

Јелена Митровић

Дом здравља "Др Симо Милошевић", Београд, Србија

Значај правовременог дијагностиковања благог когнитивног оштећења код пацијената у раду лекара опште медицине

Кључне речи:

благо когнитивно оштећење,
деменција,
мини ментал тест

Сажетак

Благо когнитивно оштећење представља стање између заборављања, очекиваног за године и образовање, и почетних облика деменције. Значај правовременог откривања овог обољења на нивоу примарне здравствене заштите је вишеструк. Задатак лекара опште медицине је да коришћењем стандардних когнитивних тестова издиференцира пацијенте који имају благо когнитивно оштећење и упуту их на даље нивое здравствене заштите. Битно је препознати ове пацијенте на почетном стадијуму болести, да би се терапијским мерама на њих могло утицати док болест не еволуира у деменцију. Етиологија поремећаја није сасвим јасна. Претпоставља се да су могући узроци дегенеративног, васкуларног, метаболичког, трауматског или психијатријског порекла. Дијагноза се поставља узимањем анамнезе и хетероанамнестичких података, батеријом неуропсихолошких тестова и визуализационим методама: нуклеарном магнетном резонанцијом (НМР), позитронском емисионом томографијом (*Positron-Emission Tomography-PET*), *singl foton* емисионом компјутерском томографијом (*SPECT*), функционалном нуклеарном магнетном резонанцијом (*fNMR*) и *MR* спектрометријом (*MRS*). Уз њих, одређене резултате може пружити и квантитативни електроенцефалограм (*kEEG*). Лечење укључује примену неколико врста лекова, као и когнитивну рехабилитацију. Прави лек, који би осигурао да благо когнитивно оштећење не пређе у деменцију, још увек не постоји. Без обзира на то, због старења светске популације ово је проблем који ће морати у будућности да се решава, те је улога лекара на примарном нивоу здравствене заштите од кључног значаја.

Увод

Лекари у примарној здравственој заштити стално се сусрећу са пацијентима старијег животног доба, који се жале на заборављање. Ове тегобе се најчешће игноришу и сматрају очекиваним за године старости. Ипак, лекари опште медицине би требало да имају у виду постојања благог когнитивног оштећења као патолошког супстрата, ради ране дијагностике и даљег праћења ових болесника. Примена когнитивних тестова (конкретно *Mini mental test-a*) у свакодневној клиничкој пракси не изискује много времена, пацијенти радо пристају на његово извођење јер није инвазиван, а резултат јасно указује на постојање благог когнитивног оштећења или, у тежим случајевима, деменције.

Циљ рада

Циљ овог рада је детаљније објашњење ентитета *благо когнитивно оштећење*, у сврху његовог бољег разумевања од стране лекара опште медицине у свакодневној клиничкој пракси. Истовремено, благо-временно дијагностиковање благог когнитивног оштећења пружа могућност за боље разумевање тегоба ових пацијената и правовремено дијагностиковање док болест не пређе у деменцију.

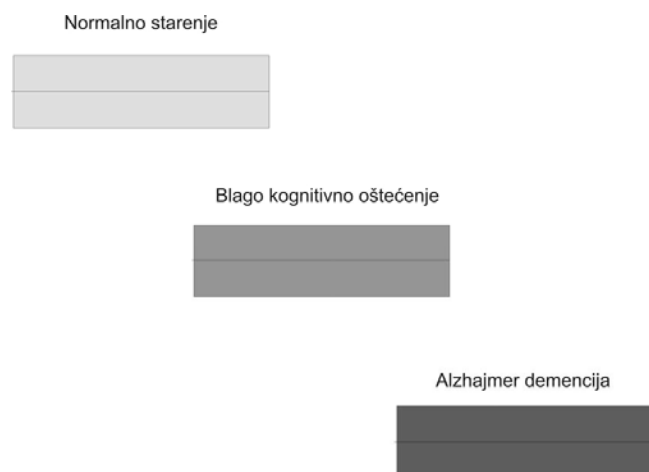
Дефиниција ентитета и његова класификација

Благо когнитивно оштећење (*Mild Cognitive Impairment* - *MCI*) представља синдром дефинисан као когнитивно оштећење које је веће него очекивано за године и образовање испитаника, али које не омета значајније функционисање појединца у свакодневном животу. Оно представља прелазну фазу између заборављања типичног за нормално старење, и благих облика деменције^{1,2}.

Критеријуми за дијагнозу *MCI* су следећи:

- субјективне жалбе пацијента на проблеме са памћењем, потврђене од стране неке блиске особе из његове околине;
- објективно оштећење памћења веће од очекиваног у односу на године старости;
- релативно очувано глобално когнитивно стање у односу на године старости;
- очуваност активности свакодневног живота;
- одсуство деменције.

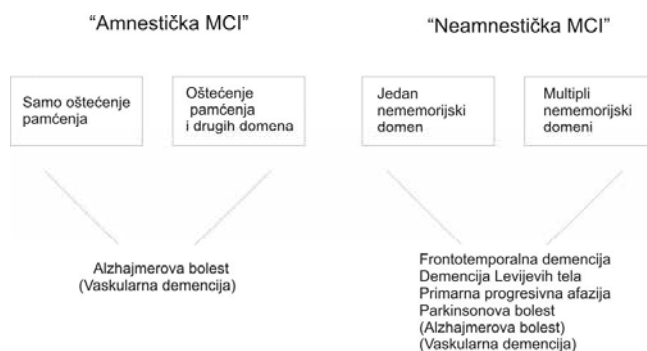
Наведене критеријуме су користили истраживачи са Мејо клинике (САД) у својим студијама (*Mayo Alzheimer's Disease Research Center*)³. Поред критеријума који дијагностикују ово стање, требало би навести и тзв. критеријуме искључивања. Наиме, вероватна дијагноза *MCI* обухвата пацијенте који немају психијатријску, неуролошку (цереброваскуларну) болест, историју трауме главе, инфективну болест, урођене аномалије или неку системску болест које би довеле до когнитивног дефицита⁴. Ради бољег разумевања, на Графикону 1. је приказан однос *MCI* са нормалним стањем, с једне стране, и деменцијом, с друге стране.



Графикон 1. Когнитивни континуум који приказује преклапање граница између нормалног и *MCI* и деменције и *MCI*.

На самом почетку истраживачи су се фокусирали само на један тип *MCI*, амнестички тип, али је даљим истраживањима потврђено да постоји неколико клиничких субтипова *MCI*: амнестички *MCI* са оштећењем једног домена (*aMCI*), амнестички *MCI* са оштећењем мултиплих домена (*mdMCI a+*), неамнестички *MCI* са оштећењем једног домена (*MCI a-*), неамнестички *MCI* са оштећењем мултиплих домена (*mdMCI a-*)⁵.

Из овога јасно произилази да постоји група пацијената код којих може бити оштећено само памћење, други - код којих поред памћења могу бити оштећени и други когнитивни домени као, на пример, језик, егзекутивне функције, визуоспацијалне способности, или напред поменути домени могу бити оштећени и без оштећења памћења. Разлика између ових суптипова и њихов значај се увиђа тек када се посматра исход различитих форми благог когнитивног оштећења. Наиме, сваки тип *MCI* прелази у одређени тип деменције. Па тако, амнестички *MCI* са оштећењем једног домена најчешће прелази у Алцхајмер (*Alzheimer*) деменцију (*AD*) или у деменцију која се јавља код депресивних, психијатријских болесника. Амнестички *MCI* са оштећењем мултиплих домена поред две наведене, прелази и у васкуларну деменцију, док неамнестички *MCI* са оштећењем мултиплих домена прелази како у васкуларну деменцију, тако се често завршава и деменцијом Левијевих телашаца. Неамнестички *MCI* са оштећењем појединачног домена најчешће прелази у фронтотемпоралне деменције као и деменцију са Левијевим телашцима (Графикон 2).



Графикон 2. Схематски приказ класификације благог когнитивног оштећења и најчешћих клиничких презентација у које одређени типови обољења прелазе

Етиологија

Етиологија *MCI* није сасвим јасна. Наиме, сматра се да су могући узроци за појаву *MCI* дегенеративног, васкуларног, матаболичког, трауматског или психијатријског порекла⁶. На пример, пацијенти који болују од високог крвног притиска имају мањи

ризик од појаве когнитивног оштећења уколико им се правовремено ординира терапија⁷. Што се метаболичких узрока тиче, оксидативни стрес се сматра пресудним за разна неуродегенеративна обољења, а одређену улогу вероватно има и витамин *E*^{8,9}. Поред већ поменутих обољења, лекари у примарној здравственој заштити би требало да изврше испитивања на *MCI* код пацијената који болују и од хипотиреоидизма, *sleep apnea* синдрома, дијабетеса, хиперхолестеролемије, хипертензије, депресије, дефицита витамина, јер сви они могу представљати фактор ризика за појаву благог когнитивног оштећења или деменције¹.

Сви пацијенти код којих се сумња на *MCI* морају бити подвргнути свеобухватном прегледу, који укључује: физикални преглед, евалуацију неуролошког статуса, психијатријски статус, неуропсихолошко тестирање, лабораторијске анализе, анализу цереброспиналне течности, рутински електрокардиограм и енцефалограм, компјутеризовану томографију и магнетну резонанцију¹⁰.

Епидемиологија

Преваленција проблема са памћењем код старих људи, преко 65 година, варира између 25%-50% у зависности од метода мерења и врста студија¹¹. Преваленција субјективних жалби на губитак памћења расте с годинама, од 43% код популације 65-74 године до чак 88% код старијих од 85 година¹². С обзиром на старење светске популације, овај проблем ће постати све распрострањенији, па је тако, на пример, Велика Британија направила Национални водич за деменцију у коме је процењено да је 2008. у Великој Британији било 700.000 оболелих од деменције, што је државу коштало 17 милијарди фунти; предвиђа се да ће 2038. године од деменције боловати 1,4 милион људи, што ће коштати преко 50 милијарди фунти¹³. Није позната тачна преваленција пацијената оболелих од благог когнитивног оштећења и деменције у ординацији лекара опште медицине. Наиме, није рађено много рандомизованих студија које су се бавиле овом проблематиком, али једна од њих је спроведена у Немачкој 2007. године. У наведеној студији испитивање је обављено на узорку од 3.327 пацијената преко 75 година и преваленција благог когнитивног оштећења је износила 15,4%, односно 25,2% за модификовано благо когнитивно оштећење (које не укључује критеријум субјективног когнитивног оштећења, већ других немеморијских домена). Стопе су значајно расле са старењем испитаника¹⁴. Такође, 2010. је спроведено још једно истраживање у Немачкој на узорку од 4.145 пацијената, у којем је преваленцијаа благог когнитивног оштећења износила 7,8%, а модификованог благог когнитивног оштећења 12,2%. Обе студије показују да је преваленција благог когнитивног оштећења висока

у општој популацији и да значајно зависи од примењених критеријума¹⁵.

Дијагностика

Дијагностика почиње жалбом болесника или некога из његове околине. Пацијенти се најчешће жале на заборављање имена познаника, да не могу да пронађу адекватан појам за ствари које желе да именују, да не знају где су оставили личне ствари, као и да понекад губе ток мисли усред разговора или неке радње. Међутим, овакве жалбе су присутне код 56% популације старих и средовечних¹⁶. Због велике преваленције пацијената који исказују своје тегобе, Петерсен (*Petersen*) је увек наглашавао потребу за усаглашавањем исказа пацијената са представом коју о њима имају њихови најближи, односно људи који их посматрају. У ту сврху конструисано је неколико упитника, као што су *Blessed Dementia Scale*¹⁷ и *Clinical Dementia Rating*¹⁸. Оба упитника су у форми делимично структурираног интервјуа и прикупљају податке од "посматрача". Првим се испитују три широка домена: извођење свакодневних активности (сналажење, коришћење новца, управљање домаћинством...), личне навике (једење, спровођење личне хигијене, облачење...) и поремећаји саме личности (повећана егоцентричност, недостатак самоконтроле, умањена иницијативност...).

Неуропсихолошка евалуација суспектног когнитивног оштећења се спроводи на свим нивоима здравствене заштите. На основном, базичном нивоу, на нивоу примарне здравствене заштите, скрининг *MCI* се спроводи применом *кратких когнитивних тестова* чиме се добија увид у глобалну когнитивну функцију испитаника. На нешто вишем нивоу примењује се *батерија неуропсихолошких тестова* да би се издиференцирали потенцијално органски оштећени региони мозга. У професионалној пракси неуропсихолога употреба ових тестова треба да одговори на велики број клиничких питања, односно представља део интегративног дијагностичког поступка¹⁰. Најважнији *кратки когнитивни тестови* су: *The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* тест који покрива мултипле когнитивне домене, *Dem Tect test* који има сличну покривеност домена¹⁹, *The Modified Mini Mental State Examination* који је конструисан да уочи ране когнитивне промене²⁰, *The General Practitioner Assessment of Cognition* који је специјално дизајниран за примарну здравствену заштиту²¹, итд.

У свакодневној пракси лекари опште медицине могу са лакоћом да примене *mini mental test*¹⁸ ради процене когнитивног статуса пацијената (Прилог 1).

Прилог 1. *Mini mental test*

Име и презиме _____
Датум рођења _____
Место, установа и датум тестирања _____

• Оријентација

1. Која је година, годишње доба, месец, датум, дан у недељи (за сваки тачан одговор рачунати по један поен, максимално **5** поена)
2. Где се налазимо? Која је држава, република, град, установа, спрат (за сваки тачан одговор рачунати по један поен, максимално **5** поена)

• Памћење

3. Испитивач именује три објекта - по секунд за сваки, испитаник би након тога требало да понови сва три објекта (за сваку правилно поновљену реч добија по један поен, максимално **3** поена). По потреби се речи понављају док се не запамте.

• Пажња и рачунање

4. Серијски одузимајте бројеве од 100-7 (одговор је 93, 86, 79, 72, 65; за сваки тачан одговор рачунати по један поен, максимално **5** поена)

• Присећање

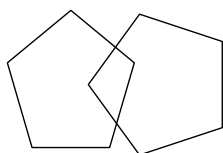
5. Испитаник би требало да понови речи из питања у вези са памћењем (за сваки тачан одговор рачунати по један поен, максимално **3** поена)

• Говорни тестови

6. Показати испитанику два објекта и тражити му да их именује, нпр. оловка, сат... (за сваки тачан одговор рачунати по један поен, максимално **2** поена)
7. Рећи испитанику да понови за Вама: Прво београдско паробродарско друштво (за правилно поновљену реченицу рачунати **1** поен)

• Извршавање комплексних радњи

8. Рећи испитанику: "Узмите папир десном руком, савијте га на пола и дајте га мени" (за сваку правилно спроведену радњу рачунати по један поен, максимално **3** поена)
9. Рећи испитанику: "Прочитајте и урадите ово: Затворите очи" (за правилно извршену радњу рачунати **1** поен)
10. Рећи испитанику да напише реченицу по свом избору. (за правилно спроведену радњу рачунати **1** поен)
11. Рећи испитанику да прецрта следећу слику (за правилно нацртану слику рачунати **1** поен)



Максималан број бодова **30**

Тумачење теста

- 26-30 бодова - нормална когниција
- 20-25 бодова - благо когнитивно оштећење
- 10-19 бодова - значајно когнитивно оштећење, може бити дијагностикована деменција
- ≤9 бодова тешка когнитивна дисфункција, тешка деменција

Тест се састоји од питања којима се испитују следеће когнитивне функције: упамћивање, пажња и рачунање, оријентација у простору и времену, присећање, именовање, понављање, комплексне наредбе. Максималан број бодова које пацијент може да оствари износи 30. Нормалну когницију представља сваки резултат изнад 26 бодова. Уколико је број остварених бодова испод 26, резултат теста указује на когнитивно оштећење и то: тешко (≤9 поена), умерено (10-19 поена) или благо (20-25 поена). Што се ограничења теста тиче, највећим делом је вербалне природе, па је тестирање пацијената са афазом немогуће. Такође, код пацијената који имају неки физички проблем, као што је недостатак слуха или немогућност читања инструкција или неки моторни дефицит па имају проблем са писањем и цртањем, тестирање је отежано. Постоји и неколико корекционих табела за тумачење овог теста у односу на образовање пацијента, али је за брзу оријентацију у ординацијама лекара опште медицине у основном облику сасвим довољан.

Неуропсихолошки тестови могу са великом тачношћу (сензитивност већа од 80%, специфичност већа од 90%) да покажу разлику између оболелих од деменције и когнитивно очуваних старијих људи²².

Своје место у дијагностици *MCI* имају и визуализациони методи. Из познавања патолошког супстрата *MCI*, јасно је да је регион од интереса у испитивању визуализационим методима медиотемпорални регион, с посебним нагласком на хипокампус и енторинални кортекс. *MCI* се испитује следећим визуализационим методима: нуклеарном магнетном резонанцијом (*NMR*), позитронском емисионом томографијом (*PET*), *singl foton* емисионом компјутерском томографијом (*SPECT*), функционалном нуклеарном магнетном резонанцијом (*fNMR*) и *MR* спектрометријом (*MRS*). Уз њих, одређене резултате може пружити и квантитативни електроенцефалограм (*kEEG*)²³.

Лечење

Циљ лечења би требало да буде или постизање побољшања симптома болести, тачније меморијских функција (промнестички лекови), или успоравање или спречавање њене прогресије у деменцију (патогенетски приступ)²⁴. Лекови који су испитивани у лечењу *MCI* су из следећих група: инхибитори ацетилхолин естеразе

(ривастигмин, донепезил и галантамин); антиоксиданси (Гинко билоба, витамини *A*, *C* и *E*, *MAO* инхибитор селегелин); полни стероидни хормони (тестостерон ентанат), агонисти допаминергичких рецептора, анти-инфламаторни лекови (*Cox2* инхибитори), антиглутамергички (мемантин); ноотрофички (пирацетам) или примена метода когнитивне рехабилитације. Нажалост, изложена тренутна палета лекова који би се могли користити у лечењу *MCI* или макар довести до успорења конверзије у даљи стадијум болести, није довољна. Због тога је пажња истраживача усмерена на откривање нових, потенцијално бољих механизма деловања. Тако, на пример, доказана токсичност бета амилоида је довела истраживаче до тзв. антиамилоидног фармаколошког приступа²⁵. Неки други лекови су у фази истраживања и потенцијално ће бити ефикасни - на пример, *alzemed* или антагонисти серотонергичких *5-HT 3* рецептора²⁶. Поред бета амилоида, научници су се бавили и улогом токсичности *Tau* протеина. Утврђено је да инхибиција фосфорилације овог протеина доводи до спречавања неуротоксичности на анималном нивоу²⁷.

Закључак

Благо когнитивно оштећење и различити типови деменције у које оно може да пређе, представљају значајан социоекономски проблем савременог друштва. Популација је како у свету, а код нас посебно, све старија па тако расте и број ових болесника. Овај тип поремећаја

нарушава квалитет живота како болесника, тако и његове породице. Због свега наведеног лекари опште медицине морају бити укључени у скрининг пацијената са благим когнитивним оштећењем и њиховим правовременим упућивањем на више нивое здравствене заштите.

Значај *MCI*, као што је више пута наведено, пре свега је у томе што представља почетни стадијум одређених, врло тешких болести савременог човека. Даље смернице у вези са благим когнитивним оштећењем односиле би се прво на систематичније откривање ових пацијената при институцијама јавног здравља. Наиме, лекари у примарној здравственој заштити би требало, уз помоћ кратких когнитивних тестова (као што је *mini mental test*) да врше скрининг и уоче пацијенте који би ушли у оквир ове класификације. Такође, јавна свест о деменцији као болести старог доба би требало да се подигне на виши ниво у смислу неге и когнитивне рехабилитације ових пацијената. Велика су очекивања и од произвођача лекова, јер су медикаменти ти који у корену могу да промене исход благог когнитивног оштећења. Старење је само по себи скопчано са онеспособљавајућим чиниоцима како у физичком, тако и у психичком смислу, те је врло значајно спречити настанак неуродегенеративних обољења, са нагласком на деменцију, која то стање још више отежава.

Jelena Mitrović

Health center „Dr Simo Milošević“ Belgrade, Serbia

The significance of the timely set diagnosis of the mild cognitive impairment in the work of the general practitioner

Key words:

mild cognitive impairment,
dementia,
mini mental test

Abstract

Mild cognitive impairment (MCI) represents condition between memory loss expected for age and education and initial forms of dementia. Early diagnosis is crucial on the primary health care level. General practitioner, using standard cognitive tests, needs to separate patients suffering from mild cognitive impairment and refer them to higher instances. It is important to recognize this condition at the initial stage, in order to take therapeutic measures before the condition evolves into dementia. Etiology of the condition remains unclear, although vascular, metabolic, traumatic or psychiatric causes are suspected. Clinical diagnosis is based on patient's history (with heteroanamnesis), battery of neuropsychological tests and neuroimaging techniques (magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT), functional MRI (fMRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS). Quantitative electroencephalography (qEEG) is sometimes useful. Treatment includes several types of medication and cognitive rehabilitation. Still, there is still no treatment that could prevent transition from mild cognitive impairment to dementia. Nevertheless, since the world population is getting older, maximum efforts for solution of this problem is essential for the future. That makes the role of the primary healthcare doctors invaluable.

Literatura References

1. Levey A, Lah J, Goldstein F, Steenland K, Bliwise D. *Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease*. Clin Ther 2006;28(7):991-1001.
2. Brodaty H, Heffernan M, Kochan NA, Draper B, Trollor JN, Reppermund S, et al. *Mild cognitive impairment in a community sample: the Sydney Memory and Ageing Study*. Alzheimers Dement 2013;9(3):310-7.
3. Petersen RC. *Mild Cognitive impairment as a diagnostic entity*. Journal of Internal Medicine 2004;256:183-94.
4. Lopez OL, Becker JT, Jagust WJ. *Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77(2):159-65.
5. Petersen RC. *Mild Cognitive Impairment*. N Engl J Med 2011;364:2227-34.
6. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. *Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment*. J Intern Med 2004;256:240-6.
7. Dichgans M, Zietemann V. *Prevention of vascular cognitive impairment*. Stroke 2012;43(11):3137-46.
8. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. *Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options*. Curr Neuropharmacol 2009;7(1):65-74.
9. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M et al. *Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial*. JAMA. 2014;311(1):33-44.
10. Wahlund LO, Pihlstrand E, Eriksson Jönköping M. *Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic*. Acta Neurol Scand 2003;107(suppl 179):21-4.
11. Abdulrab K, Heun R. *Subjective memory impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria*. Eur Psychiatry 2008;23:321-3.

12. Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Zenzola A, Menga R, et al. *Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment* The Italian Longitudinal Study on Aging. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(7):26-34.
13. Department of Health. *Living well with dementia: National Dementia Strategy*. London 2009; Dostupno na: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/168221/dh_094052.pdf
14. Luck T, Riedel-Heller SG, Kaduszkiewicz H, Bickel H, Jessen F, Pentzek M, et al. *Mild Cognitive Impairment in General Practice: Age-Specific Prevalence and Correlate Results from the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe)*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24(4):307-16.
15. Dlugaj M, Weimar C, Wege N, Verde PE, Gerwig M, Dragano N, et al. *Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Its Subtypes in the Heinz Nixdorf Recall Study Cohort Dement*. *Geriatr Cogn Disord* 2010;30(4):362-73.
16. Slavin MJ, Brodaty H, Kochan NA, Crawford JD, Trollor JN, Draper B, et al. *Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18(8):701-10.
17. Keller A, Sherman E, Strauss E. *Blessed Dementia Scale*. In: *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Kreutzer J, DeLuca J, Caplan B. Ed. 413-5. Springer, New York, 2011.
18. Perneckzy R, Wagenpfeil S, Komossa K, Grimmer T, Diehl J, Kurz A. *Mapping Scores Onto Stages: Mini-Mental State Examination and Clinical Dementia Rating*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(2):139-44.
19. Artero S, Petersen R, Touchon J, Ritchie K. *Revised Criteria for Mild Cognitive Impairment: Validation within a Longitudinal Population Study*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:465-70.
20. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-9.
21. Brodaty H, Low LF, Gibson L, Burns K. *What Is the Best Dementia Screening Instrument for General Practitioners to Use?* *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(5):391-400.
22. Jacova C, Kertesz A, Blair M, Fisk JD, Feldman HH. *Neuropsychological testing and assessment for dementia*. *Alzheimers Dement* 2007;3(4):299-317.
23. Petit D, Gagnon JF, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. *Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders*. *J Psychosom Res* 2004;56(5):487-96.
24. Taniguchi M, Okayama Y, Hashimoto Y, Kitaura M, Jimbo D, Wakutani Y, et al. *Sugar Chains of Cerebrospinal Fluid Transferrin as a New Biological Marker of Alzheimer's Disease*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26(2):117-22.
25. Bentue'-Ferrer D, Allain H. *Medicaments avisee anti-amyloide*. *L'Anne e Gerontologique* 2006;20:76-83.
26. Ju Yeon Ban, Yeon Hee Seong. *Blockade of 5-HT(3) receptor with MDL 72222 and Y 25130 reduces beta-amyloid protein (25--35)-induced neurotoxicity in cultured rat cortical neurons*. *Eur J Pharmacol* 2005;520(1-3):12-21.
27. Doglio LE1, Kanwar R, Jackson GR, Perez M, Avila J, Dingwall C, et al. *Gammacleavage-independent functions of preseniline, nicastrine, and alpha-1 regulate cell-junction organization and prevent tau toxicity in vivo*. *Neuron* 2006;50(3):359-75.

Примљен • Received: 14/01/2014
Прихваћен • Accepted: 11/03/2014