

ALZHEIMEROVA BOLEST I DRUGE DEMENCIJE

RANO OTKRIVANJE I ZAŠTITA ZDRAVLJA

Spomenka Tomek-Roksandić

Ninoslav Mimica

Marija Kušan Jukić

i suradnici



**MEDICINSKA
NAKLADA**



MEDICINSKA NAKLADA – ZAGREB
BIBLIOTEKA SVEUČILIŠNI UDŽBENICI I PRIRUČNICI
Spomenka Tomek-Roksandić, Ninoslav Mimica, Marija Kušan Jukić (urednici)
ALZHEIMEROVA BOLEST I DRUGE DEMENCIJE – rano otkrivanje i zaštita zdravlja

Stručni urednici

doc. prim. dr. sc. Spomenka TOMEK-ROKSANDIĆ, dr. med.

prof. dr. sc. Ninoslav MIMICA, dr. med.

dr. sc. Marija KUŠAN JUKIĆ, dr. med.

Recenzenti

akademik Zijad DURAKOVIĆ

prof. dr. sc. Zdravko EBLING

Izdavač / MEDICINSKA NAKLADA, 10 000 ZAGREB, Cankarova 13

Za izdavača / Andja RAIĆ, prof.

Urednica / Andja RAIĆ

Lektura / Tomislav SALOPEK

Korektura / Marko HABUŠ, Ivana HATVALIĆ

Slog i prijelom / Marko HABUŠ

Naslovnicu oblikovala / Sanela ĐURINEC RAIĆ

Tisk / DENONA, Zagreb

CIP zapis je dostupan u računalnome katalogu Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu
pod brojem 000946314

ISBN 978-953-176-767-5



Odlukom Senata Sveučilišta u Zagrebu: Klasa: 032-01/16-01/28; ur. broj: 380-061/252-16-8,
na sjednici održanoj 11. listopada 2016. godine odobreno je korištenje naziva sveučilišni priručnik
(*Manualia universitatis studiorum Zagrabiensis*).

© Medicinska naklada, Zagreb, 2017.

Nijedan dio ove knjige ne smije se umnožavati niti reproducirati u bilo kojem obliku ili na bilo koji način,
elektronički ili mehanički, uključujući fotokopiranje, osim za kratke citate, bez nakladnikova pismenog
dopuštenja.

Urednici:

Spomenka Tomek-Roksandić, Ninoslav Mimica, Marija Kušan Jukić

ALZHEIMEROVA BOLEST I DRUGE DEMENCIJE

– rano otkrivanje i zaštita zdravlja

MEDICINSKA
NAKLADA



Zagreb, 2017.

5.

METODE RANE DIJAGNOSTIKE ALZHEIMEROVE BOLESTI

Mirjana Babić Leko, Danira Bažadona, Goran Šimić

Rano otkrivanje Alzheimerove bolesti (AB) moguće je samo s pomoću pouzdanih bioloških biljega. Osim uloge u postavljanju rane dijagnoze, biomarkeri također služe za praćenje progresije bolesti i odgovora na terapiju (tzv. teragnostika). Najvažniji do sada poznati biološki biljezi za rano otkrivanje AB jesu proteini u cerebrospinalnoj tekućini (CST) te slikovni prikaz strukture i aktivnosti mozga. Temeljni biomarkeri u CST trenutačno su amiloid β_{42} , ukupni i fosforilirani tau-proteini. Nažalost, zbog preklapanja vrijednosti tih biomarkera s onima kakvi se vide zbog drugih primarnih uzroka sindroma demencije i u normalnom starenju, oni za sada nisu dovoljni za postavljanje pouzdane rane dijagnoze. Stoga postoji hitna potreba za otkrivanjem i validacijom novih biljega u CST, ali i drugih bioloških biljega za postavljanje pouzdane dijagnoze AB. Osim o biomarkerima u CST, u poglavljiju se raspravlja i o mogućoj koristi od uporabe novog testa skrivenog objekta za otkrivanje poremećaja prostorne orijentacije u osoba sa sumnjom na demenciju. Nadamo se da će u bliskoj budućnosti kombinacija poznatih i novih bioloških biljega omogućiti rano otkrivanje AB i u asimptomatskim osobama, tj. u pretkliničkom stadiju bolesti.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, rana dijagnoza, biomarkeri, cerebrospinalna tekućina, prostorno snalaženje

5.1. BIOLOŠKI BILJEZI ALZHEIMEROVE BOLESTI U CEREBROSPINALNOJ TEKUĆINI

Smatra se da patološki procesi u mozgu oboljelih od Alzheimerove bolesti (AB) započinju 10 – 20 godina prije pojave prvih simptoma. Iako ne postoji učinkovito liječenje ni prevencija AB,

logično je zato prepostaviti da bi se potencijalni novi terapeutici trebali početi primjenjivati u osoba bez simptoma bolesti kada neurodegenerativni procesi još nisu uznapredovali. Kako bi se to postiglo, cilj je pronaći biološki biljeg (biomarker) koji bi što prije otkrio i što pouzdanije razlikovao (diferencirao) bolesnike s tzv. amnestičkim oblikom blagoga spoznajnog poremećaja (BSP) (*mild cognitive impairment*) od zdravih

osoba te bolesnika s ostalim primarnim uzroci-ma sindroma demencije. Za razliku od neamne-stičkog oblika kojim se smatra npr. dobroćudna staračka zaboravljivost koja ne napreduje u AB, amnestički oblik blagoga spoznajnoga poremećaja u većini slučajeva napreduje u AB.

Dobrim se biljegom smatra onaj koji ima osjetljivost (vjerojatnost otkrivanja AB) i specifičnost (razlikovanje bolesnika s AB od zdravih ispitanika i osoba s drugim primarnim uzrocima sindroma demencije) veću od 85 %. U tome su se smislu magnetna rezonancija (MR), pozitronska emisijska tomografija (PET) i biljezi u cerebrospinalnoj tekućini (likvoru) do sada pokazali naj-perspektivnijima. S obzirom na nove spoznaje o korisnosti drugih potencijalnih bioloških biljega AB, izmijenjeni su i dugogodišnji NIN-CDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-the Alzheimer's disease and Related Disorders Association*) kriteriji za dijagnozu AB. Tako se danas, uz temeljne dijagnostičke kriterije koji se uglavnom odnose na praćenje oštećenja epizodičnoga de-klarativnog pamćenja s pomoću baterije neuropsiholoških testova, u dijagnostici AB trebaju razmatrati i dodatni kriteriji: likvorski biološki biljezi, atrofija medijalnog dijela sljepoočnog režnja, smanjeni metabolizam glukoze u sljepoočnim i tjemenim režnjevima velikog mozga te prisutnost ε4 varijante gena za apolipoprotein E (ApoE).

Glavni biljezi koji se određuju u likvoru u svrhu postavljanja rane dijagnoze AB jesu amiloid β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$), ukupni tau-protein (t-tau) i tau-protein fosforiliran na treoninu 181 (p-tau₁₈₁). Spomenuta tri biološka biljega mjerljiva u likvoru bolesnika daju uvid u tijek stvaranja i nakupljanja dviju glavnih neuropatoloških promjena u mozgu oboljelih od AB: senilnih plakova (SP) i

neurofibrilarnih snopića (NFS) (*neurofibrillary tangles*). Smatra se da se SP nakupljaju kao posljedica neravnoteže u stvaranju i razgradnji $A\beta_{1-42}$, dok su NFS sastavljeni od abnormalno fosforiliranog i agregiranog tau-proteina. U zdravim je neuronima tau-protein pretežito smješten u aksonima, gdje povezuje mikrotubule te regulira duljinu, stabilnost i rigidnost aksona. Hiperfosforilacija tau-proteina složeni je proces, a, prema jednoj od hipoteza, ključni čimbenik koji dovodi do odvajanja tau-proteina od mikrotubula, raspada mikrotubula i poremećenoga aksoplazmatskog transporta, što rezultira smrću neurona.

Koncentracija ukupnoga tau-proteina u likvoru bolesnika s AB povećana je i do 300 %, a $A\beta_{1-42}$ smanjena otprilike 40 – 50 % u usporedbi sa zdravom populacijom (vjerojatno zbog njegova nakupljanja u obliku difuznih depozita i SP samo manja količina $A\beta$ ulazi u likvor). T-tau u likvoru odražava cjelokupni stupanj degeneracije neurona pa je stoga ovaj biljeg izrazito povećan i pri meningoencefalitisu, moždanom udaru ili Creutzfeldt-Jakobovoj bolesti (CJB), no ta je stanja lako razlikovati od AB na temelju kliničke slike. Za razliku od t-tau u likvoru, p-tau₁₈₁ je specifičniji jer odražava stupanj fosforiliranosti tau-proteina zbog posebnoga patološkoga procesa karakterističnog za AB, koji prethodi stvaranju NFS-a u mozgu oboljelih. U novijim su se istraživanjima mjerjenja fosforiliranih tau-proteina u likvoru pokazala vrlo dobrima kako u razlikovanju AB od drugih primarnih uzroka sindroma demencije (uz specifičnost i veću od 80 %), tako i u ranom otkrivanju AB. Patološkim se smatraju vrijednosti $A\beta_{1-42}$ niže od 500 pg/mL te p-tau₁₈₁ više od 60 pg/mL. Izmjerene vrijednosti t-tau u likvoru treba interpretirati u ovisnosti o pacijentovoј dobi. Tako se za pa-

cijente od 51 do 70 godina života patološkima smatraju vrijednosti veće od 450 pg/mL, a za pacijente starije od 70 godina vrijednosti više od 600 pg/mL. A β ₁₋₄₂ kao rani biološki biljeg AB ne pokazuje dovoljno visoku specifičnost. Iako su vrijednosti A β ₁₋₄₂ nepromijenjene tijekom starenjia i u patološkim stanjima poput Parkinsonove bolesti, depresije, demencije uzrokovane alkoholizmom, progresivne supranuklearne kljenuti i moždanog udara, u stanjima poput vaskularne demencije (VaD), frontotemporalne demencije (FTD), bolesti Lewyjevih tjelešaca (BLT, *Lewy body disease*), amiotrofične lateralne skleroze, multiple sustavne atrofije, CJB te pri upalnim procesima živčanog sustava, uočeno je sniženje A β ₁₋₄₂ u likvoru, što rezultira nedovoljnom specifičnošću A β ₁₋₄₂ u dijagnostici AB. Osim pri meningoencefalitisu, moždanom udaru ili CJB, umjereno povećanje t-tau u likvoru zamijećeno je u VaD-u, FTD-u te nakon traumatske ozljede mozga.

Od osamdesetak mogućih mjesta fosforilacije, tau-protein je fosforiliran na više od 30 mjesta u AB. Zbog toga se, osim p-tau₁₈₁, i drugi fosforilirani tau-proteini razmatraju kao potencijalni biološki biljezi AB (npr. p-tau₁₉₉ i p-tau₂₃₁). S pomoću p-tau₁₉₉ AB se dijagnosticira s visokom osjetljivošću i specifičnošću (više od 85 %), a kombinacijom t-tau i p-tau₁₉₉ u jednom se našem istraživanju AB razlikovala od FTD-a s 88 %-tnom točnošću. Povećanje p-tau₂₃₁ korelira s kognitivnim propadanjem u skupini bolesnika sa BSP i AB, dok se kombinacijom p-tau₁₈₁ i p-tau₂₃₁ postiglo dobre rezultate u ranom otkrivanju AB.

Odnedavno je potvrđen i dijagnostički potencijal visininu sličnog proteina 1 (*visinin-like protein 1*, VIIIP-1) kao biološkog biljega u ranom otkrivanju i praćenju progresije AB. Taj

protein koji sudjeluje u metabolizmu kalcija s visokom je osjetljivošću i specifičnošću razlikovan oboljele od AB i BLT. Još jedan obećavajući potencijalni biološki biljeg AB je hitinazi-3-sličan protein 1 (*chitinase-3-like protein 1*, YKL-40), jer je otkriveno da je izrazito povišen ne samo u BSP i ranoj AB, nego čak i u pretkliničkom stadiju bolesti. Budući da se lumbalna punkcija još uvijek smatra relativno invazivnim postupkom, u brojnim novijim istraživanjima ispitivani su potencijalni biološki biljezi AB u krvi (plazmi i serumu). Pronalazak biološkog biljega AB u krvi omogućio bi jednostavan i brz probir oboljelih u populaciji. Nažalost, nijedan od do sada ispitivanih bioloških biljega nije postigao zadovoljavajuće vrijednosti osjetljivosti i specifičnosti. Zbog skupoće testova biološki biljezi AB u cerebrospinalnoj tekućini, koja se izuzima lumbalnom punkcijom, nažalost, ne određuju se u većini bolnica u Republici Hrvatskoj. U Hrvatskom institutu za istraživanje mozga biološki biljezi AB u uzorcima likvora dobivenih iz suradnih medicinskih ustanova određuju se neprekinuto od 2004. godine na teret sredstava dobivenih za znanstvene projekte. Slikovni biljezi (MR, pozitronska emisijska tomografija) također se nedovoljno primjenjuju zbog skupoće radionuklida i sofisticirane opreme koja nije široko dostupna. Za usporedbu, MR je triput skuplji, a PET čak 25 puta skuplji od mjerena koncentracija A β ₁₋₄₂, t-tau i p-tau₁₈₁ u likvoru.

Dijagnostički potencijal navedenih biljega nastoji se poboljšati novim biljezima koji bi omogućili još pouzdano otkrivanje bolesti u što je moguće ranijem stadiju bolesti, a kako bi se potencijalni lijekovi i terapijski postupci pokušali primijeniti i prije znatno uznapredovalih patoloških promjena.

5.2. TEST SKRIVENOG OBJEKTA U RANOJ DIJAGNOSTICI ALZHEIMEROVE BOLESTI

Alzheimerova bolest (AB) neurodegenerativna je bolest čija su glavna klinička obilježja podmukao početak, sporo progresivno oštećenje epizodičnog deklarativnog pamćenja te poremećena prostorna orijentacija. U AB postoji posebna predilekcija za stvaranje i nakupljanje patoloških promjena u strukturama medijalnog dijela sljepoočnog režnja, preciznije, u transentorinalnoj i entorinalnoj moždanoj kori te hipokampalnoj formaciji, a upravo su te promjene zaslužne za početno oštećenje prostornoga snalaženja i procesa pretvorbe kratkotrajnog u dugotrajno epizodično pamćenje.

Činjenica da akumulacija patoloških promjena u mozgu oboljelih počinje 10 – 20 godina prije pojavljivanja kliničkih simptoma i znakova bolesti temelj je suvremenih istraživanja bioloških biljega (biomarkera) u prodromalnom (pretkliničkom) stadiju bolesti. U posljednjih nekoliko godina proveden je velik broj istraživanja u kojima je analizirana povezanost oštećenja pojedinih komponenti sposobnosti snalaženja u prostoru s različitim stadijima AB.

Prostornu orijentaciju možemo definirati kao sposobnost određivanja i održavanja putanje od jedne pozicije prema drugoj. Pronalazak puta složeno je ponašanje sastavljeno od više komponenti u kojem sudjeluju brojne neuronske mreže. Iako precizni mehanizmi funkcioniranja prostorne orijentacije nisu potpuno razjašnjeni, zna se da u ljudi postoje najmanje dva sustava za snalaženje u prostoru: alocentrički i egocentrički. Alocentrička prostorna orijentacija neovisna je o promatraču, a prema jednoj od teorija, smatra se da je sadržana u hipokampusu u obli-

ku kognitivne karte koja obuhvaća međusobni odnos i relativne udaljenosti pojedinih objekata u okolini. Također je identificiran i veći broj vrsta stanica koje sudjeluju u mehanizmima alocentričke orijentacije, npr. stanice koje su aktivne pri pozicioniranju tijela u određenoj točki u prostoru (*place cells*) smještene u hipokampusu, stanice koje kodiraju mrežu jednakostraničnih trokuta koji mapiraju prostor po kojemu se krećemo i s njima povezane distalne orijentire u prostoru neovisne o trenutačnoj poziciji (*grid cells*) smještene u medijalnom dijelu entorinalne moždane kore, stanice koje procjenjuju udaljenost od granica u okolini (*boundary vector cells*) te stanice koje okidaju ovisno o smjeru položaja glave u horizontalnoj ravnini (*head direction cells*). Egocentrički tip prostorne orijentacije neovisan je od djelovanja hipokampa, a, prije svega, ovisi o funkcionalnom integritetu moždane kore desnoga parijetalnog režnja.

Podatci o položaju i smjeru kretanja subjekta temelje se na vestibularnim i somatosenzoričkim informacijama, a u skladu s njima potom se određuju udaljenost i odnos između objekata. Kako bismo pronašli pravi put u nekoj okolini, potrebno je pretvoriti koordinatne informacije iz alocentričke karte u entorinalnoj moždanoj kori i hipokampusu u s vlastitim tijelom povezane egocentričke reprezentacije u stražnjem dijelu moždane kore desnoga parijetalnog režnja, koje će davati potrebne informacije premotoričkoj moždanoj kori i tako dirigirati lokomotornom aktivnošću usmjerenoj prema cilju.

U ljudi oboljelih od AB teškoće u prostornome snalaženju mogu se uočiti u svakodnevnim aktivnostima. U početku se mogu zamijetiti samo aktivnim ispitivanjem posebno dizajniranim testovima, no s vremenom se pojavljuju i očite poteškoće snalaženja u nepoznatoj okolini. Us-

pored s progresijom bolesti bolesnik postaje sve više dezorientiran, napisljeku i u vlastitome domu. Iako su se takve teškoće prije gotovo redovito pripisivale smetnjama pamćenja, u novije vrijeme prevladava mišljenje da do toga dolazi zbog poremećaja mehanizama prostorne orientacije.

S obzirom na mogućnost uspješnijeg liječenja u ranijim stadijima bolesti, veliki je naglasak na istraživanju dijagnostičkih metoda koje će sa što većom specifičnošću i osjetljivošću prepoznati već i blage kognitivne smetnje koje mogu napredovati u AB. Poremećaj prostorne orientacije često prethodi poteškoćama upamćivanja i karakterizira prodromalni stadij bolesti. Testovi prostorne orientacije koji bi registrirali i diskretne poremećaje snalaženja u prostoru stoga se ubrajaju u važne potencijalne biljege rane AB. Takvi bi testovi trebali biti u mogućnosti i diferencijalnodijagnostički razlučiti AB od drugih stanja klinički prezentiranih kognitivnim poremećajem. S tim se ciljem u posljednjih nekoliko godina počeo primjenjivati i test skrivenog objekta, odnosno njegove inačice.

Test je zapravo inačica Morrisova vodenog labirinta (*Morris water maze*). Tim su testom provedena brojna istraživanja prostorne orientacije na glodavcima s lezijom hipokampa koja su i danas temelj većine spoznaja o prostornoj orientaciji. Uz informirani pristanak, test skrivenog objekta provodi se od travnja 2015. godine svim zainteresiranim osobama besplatno na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga u Zagrebu. Testiranje se izvodi u zatvorenoj, cilindričnoj areni promjera 3 metra, okružene tamnoplavim, neprozirnim zastorom i traje manje od 20 minuta. Pri izvođenju testa ispitanici imaju zadatak pronaći cilj koji nije vidljiv, nego se za orientaciju moraju poslužiti ranije zapam-

ćenom pozicijom cilja u odnosu prema početnoj poziciji i/ili tzv. distalnim orientirima. Osam brojčanih zaslona postavljenih na unutrašnjoj strani zastora arene služe kao oznake početne pozicije i distalni orientiri. Ispitanici ih ne vide kada nisu uključeni. Kad su uključeni, pojedini distalni orientiri svijetle u obliku triju vodoravnih ili dviju okomitih linija ili pak čine startnu poziciju u obliku crvene točke. U stropu arene nalazi se osam lasera čija se svjetlost projicira na pod u obliku kružnice i čini cilj te kamera koja prati kretanje ispitanika.

Testom skrivenoga objekta mogu se testirati obje vrste prostorne orientacije: alocentrička i egocentrička. Sastoje se od četiriju podgrupa sljedećih podtestova: alocentrički-egocentrički, egocentrički, alocentrički i alocentrički s odgodom. U prvom se za pronalazak cilja ispitanici mogu služiti odnosom i međusobnim udaljenostima cilja od početne pozicije i dva distalna orientira. U drugom se u tu svrhu mogu koristiti samo početnom pozicijom, dok distalni orientiri nisu prikazani. U trećem podtestu samo dva distalna orientira pomažu pri pronalasku cilja, dok je lokacija cilja neovisna o početnoj poziciji. Treći i četvrti podtest jednaki su, osim što se u četvrtome testiranje provodi uz odgodu od 30 minuta. Svaki se podtest sastoji od osam ponavljanja, osim posljednjeg koji se sastoji od dvaju. U svakom ponavljanju i u svakom podtestu cilj, početna pozicija i distalni orientiri mijenjaju položaj polunasumičnim redoslijedom, zadržavajući pritom jednake međusobne odnose. Svakih se podtest izvodi u realnoj i virtualnoj verziji (na monitoru računala) koje su jednake po broju i vrsti podtestova. Kada ispitanik smatra da je pronašao cilj, obilježi ga štapom koji drži u ruci (a na štalu se nalazi LED lampica). Nakon izvođenja testa računalom se mjeri udaljenost

između mjesta gdje je bio prikazan cilj i pozicije LED lampice, tj. štapa kojim je ispitanik označio mjesto na kojem misli da se nalazio skriveni objekt. Navedena izmjerena udaljenost označuje vrijednost izmjerene pogreške, a u analizi sposobnosti prostorne orijentacije ispitanika rabi se srednja vrijednost unutar svake podgrupe testova.

S obzirom na dosadašnja iskustva i objavljene rezultate, test skrivenog objekta pokazuje se kao dobar i koristan dijagnostički instrument za rani stadij AB, ali je također koristan i za diferencijalnu dijagnozu sindroma demencije. Prema ispitivanju u kojemu je sudjelovalo 65 osoba podijeljenih u pet skupina (ispitanici s AB, pojedinim podtipovima blagoga kognitivnog poremećaja, ispitanici sa subjektivnim smetnjama pamćenja te zdrave kontrole), zamjećeno je statistički značajno odstupanje u izmjerenoj

pogrešci u pronaalaženju cilja u ispitanika s AB i amnestičkim podtipom blagoga spoznajnog poremećaja u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima. Skupina ispitanika s jednim ili oba ε4 alela *ApoE* gena klinički prezentirana amnestičkim podtipom blagoga spoznajnog poremećaja imala je višu vrijednost izmjerene pogreške i time više odgovarala klinički ranome stadiju AB nego *ApoE* negativnoj skupini (kombinacije genotipova ε2 i ε3) klinički također prezentiranoj amnestičkim podtipom blagoga spoznajnog poremećaja.

Ovisno o zahvaćenim domenama u kojima se pojavljuju kognitivne smetnje, pojedini podtipovi blagoga kognitivnog poremećaja karakterizirani su različitim rezultatima na testu skrivenog objekta, što ima dijagnostičku vrijednost jer poboljšava vjerojatnost točnijeg predviđanja progresije u AB.

LITERATURA

1. Babić M, Švob Štrac D, Muck-Šeler D, Pivac N, Stanić G, Hof PR i sur. Update on the core and developing cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. *Croat. Med. J.* 2014 Aug;55 (4):347-65.
2. Babić M, Vogrinč Ž, Diana A, Klepac N, Borovečki F, Hof PR i sur. Comparison of two commercial enzyme-linked immunosorbent assays for cerebrospinal fluid measurement of amyloid β1-42 and total tau. *Transl. Neurosci.* 2013 Jun ;4 (2):234-40.
3. Babić Leko M, Borovečki F, Dejanović N, Hof PR, Šimić G. Predictive value of cerebrospinal fluid visinin-like protein-1 levels for Alzheimer's disease early detection and differential diagnosis in patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2015;50(3):765-78.
4. Boban M, Grbić K, Mladinov M, Hof PR, Süßmair C, Ackl N i sur. Cerebrospinal fluid markers in differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Coll. Antropol.* 2008;32(Suppl 1):31-6.
5. Boban M, Šarac H, Mimica N, Mladinov M, Süßmair C, Ackl N i sur. CSF tau proteins in differential diagnosis of dementia. *Transl Neurosci.* 2010;1:43-8.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P i sur. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010 Nov ;9 (11):1118-27.
7. Laczo J, Andel R, Vyhalek M, Vlcek K, Magerova H, Varjassyova A. i sur. Human analogue of the Morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neurodegener. Dis.* 2010;7 (1-3):148-52.
8. Šarac H, Hajnšek S, Bašić S, Henigsberg N, Radoš M, Šimić G. Magnetic resonance spectroscopy and measurement of tau epitopes of autopsy proven sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with non-specific initial EEG, MRI and negative 14-3-3 immunoblot. *Coll. Antropol.* 2008 Jan;32(Suppl 1):199-204.
9. Šimić G, Babić Leko M, Wray S, Harrington C, Delalle I, Jovanov-Milošević N i sur. Tau protein hyperphosph-

- horylation and aggregation in Alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies. *Biomolecules* 2016 Jan 6; 6 (1): 6.
10. Šimić G, Babić Leko M, Wray S, Harrington CR, Delalle I, Jovanov-Milošević N i sur. Monoaminergic neuropat-
- hology in Alzheimer's disease. *Prog. Neurobiol.* 2016 Apr; S0301-0082(15)30089-7.
11. Duraković Z. i sur. *Gerijatrija – medicina starije dobi.* Zagreb: C.T. – Poslovne informacije, d.o.o.; 2007.

EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER DISEASE

Early detection of Alzheimer's disease (AD) is possible only with reliable biomarkers. In addition to early diagnosis, biomarkers also serve for monitoring disease progression and response to therapy (so-called „theragnostics”). To date, the most promising biomarkers for early detection of AD are proteins from cerebrospinal fluid (CSF) and neuroimaging biomarkers. Current core CSF biomarkers are amyloid β_{42} , total tau, and phosphorylated tau proteins. Unfortunately, they are not sufficient for reliable early diagnosis of AD due to overlapping values with other primary causes of dementia syndrome and normal aging. Therefore, there is an urgent need for detection and validation of novel CSF and other biomarkers for reliable diagnosis of AD. Besides CSF biomarkers, a potential usefulness of a novel hidden object test for spatial orientation testing in individuals suspected for dementia is discussed. There is hope that in the near future combination of known and new biomarkers will enable early diagnosis of AD even in the asymptomatic individuals i.e. in the preclinical stage of the disease.

Key words: Alzheimer's disease, early diagnosis, biomarkers, cerebrospinal fluid, spatial orientation