnicima. Iako postoje dokazi da su umjetničke terapije učinkovite u smanjenju štetnih fizioloških i psiholoških ishoda, način na koji poboljšavaju zdravstveno stanje uglavnom nije poznat. Zbog ograničenog broja provedenih studija postoje varijacije u gledu trajanja, učestalosti i mjernih alata za ovakve vrste terapije. Primjena ovih terapija je slabo rasprostranjena u svijetu, pogotovo na našim prostorima. Zato je potrebno provesti još mnogo kvalitetnih i stručnih istraživanja na ovom području te vidjeti koji oblici mogu biti najkorisniji za liječenje i prevenciju bolesti. Također je potrebno omogućiti obrazovanje terapeutima i dati im mogućnosti prakticiranja rada s pacijentima kako bi i kod nas mogao zaživjeti ovaj oblik terapije. Trebao bi se povećati interes za daljnja istraživanja učinka umjetnosti u zdravstvenom polju.

# ZAHVALE

Na kraju, želim se zahvaliti svojoj obitelji jer je bila tu za mene u mojim najtežim i najsretnijim trenucima školovanja. Veliko hvala prijateljima koji su me bezuvjetno podržavali i podupirali kroz sve ove godine studija, i naravno slavili sve moje uspjehe kao da su njihovi. Također, veliko hvala mojoj mentorici na pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

# LITERATURA

1. Malnar M, Košiček M, Hećimović S. Alzheimerova bolest: od molekularnog mehanizma do rane dijagnoze. *Medicina Fluminensis* 2009; 45(3);234-243.
2. Šimić G. Stranica Gorana Šimića [Internet] Zagreb: Goran Šimić; 2010. Starenje i Alzheimerova bolest. Dostupno na: <http://dementia.hiim.hr/neuro.htm>
3. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011;7(3):137-152.
4. Michael S. Mega, The cholinergic deficit in Alzheimer's disease: impact on cognition, behaviour and function, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Volume 3, Issue Supplement 2, July 2000, Pages S3-S12.
5. Petersen RC. How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? The 2017 Wartenberg lecture. *Neurology* 2018;91(9):395-402.
6. Tarawneh R, Holtzman DM. The Clinical Problem of Symptomatic Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2012;2(5):a006148.
7. Prince MJ. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia [Internet]. [cited 2020Jul17]. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>
8. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2017;25(1):59-70.
9. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Multifactorial Inheritance and Common Diseases. In: *Medical Genetics*. 6th ed. Elsevier; 2020. p. 225-48.
10. Hazar N, Seddigh L, Rampisheh Z, Nojomi M. Population attributable fraction of modifiable risk factors for Alzheimer disease: A systematic review of systematic reviews. *Iran J Neurol* 2016;15(3):164-172.
11. Neu SC, Pa J, Kukull W, et al. Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2017;74(10):1178-1189.
12. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and Remote Blood Pressure and Cognitive Decline. *JAMA* 1999;281(5):438-445.
13. Razay G, Vreugdenhil A. Obesity in middle age and future risk of dementia: midlife obesity increases risk of future dementia [published correction appears in *BMJ* 2005 Oct 15;331(7521):876. Raza, George [corrected to Razay, George]]. *BMJ* 2005;331(7514):455.
14. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(2):168-174.
15. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 2007;39(2):168-177.

16. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease [published correction appears in *Nat Genet* 2009 Oct;41(10):1156] [published correction appears in *Nat Genet* 2013 Jun;45(6):712. Haun, Reinhard [added]]. *Nat Genet* 2009;41(10):1088-1093.
17. Baig S, Joseph SA, Tayler H, et al. Distribution and expression of *picalm* in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69(10):10711077.
18. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK. 41. Neurodegenerative diseases In: Rang & Dale's Pharmacology. 9th ed. Elsevier; 2020. p. 514-30.
19. Bope ET, Kellerman RD. 9. The Nervous System. In: *Conn's Current Therapy* 2017. Elsevier; 2017. p. 637-714.
20. Reitz, C., Mayeux, R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology* 2014;88(4), 640-651.
21. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2011: The Benefits of Early Diagnosis and Intervention. [www.alz.co.uk/research/world-report-2011](http://www.alz.co.uk/research/world-report-2011) (accessed 20 May 2020).
22. Stuckey HL, Nobel J. The Connection Between Art, Healing, and Public Health: A Review of Current Literature. *American Journal of Public Health* 2010;100(2):254-63.
23. Deshmukh SR, Holmes J, Cardno A. Art therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9(9):CD011073.
24. Wang, Q.-Y. and Li, D.-M. Advances in art therapy for patients with dementia. *Chinese Nursing Research* 2016;3(3),pp.105-108.
25. Bolwerk A, Mack-Andrick J, Lang FR, Dörfler A, Maihofner C. How art changes your brain: differential effects of visual art production and cognitive art evaluation on functional brain connectivity. *PLoS ONE* 2014;9(7):101035.
26. Flaherty AW. Brain illness and creativity: mechanisms and treatment risks. *Canadian Journal of Psychiatry* 2011;56(3):132-43.
27. Camic PM, Baker EL, Tischler V. Theorizing how art gallery interventions impact people with dementia and their caregivers. *Gerontologist* 2016;56(6):1033-41.
28. Peck KJ, Girard TA, Russo FA, Fiocco AJ. Music and Memory in Alzheimer's Disease and The Potential Underlying Mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016;51(4):949-59.
29. Guetin S, Charras K, Berard A, Arbus C, Berthelon P, Blanc F, et al. An overview of the use of music therapy in the context of Alzheimer's disease: A report of a French expert group. *Dementia* 2012;12(5):619-34.
30. Guétin S, Portet F, Picot M, Pommié C, Messaoudi M, Djabelkir L, et al. Effect of Music Therapy on Anxiety and Depression in Patients with Alzheimer's Type Dementia:

- Randomised, Controlled Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2009;28(1):36-46.
31. Ledger AJ, Baker FA. An investigation of long-term effects of group music therapy on agitation levels of people with Alzheimer's Disease. *Aging & Mental Health* 2007;11(3):330-8.
  32. Cox E, Nowak M, Buettner P. Managing Agitated Behaviour in People with Alzheimer's Disease: The Role of Live Music. *British Journal of Occupational Therapy* 2011;74(11):517-24.
  33. Fukui H, Arai A, Toyoshima K. Efficacy of Music Therapy in Treatment for the Patients with Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2012:1-6.
  34. Gallego, M.G. and García, J.G. Musicoterapia en la enfermedad de Alzheimer: efectos cognitivos, psicológicos y conductuales. *Neurología* 2017;32(5):300-308.
  35. Dance movement therapy for dementia > Cochrane [Internet]. [cited 2020Jul19]. Available from: <https://www.cnfbook.org/dance-movement-therapy-dementia/>
  36. Karkou V, Sanderson P. *Arts Therapies: A Research-Based Map of the Field*. Edinburgh: Elsevier, 2006
  37. Verghese, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Derby, C. A., Kuslansky, G., et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *The New England Journal of Medicine* 2003;348(25), 2508-2516.
  38. Palo-Bengtsson, L., & Ekman, S. Social dancing in the care of persons with dementia in a nursing home setting: A phenomenological study. *Scholarly Inquiry for Nursing Practice* 1997;11(2), 101-123.
  39. Palo-Bengtsson, L., Winblad, B., & Ekman, S.-L. Social dancing: A way to support intellectual, emotional and motor functions in persons with dementia. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 1998;5(6), 545-554.
  40. Palo-Bengtsson, L. & Ekman, S.-L. Emotional response to social dancing and walks in persons with dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 2002;17(3), 149-153.
  41. APA Abreu, Mauro PT, DPT, GCS1; Hartley, Greg PT, DPT, GCS1,2 The Effects of Salsa Dance on Balance, Gait, and Fall Risk in a Sedentary Patient With Alzheimer's Dementia, Multiple Comorbidities, and Recurrent Falls. *Journal of Geriatric Physical Therapy* 2013;36(2) 100-108.
  42. Johnson, D. R. The history and development of the field of drama therapy in North America. In D. R. Johnson, & R. Emunah (Eds.). *Current approaches in drama therapy* 2009;2nd ed. 5-15.
  43. Johnson, D. R. Developmental Transformations: Towards the body as presence. In D. R. Johnson, & R. Emunah (Eds.), *Current approaches in drama therapy* (2nd ed.) Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Publisher Ltd; 2009. Str. 89-116

44. Jones, P. Drama as therapy: Theory, practice, and research (2nd ed.). New York, New York: Routledge; 2011.
45. Frydman, J. S. Role theory and executive functioning: Constructing cooperative paradigms of drama therapy and cognitive neuropsychology. *The Arts in Psychotherapy* 47, 41-47.
46. Sandel, S. L., & Johnson, D. R. *Waiting at the gate: Creativity and hope in the nursing home*. New York, U.S.A.: Routledge; 2012.
47. Emunah, R. The Integrative Five Phase Model of drama therapy. In D. R. Johnson, & R. Emunah (Eds.), *Current approaches in drama therapy* (2nd ed.) Illinois; 2009. Str. 37-64.
48. Landy, R. J. *Drama therapy: Concepts, theories, and practices* (2nd ed.). Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Publisher Ltd; 1994.

# ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12.01. 1995. godine u Novoj Biljoj. Osnovno školsko obrazovanje sam završila 2009. godine u Novom Travniku i te iste godine upisala Katolički školski centar “Petar Barbarić” u Travniku. Paralelno s osnovnom i srednjom školom pohađala sam glazbenu školu “Jakov Gotovac”. 2013. godine sam upisala Medicinski fakultet u Mostaru i na 3. godini studija sam se prebacila u Zagreb. Za vrijeme studiranja volontirala sam u brojnim aktivnostima i projektima udruge CroMSIC. Preko istoimene organizacije sam sudjelovala u dvjema ljetnim studentskim razmjenama, jedna je bila u Španjolskoj, druga u Africi. Također sam sudjelovala u kratkim radionicama Erasmus programa s ciljem učenja o različitim problemima današnjice putem neformalnog načina obrazovanja. Od malena se bavim plesom zbog čega sam se učlanila u plesni klub po dolasku u Zagreb. Od drugih sportskih aktivnosti volim se rekreativno baviti tenisom, biciklizmom i planinarenjem.