

Choroba Alzheimera u pacjentów geriatrycznych – aspekty diagnostyczne, terapeutyczne i opiekuńcze

Alzheimer's disease in geriatric patients – diagnostic, therapeutic and care aspects

Kacper Dłużniewski, Barbara Matusiak, Jagoda Działuk, Karol Harmoza, Magdalena Kielkucka, Mateusz Porada, Aleksandra Mężykowska, Aleksandra Ossowska, Oliwia Kwiatkowska, Kornelia Kędziora-Kornatowska

Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Streszczenie

Wstęp. Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną otępienia u osób starszych, a jej częstość gwałtownie rośnie wraz ze starzeniem się populacji. Charakteryzuje się postępującą neurodegeneracją, związaną z odkładaniem beta-amyloidu, patologii białka tau oraz licznymi zaburzeniami neuropsychologicznymi. Coraz większe znaczenie mają modyfikowane czynniki ryzyka, wczesna diagnostyka laboratoryjna i obrazowa oraz interdyscyplinarna opieka.

Materiał i metody. Niniejsza praca stanowi przegląd literatury z lat 2009-2025. Analizie poddano aktualne publikacje dotyczące epidemiologii, patofizjologii, biomarkerów i diagnostyki laboratoryjnej oraz farmakoterapii. Publikacje szukano z źródeł Pubmed, Google Scholar. **Wyniki.** Zgromadzona literatura potwierdza wieloczynnikową etiologię AD oraz rosnącą wartość biomarkerów w diagnostyce wczesnych stadiów choroby. Inhibitory acetylocholinoesterazy i memantyna zapewniają niewielką, ale powtarzalną poprawę funkcji poznawczych, zwłaszcza w terapii skojarzonej. W pracy wskazano także na obiecujące kierunki rozwoju – leczenie przeciwciałami monoklonalnymi i poszerzanie panelu biomarkerów zapalnych. **Wnioski.** Choroba Alzheimera wymaga wczesnej identyfikacji, zintegrowanej diagnostyki oraz specjalistycznej opieki. Modyfikacja stylu życia, personalizacja terapii i interdyscyplinarne wsparcie istotnie poprawiają funkcjonowanie pacjentów i odciążają opiekunów. Dynamiczny rozwój biomarkerów i terapii celowanych wskazuje na potencjał skuteczniejszego leczenia w przyszłości. *Geriatrics 2026;20:105-115. doi: 10.53139/G.20262023*

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, biomarkery, leczenie, patofizjologia, opieka, objawy kliniczne

Abstract

Introduction. Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in older people, and its prevalence is rapidly increasing as the population ages. It is characterized by progressive neurodegeneration associated with beta-amyloid deposition, tau protein pathology, and numerous neuropsychological disorders. Modifiable risk factors, early laboratory and imaging diagnostics, and interdisciplinary care are becoming increasingly important. **Material and methods.** This paper is a review of the literature from 2009-2025. Current publications on epidemiology, pathophysiology, biomarkers, laboratory diagnostics, and pharmacotherapy were analyzed. Publications were searched for in Pubmed and Google Scholar. **Results.** The collected literature confirms the multifactorial etiology of AD and the growing value of biomarkers in the diagnosis of early stages of the disease. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine provide a small but consistent improvement in cognitive function, especially in combination therapy. The study also points to promising areas of development, such as treatment with monoclonal antibodies and expanding the panel of inflammatory biomarkers. **Conclusions.** Alzheimer's disease requires early identification, comprehensive diagnosis, and specialized care. Lifestyle modifications, personalized therapy, and interdisciplinary support significantly improve patient functioning and reduce the burden on caregivers. The dynamic development of biomarkers

ORCID: Kacper Dłużniewski 0009-0009-4392-6317, Barbara Matusiak 0009-0000-7012-7398, Jagoda Działuk 0009-0009-7202-702X, Karol Harmoza 0009-0005-5889-7097, Magdalena Kielkucka 0009-0008-6155-6818, Mateusz Porada 0009-0000-1894-2563, Aleksandra Mężykowska 0009-0000-1845-7939, Aleksandra Ossowska 0009-0007-3013-4359, Oliwia Kwiatkowska 0009-0007-2740-0388, Kornelia Kędziora-Kornatowska 0000-0003-4777-5252

and targeted therapies indicates the potential for more effective treatment in the future. *Geriatrics* 2026;20:105-115. doi: 10.53139/G.20262023

Keywords: *Alzheimer's disease, biomarkers, treatment, pathophysiology, care, clinical symptoms*

Wstęp teoretyczny

Choroba Alzheimera (AD) jest chorobą neurodegeneracyjną spowodowaną odkładaniem się β amyloidu oraz białka Tau w mózgu chorego [1]. Choroba nieodwracalnie zaburza codzienne funkcjonowanie chorego. Pierwsze objawy występują najczęściej po 7 dekadzie życia, czyniąc chorobę Alzheimera najczęstszą przyczyną demencji w populacji geriatrycznej. Szacuje się, że w 2050 roku liczba chorych na świecie przekroczy 113 milionów [2]. Obecnie uważa się, że około 30% jest spowodowana modyfikowanymi czynnikami ryzyka, do których należą: cukrzyca typu 2, dyslipidemia, otyłość. Do wystąpienia choroby Alzheimera predysponują: brak wykształcenia, sytuacja rodzinna i społeczna. U osób wykształconych oraz dwujęzycznych choroba Alzheimera występuje rzadziej oraz pojawia się w późniejszym wieku, ponieważ dochodzi do budowania rezerwy poznawczej mózgu. U osób aktywnych społecznie choroba występuje rzadziej, ponieważ takie osoby są mniej narażone na utratę funkcji poznawczych [3].

Mamy 3 etapy choroby w zależności od nasilenia wystąpienia objawów: łagodny, umiarkowany i zaawansowany. Choroba charakteryzuje się pogorszeniem funkcji poznawczych, a także pozapoznawczych. Na początku choroby można stwierdzić problemy z pamięcią o niedawnych wydarzeniach, kłopoty z planowaniem, a ostatecznym objawem choroby jest demencja. U chorych możemy również zauważyć pogorszenie słuchu oraz węchu. Chód chorego staje się bardziej powolny. Niestety pomimo rozwoju nauki nadal nie mamy skutecznego leczenia AD, cały czas łagodzimy objawy choroby. Leczenie pacjentów, a także kompleksowa opieka nad nimi generuje ogromne koszty, jest również problemem i wyzwaniem socjalnym – w 2020 koszty leczenia i opieki na świecie wyniosły 305 bilionów dolarów, a w 2050 koszty przekroczą 1 trylion dolarów [1]. Kluczowe jest wczesne rozpoznanie i przeciwdziałanie nieodwracalnemu uszkodzeniu neuronów [2].

Epidemiologia występowania choroby

Szacuje się, że w 2019 roku na świecie ponad 55 milionów ludzi chorowało na demencję, a według prognoz przedstawionych przez WHO do roku 2050 liczba chorujących zostanie niemalże potrojona. Ze

względu na postęp wiedzy naukowej, większą świadomość społeczeństwa, a także bardziej nowoczesne narzędzia diagnostyczne AD jest diagnozowany coraz częściej oraz we wcześniejszych stadiach choroby [4].

Starzenie się społeczeństwa krajów rozwiniętych znacząco wpływa na zwiększającą się liczbę osób chorujących na Alzheimera [5].

W roku 2019 choroba Alzheimera została uznana za szóstą najczęstszą przyczynę zgonów w USA, a w latach 2020 oraz 2021 zajęła ona siódme miejsce [5].

Globalnie ilość zgonów w populacji ogólnej z powodu chorób otępiennych wzrosła o 148% pomiędzy 1990 a 2016. W grupie wiekowej powyżej 70 roku życia otępienie stanowi drugą najczęstszą przyczynę zgonów, którą w liczbach przewyższa jedynie choroba niedokrwienna serca [5]. Na podstawie badań przeprowadzonych w USA na grupie prawie 60 000 pacjentów zaobserwowano średni czas przeżycia po otrzymaniu diagnozy wynoszący około 4 lat. W podobnych badaniach na populacji europejskiej mediana przeżycia wynosiła 6 lat od otrzymania diagnozy [6].

Oprócz zgonów choroba Alzheimera jest również przyczyną niepełnosprawności i ogólnie złego stanu zdrowia. Według dostępnych badań, wśród mieszkańców krajów rozwiniętych, 1 na 10 osób powyżej 65 roku życia cierpi z powodu choroby Alzheimera, a grupie osób w wieku 85 lat i więcej choroba ta może dotyczyć nawet 1/3 populacji [5]. Z europejskich badań populacyjnych również wynika, że w populacjach osób starszych zapadalność na chorobę Alzheimera rośnie wraz z wiekiem- z 0,6% w grupie 65-59 lat, do 22,2% w grupie 90 lat i więcej [1].

Udowodniono również, że kobiety są obciążone większym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera, zwłaszcza w grupie wiekowej powyżej 80 roku życia [6].

Najbardziej znaczącymi czynnikami ryzyka w rozwoju choroby Alzheimera są podeszły wiek pacjenta oraz uwarunkowania genetyczne; są to czynniki niemodyfikowalne [6]. Wiek jest zdecydowanie najważniejszym czynnikiem ryzyka [5].

Na podstawie wyników badań obserwacyjnych przeprowadzonych w ostatnich latach zostało wyodrębnione kilka modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju choroby Alzheimera, zaliczając się do nich

między innymi współistniejące choroby, niezdrowy tryb życia czy też czynniki środowiskowe. Z kolei wśród czynników, które potencjalnie mogą opóźniać rozwój choroby wymienia się, między innymi: kontynuowanie edukacji w dorosłości, częste kontakty społeczne oraz dwujęzyczność [3].

Patofizjologia

Obecnie nie ma jednego szlaku wyjaśniającego jednoznacznie przyczynę choroby Alzheimerera. Postuluje się wiele teorii, z czego najwięcej uwagi poświęca się hipotezie kaskady amyloidowej. Pozostałe procesy mogą ją uzupełniać lub współuczestniczyć w chorobotworzeniu. Należą do nich hiperfosforylacja białka tau, teoria stresu oksydacyjnego, zapalenia, naczyniopochodna, cholinergiczna czy wad mitochondrialnych i genetycznych [7].

Artykuł autorstwa Christian Behl z 2024 r. podkreśla, że hipoteza kaskady amyloidowej pozostaje hipotezą roboczą – nadal ważną, ale już nie uznawaną za pełne wyjaśnienie choroby Alzheimerera. Behl wskazuje, że choć odkładanie się peptydu β -amyloidu ($A\beta$) wciąż może być kluczowym etapem, coraz więcej dowodów mówi za tym, że choroba ma bardzo wieloczynnikowy charakter i nie da się sprowadzić do jednej, linearnej ścieżki przyczynowej. W świetle niedawnych wyników badań klinicznych z przeciwciałami antyamyloidowymi autor zwraca uwagę na narastającą debatę: czy faktycznie usuwanie $A\beta$ przekłada się znacząco na poprawę w przebiegu choroby oraz na to, czy $A\beta$ jest przyczyną czy skutkiem procesu neurodegeneracyjnego [8]. Szlaki na tym białku prowadzące do AD wydają się różnić od tych niechorobotwórczych. Fizjologicznie białko APP jest rozkładane przez α -sekretagę do rozpuszczalnych w wodzie substancji. Patologia AD polega na działaniu na APP najpierw β -sekretagi, a następnie γ -sekretagi. W wyniku działania tych enzymów, powstają różnej długości cząstki $A\beta$, z czego najczęściej występuje $A\beta_{40}$ [8]. Proces odkładania się białek trwa wiele lat, stąd teoria, że w patomechanizmie choroby fazą wstępną jest akumulacja rozpuszczalnych produktów APP, a dopiero potem też tych nierozpuszczalnych [9]. Dodatkowo blaszki $A\beta$ mogą nasilać cytotoksyczność przez zaburzenie gospodarki wapniowej i lipidowej neuronów, co prowadzi do śmierci komórek.

Teoria hiperfosforylacji białka tau jest drugą wiodącą teorią wyjaśniającą powstawanie tej choroby. Białko tau fizjologicznie stabilizuje w neuronach mikrotubule do podziału komórkowego oraz uczestniczy w przekazywaniu cząsteczek sygnałowych między neuronami [1]. Hiperfosforylacja powoduje zaburzenie

fizjologicznych procesów komórkowych i prowadzi do apoptozy neuronów, co objawia się w dalszej konsekwencji otępieniem [8].

Wolne rodniki tlenowe (ROS) i reaktywne formy azotowe (RNS) nasilają zmiany spowodowane przez $A\beta$, zmieniając potencjał redoks blaszek. ROS i RNS mogą być również czynnikiem hiperfosforylacji białka tau. Dodatkowo działają neurotoksycznie poprzez działanie na wielonienasycone kwasy tłuszczowe neuronów [8]. Podczas patogenezy związanej z ROS ma również udział upośledzenie funkcji czynników, które chronią przed uszkodzeniem mitochondria [1].

Teoria zapalenia łączy się z wyżej wymienionymi hipotezami. Liczne przekaźniki zapalne mogą powodować aktywację toksycznych szlaków w neuronach, ostatecznie prowadzących do apoptozy. Dodatkowo nasilają stres oksydacyjny, przez co napędzają dalszy rozwój choroby [10]. Neurozapalenie jest jedną z przyczyn arytmii mózgowych, co upośledza procesy kluczowe dla zachowania funkcji poznawczych pacjentów. Charakteryzuje się to pogorszeniem konsolidacji pamięci, funkcji wykonawczych i przetwarzania sensorycznego, czyli aspektów ważnych klinicznie u chorych [10].

Deficyt cholinergiczny u pacjentów z AD może być spowodowany zmniejszoną możliwością wiązania receptorów nikotynowych, jak i również zmniejszoną ich gęstością występowania. Szczególnie dotyczy to obszarów limbicznych oraz podkorowych mózgu. Koreluje to z otępieniem nie tylko w AD, jak i również innych przyczynach otępień, natomiast w AD jest silniej wyrażone [9].

Wśród rodzinnych i autosomalnych przyczyn stwierdzono występowanie genetycznej mutacji allelu $\epsilon 4$ apolipoproteiny E (ApoE4), która zwiększa ryzyko zachorowania na AD [1]. Innym przykładem jest szczególnie mutacja w preseniline 1 (PSEN1), ale też w preseniline 2 (PSEN2). Przyczyny genetyczne są jednak rzadkością w AD [1].

Obraz kliniczny choroby

Choroba Alzheimerera (AD) obejmuje długą fazę bezobjawową, w której istnieją dowody organicznych zmian patologicznych, ale nie występują zaburzenia funkcji poznawczych i funkcjonalnych [12].

Wczesna faza choroby to łagodne upośledzenie funkcji poznawczych (MCI), które jest znanym czynnikiem ryzyka rozwoju AD [12]. Jest to stan pogorszenia funkcji poznawczych przekraczający oczekiwany poziom dla danego wieku i wykształcenia, ale nie spełniający kryteriów demencji [12]. Obejmuje zaburzenia

pamięci i myślenia takie jak: utrata pamięci, zapominanie, upośledzenie pamięci krótkotrwałej i wzmożony wysiłek w celu zapamiętywania rzeczy.

Inne objawy zgłaszane przez pacjentów to m.in.: upośledzenie interakcji społecznych, trudności w komunikacji oraz zmęczenie [12]. Dodatkowe symptomy raportowane przez otoczenie pacjentów są to: zmniejszona zdolność do szybkiego myślenia, zmniejszona zdolność do podejmowania decyzji, zapominanie, upośledzona pamięć krótkotrwała, zwiększony wysiłek wkładany w zapamiętywanie informacji oraz trudność w lokalizowaniu przedmiotów [12].

Wraz z postępowaniem zaawansowania choroby zaczynają występować równocześnie objawy neuropsychiczne i towarzyszące takie jak: apatia, depresja, lęk, pobudzenie, drażliwość, zaburzenia językowe, objawy psychotyczne, zaburzenia snu i odżywiania oraz pozostałe opisane w paragrafach poniżej. Wynikająca z nich utrata samodzielności wykonywania codziennych czynności życiowych jest istotnym wyznacznikiem dzielącym MCI od demencji wywołanej AD [12].

Apatia to stan psychiczny, w którym pacjenci przejawiają się obojętnością, utratą zainteresowania życiem i brakiem motywacji. Pojawia się u niemal 90% pacjentów chorujących na AD, jak i jest również powszechna w stadium prodromalnym choroby [13]. W neuroobrazowaniu może objawiać się jako dysfunkcja korowa w obszarze tylnego zakrętu obręczy oraz dolnej korze skroniowej, a także hipoperfuzja w tym samym obszarze. Dodatkowo efekt apatii jest uwidoczniiony jako podwyższony poziom białka tau i fosfo-tau w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) [13].

Depresja jest zbiorem wielu objawów, które mogą pojawiać się u pacjentów chorujących na AD [13]. Według zaleceń amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego (NIMH) diagnostyka depresji obejmuje: 3 objawy, z czego co najmniej 1 z nich to anhedonia lub obniżenie nastroju, natomiast dwoma pozostałymi mogą być: izolacja społeczna, zaburzenia apetytu lub snu, zmiany psychomotoryczne, drażliwość, zmęczenie, myśli rezygnacyjne i samobójcze [12]. Obraz kliniczny depresji nakłada się z obrazem klinicznym apatii [11,12]. skutkując problematycznym rozgraniczeniem między statystycznym występowaniem obu zjawisk. Według badań naukowych depresja może pojawiać się u ok. 15% pacjentów ze zdiagnozowanym AD [11].

Lęk jest trzecim co do częstości występowania, lecz najmniej poznanym, objawem zaburzeń neuropsychicznych u pacjentów chorujących na AD [14]. Na

początku choroby może objawiać się jako zmartwienie oraz rzutować na dodatkowe objawy somatyczne, a wraz z jej progresją może ewoluować do drażliwości lub nadmiernej aktywności psychomotorycznej [13].

Pobudzenie określane jako nerwowość i „nadmierne poruszanie się” — często opisywane w literaturze jako przemieszczanie się „tam i z powrotem” — oraz drażliwość klasyfikowana jako „łatwe wpadanie w złość” i uczucie niepokoju stanowią częste objawy pojawiające się u pacjentów chorujących na AD.

Zaburzenia językowe mogą pojawiać się już we wczesnych stadiach AD. Objawiają się jako niemożność nazywania obiektów, trudność w znalezieniu słów oraz zapominaniu znaczenia wyrazów. Wraz z zaostrzeniem choroby mogą pojawiać się również problemy z czytaniem i pisanem, a także umiejętnością powtarzania słów. W efekcie prowadzą one do wycofania społecznego u chorych pacjentów [15].

Według danych literaturowych objawy psychotyczne takie jak.: urojenia i halucynacje mogą występować nawet u połowy pacjentów chorujących na AD. Badania dodatkowo sugerują, że pojawianie się tych symptomów może wskazywać na progresję choroby. Typy urojeń wymienianych w literaturze obejmują m.in.: urojenia ogólne, paranoiczne czy porzucenia. Dodatkowo pacjenci zgłaszają występowanie halucynacji: słuchowych, wzrokowych dotykowych i nieskategoryzowanych.

Zaburzenia snu występują bardzo często u chorych na AD i mogą obejmować: zaburzenia mikroarchitektury snu, fragmentację snu nocnego, skrócenie czasu trwania snu, drzemki w trakcie dnia, a nawet odwrócenie cyklu snu i czuwania [16].

Zaburzenia odżywiania u pacjentów chorujących mogą obejmować wiele zmian m.in.: zaburzenia połykania, zaburzenia apetytu, zmiana preferencji żywieniowych wraz z rozwojem choroby, a także nowe nawyki żywieniowe.

Wraz z progresją choroby może pojawić się dyspraksja — zaburzenie w koordynacji ruchowej, oraz dodatkowe objawy pozapiramidowe takie jak: dystonia, akatyzja i objawy parkinsonowskie, a także nietrzymanie moczu i stolca [15].

Dodatkowo, według naukowców zmiany w ocenie wzrokowo-przestrzennej mogą stanowić dobry marker prognostyczny demencji w chorobie AD [17].

Diagnostyka laboratoryjna AD

Współczesna diagnostyka choroby Alzheimera (AD) coraz silniej opiera się na biomarkerach odzwier-

ciedlających realne procesy patofizjologiczne zachodzące w mózgu. Zgodnie z przyszłymi standardami amerykańskimi, proces diagnostyczny ma łączyć ocenę kliniczną z analizą biomarkerów nawet wówczas, gdy nie występują jeszcze uchwytnie zaburzenia funkcji poznawczych, lecz proces chorobowy jest obecny [18]. Konieczne jest zatem uporządkowanie etapów diagnostycznych, aby uniknąć częstych w praktyce błędów polegających na rozpoznawaniu AD wyłącznie na podstawie stwierdzenia zaburzeń poznawczych.

Diagnostyka rozpoczyna się od oceny klinicznej, której celem jest potwierdzenie obecności zaburzeń poznawczych. Jednocześnie należy podkreślić, że obraz kliniczny sam w sobie nie jest wystarczający do postawienia diagnozy AD. Lekarze często rozpoznają chorobę zbyt wcześnie, opierając się wyłącznie na objawach, bez potwierdzenia biomarkerów [18]. Etap kliniczny służy więc kwalifikacji pacjenta do dalszej diagnostyki.

Główne znaczenie diagnostyczne mają biomarkery bezpośrednio związane z patogenezą AD. Najważniejsze z nich to białko amyloidowe β ($A\beta$) oraz białko tau. Wykrycie jednocześnie obu klas biomarkerów znacząco zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania AD [18].

Należy również podkreślić rolę dodatkowych cząsteczek:

- apolipoproteiny E (APOE) – wariant sprzyjający rozwojowi choroby [18],
- preseniliny-1 i preseniliny-2, których mutacje prowadzą do ujawnienia choroby przed 40.–45. rokiem życia [18],
- białka p53, które może indukować fosforylację izoformy tau 2N4R, nasilając apoptozę neuronów i rozwój tauopatii.

Na tym etapie celem diagnostyki jest potwierdzenie, że proces związany z amyloidozą i tauopatią rzeczywiście jest obecny.

Badania wskazują, że przewlekłe procesy zapalne oraz zaburzenia metaboliczne odgrywają istotną rolę w patogenezie AD. Ważne znaczenie diagnostyczne choroby mają interleukiny IL-1 i IL-18, które mają także wspólny mianownik patofizjologiczny między AD, cukrzycą a otyłością – obejmujący przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny i zaburzenia metabolizmu energetycznego [19]. W praktyce biomarkery te stanowią rozszerzenie diagnostyki i wspomagają interpretację wyników podstawowych biomarkerów $A\beta$ i tau.

Najbardziej zaawansowane podejście obejmuje analizę zmian w genach regulujących aktywację układu dopełniacza, takich jak CLU, CR1, SERPINA3, CRP,

C2, CFH, C3, C4. Badania tego typu nie są stosowane jako narzędzie pierwszego rzutu, lecz pozwalają lepiej korelować dane biomarkerowe z procesami zapalnymi oraz fenotypem klinicznym [1]. Diagnostyka ta stanowi element pogłębiony i może być szczególnie przydatna u pacjentów z nietypowymi prezentacjami choroby.

W materiale Dubois przedstawiono zestawienie najważniejszych metod obrazowania wykorzystywanych w diagnostyce AD [20].

FDG-PET

Umożliwia identyfikację obszarów hipometabolizmu oraz różnicowanie fenotypów choroby (np. PCA, lvPPA) [20].

Amyloid-PET

Najbardziej zwalidowana metoda obrazowania złożeń amyloidowych, przydatna zarówno w typowym, jak i atypowym przebiegu AD [20].

Tau-PET

Badanie o bardzo wysokiej zgodności z obrazem neuropatologicznym, a rozkład wychwytu tau odpowiada fenotypowi klinicznemu i koreluje z tempem progresji [20].

MRI strukturalne

Pozwala ocenić zanik istoty szarej, w tym hipokampa w klasycznej postaci choroby, oraz monitorować progresję [20].

DTI-MRI, fMRI, SWI

Zaawansowane techniki przydatne w ocenie zmian naczyńiowych, neurozapalnych oraz wczesnych uszkodzeń istoty białej [20].

Praktyczny algorytm diagnostyczny AD, który może być pomocą dla lekarza można przedstawić następująco:

- a) Identyfikacja zaburzeń poznawczych w badaniu klinicznym – etap kwalifikujący do dalszych badań [18].
- b) Oznaczenie kluczowych biomarkerów patofizjologicznych: $A\beta$ oraz tau [18].
- c) Ocena biomarkerów genetycznych i molekularnych: APOE, preseniliny, p53 [18,19].
- d) Rozszerzona diagnostyka zapalna i metaboliczna: IL-1, IL-18, markery stresu oksydacyjnego i zaburzeń energetycznych [20].
- e) Analiza genów układu dopełniacza: CLU, CR1, SERPINA3, CRP, C2, CFH, C3, C4 [1].

- f) Badania obrazowe PET i MRI w celu topograficznego i funkcjonalnego potwierdzenia charakteru zmian [20].
- g) Korelacja wyników biomarkerów z objawami klinicznymi i postawienie rozpoznania.

Leczenie farmakologiczne i niefarmakologiczne

Celem leczenia u osób w podeszłym wieku chorujących na chorobę Alzheimera (AD) jest przede wszystkim modyfikacja przebiegu choroby, stabilizacja funkcjonowania w codziennym życiu oraz ograniczenie negatywnych następstw klinicznych – takich jak upadki czy hospitalizacje. Najważniejszym celem jest zatem utrzymanie samodzielności w podstawowych i złożonych czynnościach dnia codziennego, zachowanie komunikacji z otoczeniem oraz utrzymanie godnej jakości życia. Coraz więcej danych wskazuje, że stosowanie leków przeciwotępiennych z dołączeniem terapii niefarmakologicznej może istotnie wpłynąć na całokształt leczenia, gdzie potencjał adaptacyjny osób w podeszłym wieku jest ograniczony, a toksyczność farmakoterapii wyraźniej zaznaczona niż u osób młodszych [21-23]

Farmakoterapia objawowa ChA opiera się przede wszystkim na inhibitorach acetylocholinesterazy (IACHe) – donepezilu, rywastygminie i galantaminie oraz na memantynie – niekompetycyjnym antagoniście receptora NMDA. Leki te wprowadzono do praktyki klinicznej na podstawie licznych randomizowanych badań, w których wykazano niewielką, lecz powtarzalną poprawę funkcji poznawczych, stanu klinicznego oraz w pewnym stopniu aktywności dnia codziennego w porównaniu z próbami placebo [21]

W metaanalizach randomizowanych badań kontrolowanych z udziałem chorych z łagodną i umiarkowaną postacią choroby Alzheimera inhibitory acetylocholinesterazy wykazują niewielką, lecz statystycznie istotną przewagę nad placebo w zakresie funkcji poznawczych, zwykle rzędu ok. 0,4–0,5 punktu w skali ADAS-Cog [21-23]. ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale) jest standaryzowaną skalą służącą do oceny nasilenia deficytów poznawczych w chorobie Alzheimera; wyższy wynik oznacza gorsze funkcjonowanie, zatem niższa punktacja w grupie leczonej odzwierciedla wolniejsze tempo pogarszania się funkcji poznawczych.

Memantyna jest standardowo zalecana w umiarkowanej i ciężkiej AD, a w wybranych przypadkach stosowa-

wana także w stadiach wcześniejszych. W metaanalizie obejmującej 30 badań z udziałem 7567 chorych wykazano, że memantyna w monoterapii prowadzi do istotnej poprawy funkcji poznawczych w porównaniu z placebo; standaryzowana średnia różnica (standardized mean difference, SMD) wyniosła $-0,24$, co odpowiada niewielkiemu, ale klinicznie istotnemu efektowi, oraz do redukcji nasilenia objawów neuropsychiatrycznych (SMD $-0,16$) [22]. Wartość SMD wyraża wielkość efektu jako różnicę średnich pomiędzy grupą leczoną a placebo podzieloną przez odchylenie standardowe. Ujemna wartość oznacza korzystniejszy wynik w grupie otrzymującej memantynę – niższe nasilenie objawów [22].

Coraz więcej uwagi poświęca się strategiom łączenia IACHe z memantyną. Wykazano, że schemat donepezil 10 mg/dobę w połączeniu z memantyną 20 mg/dobę, stosowany głównie u chorych z umiarkowaną i ciężką AD, charakteryzuje się najwyższą szacunkową skutecznością pod względem poprawy funkcji poznawczych i czynności dnia codziennego spośród analizowanych opcji terapeutycznych [21]. Standaryzowana różnica średnich (SMD) dla funkcji poznawczych w porównaniu z placebo wynosiła $0,76$, co istotnie przewyższa efekty monoterapii IACHe lub memantyną [21]. W kolejnej metaanalizie wykazano ponadto, że dodanie memantyny do IACHe prowadzi do istotnej redukcji objawów neuropsychiatrycznych [22].

Cytykolina w leczeniu zaburzeń poznawczych w chorobie Alzheimera

Cytykolina (CDP-cholina) jest endogennym prekursorem fosfatydylocholiny oraz donorem choliny do syntezy acetylocholiny. W modelach eksperymentalnych wykazuje działanie neuroprotektoryjne poprzez nasilenie syntezy fosfolipidów błonowych, stabilizację błon komórkowych, modulację układów dopaminergicznego i cholinergicznego, ograniczanie stresu oksydacyjnego i neurozapalenia oraz poprawę metabolizmu energetycznego neuronów [24].

Najnowsza metaanaliza obejmująca siedem badań z udziałem chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, otępieniem alzheimerowskim oraz otępieniem poudarowym, wykazała, że cytykolina istotnie poprawia globalny status poznawczy z łącznym standaryzowanym efektem od umiarkowanego do dużego (SMD $0,56$ – $1,57$ w różnych analizach) [25].

Przegląd narracyjny wskazuje na najbardziej spójne korzyści z cytykoliny u chorych z MCI o podłożu naczyniowym, ale opisuje także korzystne efekty w otępie-

niach alzheimerowskim i mieszanym [25]. Długotrwałe stosowanie (zwykle 500–2000 mg/d doustnie) oceniono jako dobrze tolerowane, bez ciężkich działań niepożądanych, co przemawia za rozważaniem cytykoliny jako terapii wspomagającej, m.in. w skojarzeniu z inhibitorami acetylocholinesterazy [24]. Dane te, uzupełnione badaniami u zdrowych osób starszych z age-associated memory impairment, w których cytykolina poprawiała pamięć epizodyczną i złożone wskaźniki pamięci w porównaniu z placebo, wspierają hipotezę, że lek ten może wzmacniać procesy uczenia się i konsolidacji śladu pamięciowego także na wczesnych etapach spektrum zaburzeń poznawczych [26].

Cytykolina jest dobrze tolerowanym, obiecującym lekiem wspomagającym poprawę funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera i MCI, jednak obecny poziom dowodów nie pozwala traktować jej jako terapii modyfikującej przebieg choroby; konieczne są duże, długoterminowe, randomizowane badania z jasno zdefiniowanymi populacjami chorych.

Leki nootropowe w otępieniach – brak dowodów na skuteczność

Do leków nootropowych tradycyjnie zalicza się m.in. piracetam, winpocetynę, nicergolinę, a także część suplementów „poprawiających krążenie i metabolizm mózgu” (np. ginkgo biloba, acetyl-L-karnityna). Choć są one od lat szeroko stosowane u pacjentów z otępieniem, dane z badań klinicznych i przeglądów systematycznych nie potwierdzają ich istotnej skuteczności w poprawie funkcji poznawczych.

Najnowsza metaanaliza obejmująca 18 badań z udziałem 886 dorosłych z zaburzeniami pamięci, również nie wykazała istotnej klinicznie poprawy pamięci przy stosowaniu piracetamu (SMD 0,75; 95% CI –0,19–1,69; $p=0,12$) [27]. Podobnie przegląd alternatywnych metod leczenia choroby Alzheimera (m.in. ginkgo biloba, piracetam, huperzyna A, acetyl-L-karnityna) podkreśla, że żaden z tych preparatów – mimo interesujących danych eksperymentalnych – nie wykazał dotąd jednoznacznego, klinicznie istotnego efektu w dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych [28].

Analiza ogólnokrajowej bazy ubezpieczeń zdrowotnych pokazuje, że nootropy są refundowane wszystkim pacjentom z otępieniem (w odróżnieniu od leków przeciwotępiennych, które są refundowane tylko w chorobie Alzheimera) i bardzo często stosowane [29]. W tym badaniu obserwowano co prawda niższą śmiertelność u chorych otrzymujących nootropy i/lub leki przeciw-

otępienne, ale jest to analiza obserwacyjna, obciążona licznymi czynnikami zakłócającymi.

W praktyce klinicznej prowadzi to do sytuacji, w której pacjenci przyjmują przez lata nieskuteczne leki (często w wielolekowości), a podczas hospitalizacji – gdy leczenie jest porządkowane zgodnie z wytycznymi i zasadami deprescribing – preparaty nootropowe są jednymi z pierwszych, które muszą zostać odstawione. Z punktu widzenia medycyny opartej na faktach uzasadnione jest aktywne ograniczanie ich stosowania na rzecz terapii o udowodnionej skuteczności (inhibitory acetylocholinesterazy, memantyna, interwencje nefarmakologiczne).

Leczenie winpocetyną u chorych z otępieniem nie znajduje współcześnie oparcia w wiarygodnych danych klinicznych. Kluczowe badania randomizowane obejmujące pacjentów z otępieniem i chorobą Alzheimera pochodzą sprzed kilku dekad, a w ostatnich latach nie opublikowano nowych, dużych, dobrze zaprojektowanych prób klinicznych potwierdzających korzystny wpływ winpocetyny na funkcje poznawcze. Nowsze publikacje koncentrują się przede wszystkim na mechanizmach działania leku oraz potencjalnych zastosowaniach naczyniowych i sercowo-naczyniowych. Winpocetyna od lat jest stosowana w leczeniu różnych zaburzeń krążenia mózgowego i bywa promowana jako lek nootropowy to deklarowane efekty neuroprotektoryjne i prokognitywne opierają się głównie na danych przedklinicznych, a nie na współczesnych, wysokiej jakości badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem. Z kolei najnowsze opracowania farmakologiczne i farmakokinetyczne skupiają się na bezpieczeństwie, metabolizmie (m.in. apowincaminianu) oraz potencjalnym zastosowaniu winpocetyny w innych wskazaniach, nie dostarczając nowych dowodów na skuteczność w leczeniu zaburzeń poznawczych. W świetle aktualnej literatury winpocetyna nie powinna być traktowana jako lek o udokumentowanej skuteczności w terapii otępienia, a jej stosowanie w tym wskazaniu ma bardzo ograniczone podstawy naukowe.

Na tle ograniczeń i ryzyka terapii farmakologicznej szczególnego znaczenia nabierają interwencje nefarmakologiczne. Najlepiej przebadaną z nich jest regularna aktywność fizyczna. W systematycznym przeglądzie i metaanalizie sieciowej przeanalizowano 27 badań randomizowanych z udziałem 2242 chorych z otępieniem w wieku ≥ 65 lat, uzyskując ilościowy opis zależności dawka – efekt między ilością wysiłku fizycznego, a zmianą funkcji poznawczych. Wykazano nieliniową

zależność, w której korzyści poznawcze rosną do około 1000 MET-min/tydzień, po czym ulegają spłaszczeniu [23]. Optymalną dawkę całkowitą oszacowano na około 650 MET-min/tydzień, co odpowiada mniej więcej 150–180 minut umiarkowanej aktywności fizycznej tygodniowo (np. szybki marsz 30–40 minut, 4–5 razy w tygodniu), z efektem umiarkowanej poprawy funkcji poznawczych (standaryzowana średnia różnica [SMD] 0,691, co odpowiada umiarkowanej wielkości efektu) [23]. MET-min/tydzień (metabolic equivalent of task × minuty wysiłku w tygodniu) jest jednostką objętości aktywności fizycznej, wyznaczaną jako iloczyn intensywności wysiłku w MET i czasu jego trwania; wyższa wartość oznacza większą całkowitą dawkę ruchu [23]. W przypadku treningu aerobowego optymalna dawka wynosiła około 660 MET-min/tydzień (SMD 0,909, co wskazuje na poprawę funkcji poznawczych) [23].

W badaniach nad aktywnością fizyczną u chorych z otępieniem wielokrotnie wskazywano również poprawę zdolności wykonywania czynności dnia codziennego, zmniejszenie częstości upadków, poprawę równowagi oraz korzystny wpływ na nastrój i redukcję objawów lękowych [21,23].

Dostępne obecnie dane wskazują jednoznacznie, że w populacji geriatrycznej z AD najlepsze wyniki uzyskuje się dzięki łączeniu farmakoterapii objawowej z dobrze zaplanowanymi interwencjami nefarmakologicznymi – aktywnością fizyczną w optymalnej dawce, treningiem i stymulacją poznawczą, modyfikacją środowiska oraz systematycznym wsparciem opiekunów [21-23].

Opieka nad pacjentem ad i terapia

Ze względu na postępujący charakter choroby oraz jej wpływ na funkcje poznawcze, emocje, zachowanie oraz samodzielność, oprócz indywidualnie dobranej farmakoterapii, istotna jest również kompleksowa oraz interdyscyplinarna opieka nad pacjentem. Bardzo ważne jest aby formy terapii i opieki były dostosowane do etapu choroby oraz osobistych potrzeb pacjenta.

Opieka geriatryczna

Opieka nad pacjentem z chorobą Alzheimer'a musi być ukierunkowana nie tylko na chorobę podstawową, ale także na wszystkie inne problemy z nią związane oraz ze współistniejącymi chorobami [32]. To właśnie geriatrzy prowadzą nadzór pod kątem funkcjonalności i analizują historię chorobową pacjenta. Do złotych standardów wykorzystywanych w tym celu należy Całościowa Ocena Geriatryczna (COG), która opiera

się na wielopoziomowym procesie diagnostycznym problemów pacjentów geriatrycznych. Całościowa Ocena Geriatryczna polega na określeniu problemów medycznych pacjenta takich jak choroby współistniejące oraz ich stopień zaawansowania, stosowane leczenie, sprawność funkcjonalna i fizyczna, stan odżywienia, ale także problemy psychiczne oraz problemy opiekuńcze, społeczne oraz środowiskowe [32]. Dzięki temu opieka geriatryczna pozwala na zapewnienie holistycznego podejścia do leczenia pacjentów z chorobą Alzheimer'a.

Opieka psychologiczna

Psycholog przeprowadza szczegółowe badania funkcji poznawczych, które pomagają w określeniu stopnia nasilenia choroby oraz wskazują drogę do zaplanowania opieki i edukacji na temat stanu zdrowia pacjenta. [33] Testy neuropsychologiczne takie jak Test Rysowania Zegara oraz Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (MMSE) to krótkie, przesiewowe metody pozwalające na wstępną ocenę funkcji wzrokowo-przestrzennych a także zdolności poznawczych takich jak pamięć i uwaga. Do pełnej oceny zaawansowania choroby przydatne są również bardziej złożone testy np. Test Uczenia się Słowno-Słuchowego Reya (RAVLT), Kalifornijski Test Uczenia się Językowego (CVLT) oraz Test Figury Złożonej Reya-Osterrietha (CFT) [33]. Dzięki powyższym badaniom psycholog jest w stanie dokładniej dobrać formę terapii do potrzeb pacjenta, tak aby poczuł się w pełni zaopiekowany w swojej chorobie.

Opieka psychiatryczna

Psychiatra identyfikuje i leczy zaburzenia nastroju, lęk, pobudzenie, objawy psychotyczne, agresję oraz inne zaburzenia zachowania, które mogą współwystępować u pacjentów z chorobą Alzheimer'a i istotnie wpływają na jakość życia chorego ale także obciążają jego opiekunów. Działania psychiatryczne mają na celu złagodzenie cierpienia i zapobieganie krzywdzie pacjenta. [35] Jeżeli konieczne jest wprowadzeniu farmakoterapii należy rozważyć zarówno korzyści, jak i ograniczeń każdej klasy leków, a w szczególności leków przeciwpsychotycznych z jednoczesnym stosowaniem leków najmniej szkodliwych przez możliwie najkrótszy czas [35].

Opieka neurologopedyczna

Neurologopeda prowadzi dokładne badanie funkcji mowy, komunikacji, języka oraz ocenia ryzyko dysfagii. Ocena ta obejmuje wywiad, obserwację posiłków i testy przesiewowe. Regularne monitorowanie pozwala wychwycić pogorszenie funkcji i zaplanować interwen-

cje. Jest to bardzo ważne, ponieważ zaburzenia mowy w chorobie Alzheimera rozwijają się na przestrzeni kilku lat i mogą prowadzić do ostatecznego zniesienia możliwości komunikowania się [36]. Terapia neurologopedyczna pozwala na zmniejszenie bariery językowej pacjenta dzięki pracy nad tempem i płynnością wypowiedzi oraz zaburzeniami charakterystycznymi dla choroby Alzheimera, takich jak stereotypie, wtrącenia oraz persewacje. Możliwość skutecznej komunikacji zapobiega wykluczeniu społecznemu i niezrozumieniu pacjenta, co przekłada się na pozytywny wpływ na jakość życia chorego [33,36].

Terapia zajęciowa

Terapia zajęciowa skupia się na zapobieganiu progresji i utrzymaniu zdolności do wykonywania codziennych czynności oraz adaptacji środowiska, co przekłada się na większą niezależność pacjenta, lepszą jakość życia i obciążenie opiekuna. Terapia ta składa się na ocenę funkcjonalną, trening umiejętności praktycznych, zmiany środowiska (np. usunięcie zagrożeń, dostosowanie pomieszczeń w domu) oraz programy stymulacji poznawczej połączone z działaniami praktycznymi. Terapeuci zajęciowi w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera powinni rozważyć zastosowanie podejść takich jak terapie poznawcze, interwencje muzyczne, interwencje ćwiczeniowe, interwencje taneczne w celu radzenia sobie ze spadkiem funkcji poznawczych oraz indywidualne interwencje psychospołeczne, takie jak zajęcia oparte na sensoryce, mające na celu ułatwienie lepszego uczestnictwa w zajęciach dających poczucie sensu i pozwalających na radzenie sobie z bólem [31].

Opiekunowie formalni i nieformalni

Dla pacjentów geriatrycznych z chorobą Alzheimera oprócz wyżej wymienionej specjalistycznej opieki bardzo ważna jest również ogólna pomoc i wsparcie ich opiekunów. Opiekunowie wspierają w codziennych czynnościach chorego takich jak higiena osobista, ubieranie, przygotowywanie posiłków, przyjmowanie leków. Ich zaangażowanie jest niezwykle istotne dla podtrzymania samodzielności pacjenta i bezpieczeństwa w jego otoczeniu. Często to właśnie opiekunowie zauważają pierwsze oznaki pogorszenia funkcji poznawczych i wszelkie zmiany zachowania, a dzięki ich szybkiej reakcji możliwe jest wczesne wdrożenie odpowiednich interwencji i zapewnienie lepszej pomocy choremu [38,39].

Dyskusja

Choroba Alzheimera (AD) to obecnie poważny globalny problem, gdyż wraz z rozwojem medycyny przeżywać będzie społeczeństwo starzejące się. Stworzyliśmy pracę przeglądową korzystając z najnowszej literatury, ponieważ ważne jest odświeżanie wiedzy i uświadamianie jak ogromnym problemem jest AD oraz jak ważna jest profilaktyka i wczesne jej wykrycie. Niniejszy artykuł zawiera kompleksowy przegląd diagnostycznych, leczniczych i opiekuńczych aspektów AD.

D. Ornish i współautorzy wykonali pierwsze randomizowane badanie, w którym wykazali, że intensywna ingerencja w styl życia może znacząco poprawić funkcjonowanie pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i wczesną demencją już po upływie 20 tygodni [40]. Zastosowane zostały trzy testy neuropsychologiczne: CGIC, CDR-SB, CDR Global, w których po 20 tygodniach zaobserwowano statystycznie istotne różnice między grupą badaną a kontrolną [40]. W naszym artykule wykazaliśmy, że wzrasta rola modyfikowalnych czynników ryzyka AD, tj. status społeczny, niska aktywność społeczna, cukrzyca typu 2, otyłość oraz dyslipidemia. Wynika z tego, że edukacja społeczeństwa, wzrost kontaktów społecznych oraz zdrowy styl życia mogą opóźnić wystąpienie lub łagodzić przebieg choroby. Z. Breijyeh i R. Karaman w swojej publikacji również udowodnili, że zmiana stylu życia, która obejmuje dietę i ćwiczenia fizyczne może zmniejszać ryzyko zachorowania na AD i poprawiać zdrowie mózgu [41].

A.A. Rostagno opisuje, że dokładny mechanizm inicjacji AD pozostaje nieznanym [20]. Opisuje również, że charakterystyczne w tej chorobie są złoże β -amyloidu i splątki neurofibrylarne białka tau [20]. Powyższe strategie zostały też opisane w tej publikacji i poszerzone zostały o inne prawdopodobne patomechanizmy.

S. Prins i współautorzy identyfikowali wpływ poszczególnych biomarkerów neurozapalenia w osoczu u pacjentów z przedkliniczną postacią AD [42]. Stężenie GFAP było istotnie wyższe u pacjentów z przedkliniczną AD w porównaniu do próby kontrolnej [42]. Potrzebne są dalsze badania potwierdzające użyteczność GFAP jako niezależnego markera osocza dla przedklinicznej AD, gdyż może w przyszłości posłużyć do wczesnej interwencji terapeutycznej i potencjalnie opóźni postęp choroby [42].

W niniejszym artykule opisaliśmy obecne leczenie AD, natomiast istnieje wiele prac badających przeciwciała monoklonalne. C. H. van Dyck i współautorzy oceniali skuteczność lekanemabu, który wiąże proto-

fibryle A β u pacjentów z wczesnym stadium AD [43]. Badanie to wykazało umiarkowanie wolniejszy spadek funkcji poznawczych i czynnościowych w porównaniu do placebo [43]. Bardzo ważne jest dalsze badanie w kierunku skuteczności leczenia tym przeciwciałem monoklonalnym, gdyż wykazuje on redukcję markerów amyloidu i może w przyszłości okazać się kluczowym fragmentem terapii AD [43].

Wnioski

Choroba Alzheimer'a jest to aktualnie bardzo poważny problem występujący na całym świecie. Dzięki prawidłowemu rozpoznaniu choroby oraz badaniom diagnostycznym możemy wcześniej rokować przebieg choroby pacjenta.

Aktualne leczenie i najnowsze leki typu cytykolina mogą zmienić spojrzenie na leczenie tej choroby.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Kacper Dłużniewski

Katedra Geriatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

ul. Chodkiewicza 19e/9, 95-065 Bydgoszcz

☎ (+48) 784 861 753

✉ kapidluzniewski03@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease—pathomechanism, diagnosis and treatment: a review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6518.
2. Chen Y, et al. Progress on early diagnosing Alzheimer's disease. *Front Med.* 2024;18(3):446–464.
3. Zhang XX, et al. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(3):313–21.
4. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2025.*
5. Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2024;20:3708–3821.
6. Scheltens P, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021;397:1577–90.
7. Nasb M, Tao W, Chen N. Alzheimer's disease puzzle: pathogenesis hypotheses. *Aging Dis.* 2024;15:43–73.
8. Behl C. Amyloid cascade hypothesis remains a working hypothesis. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1459224.
9. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016;8:595–608.
10. Fakhoury M. Inflammation in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2020;17:959–961.
11. Andrade-Guerrero J, et al. Genetics of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24:3754.
12. Dubois B, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2010;9:1118–27.
13. Teixeira AL, et al. Neuropsychiatric symptoms of AD. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023;81:1152–62.
14. Zhao QF, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in AD. *J Affect Disord.* 2016;190:264–71.
15. Kumar A, et al. Alzheimer disease. *StatPearls.* 2025.
16. Peter-Derex L, et al. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2015;19:29–38.
17. Salimi S, et al. Visuospatial markers in AD. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2018;10:66–74.
18. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures 2023. *Alzheimers Dement.* 2023;19:1598–695.
19. Dubois B, et al. Biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15:175.
20. Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2022;24:107.
21. Dou KX, et al. Cholinesterase inhibitors and memantine – network meta-analysis. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10:126.
22. Kishi T, et al. Memantine for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;60:401–25.
23. Yuan Y, et al. Exercise dose and cognition in AD. *BMC Geriatr.* 2024;24:480.
24. Bermejo PE, et al. Role of citicoline in MCI. *Neurosci Insights.* 2023;18.
25. Bonvicini M, et al. Citicoline – meta-analysis. *Nutrients.* 2023;15:386.
26. McGlade E, et al. Citicoline in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.* 2021;113:1238–47.
27. Gouhie F, et al. Piracetam – meta-analysis. *Neurology.* 2024.
28. Kelley BJ, Knopman DS. Alternative medicine and AD. *Neurologist.* 2008;14:299–306.
29. Wu CY, et al. Nootropics and mortality – observational study.
30. Luo G, et al. Non-pharmacological therapies in dementia. *Front Aging Neurosci.* 2023.
31. Xiang C, Zhang Y. Cognitive interventions in AD. *Neuropsychol Rev.* 2024.
32. Abouelmagd ME, et al. Safety of anti-dementia drugs. *Syst Rev.* 2025.
33. Havreng-Théry C, et al. Mortality and dementia drugs. *Alzheimers Res Ther.* 2024.

34. Ferreira D, et al. Advanced AD – evidence. *Porto Biomed J.* 2024.
35. Lanctôt KL, et al. Neuropsychiatric management. *Alzheimers Dement.* 2017.
36. Klimova B, et al. Language impairment in AD. *Clin Interv Aging.* 2015.
37. Kai K, et al. Eating disturbances in AD. *PLoS One.* 2015.
38. Cerejeira J, et al. Behavioral symptoms of dementia. *Front Neurol.* 2012.
39. Ismail Z, et al. Psychosis in AD. *Nat Rev Neurol.* 2022.
40. Ornish D, Madison C, Kivipelto M, et al. Wpływ intensywnych zmian stylu życia na postęp łagodnych zaburzeń poznawczych lub wczesnej demencji w chorobie Alzheimera: randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):122. doi:10.1186/s13195-024-01482-z.
41. Breijyeh Z, Karaman R. Kompleksowy przegląd choroby Alzheimera: przyczyny i leczenie. *Molecules.* 2020;25(24):5789. doi:10.3390/molecules25245789 PMID:33302541; PMCID:PMC7764106.
42. Prins S, de Kam ML, Teunissen CE, Groeneveld GJ. Biomarkery zapalne w osoczu u pacjentów z przedkliniczną chorobą Alzheimera. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):106. doi:10.1186/s13195-022-01051-2.
43. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948.