

# Dijagnostički i terapijski pristup pacijentu s kognitivnim smetnjama

---

**Sošić, Matija; Vuletić, Vladimira; Tomić, Zoran; Bogdanović, Nenad**

*Source / Izvornik:* **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2018, 54, 140 - 154**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

[https://doi.org/10.21860/medflum2018\\_198234](https://doi.org/10.21860/medflum2018_198234)

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:211947>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-05**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# Dijagnostički i terapijski pristup pacijentu s kognitivnim smetnjama

## Diagnostic and therapeutic approach to a patient with cognitive impairment

Matija Sošić<sup>1\*</sup>, Vladimira Vuletić<sup>1</sup>, Zoran Tomić<sup>1</sup>, Nenad Bogdanović<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Karolinska Institutet, NVS Department, Division of Clinical Geriatrics, and Karolinska University Hospital, Thema Aging, The Aging Brain, Neurogeriatric Clinic Stockholm, Sweden

**Sažetak.** Demencija je klinički sindrom koji nastupa kada postoji deficit kognitivnog funkcioniranja u jednoj ili više kognitivnih domena (učenje i pamćenje, jezik, egzekutivne funkcije, pažnja, perceptivno-motorna i socijalna kognicija) te je dovoljno snažan da utječe na svakodnevno funkcioniranje i neovisnost osobe. Demografsko starenje populacije pokazatelj je napretka suvremene medicine u posljednjem stoljeću, no s obzirom na to da demencija najviše zahvaća osobe starije od 65 godina, povećava se svijest o ovoj bolesti čija je pojavnost u porastu i brzo poprima pandemijske razmjere. Iako je najčešće prisutna kod starijih osoba, ne spada u fiziološki proces starenja. U svijetu se sve više govori o fizičkom, psihološkom, društvenom i ekonomskom utjecaju demencije na pacijenta, obitelj, skrbnika i općenito na zdravstvene politike. Oko 40 milijuna ljudi u cijelom svijetu ima demenciju (podaci od 2015. godine), a svake 3,2 sekunde otkrije se nov slučaj demencije, što čini oko 10 milijuna novih pacijenata godišnje. Najčešća je Alzheimerova demencija čiji je udio 60 – 80 % od svih demencija. Prema projekcijama organizacije Alzheimer Disease International do 2050. godine bit će približno tri puta više ljudi s demencijom (110 milijuna) u odnosu na 2015. godinu. Stoga je potrebno podići svijest o epidemiji demencije u budućnosti, njenom utjecaju na društvo i najvažnije načine prepoznavanja demencija, pravilnu i ranu dijagnostiku i pravovremeno liječenje.

**Ključne riječi:** demencije; kognitivno testiranje; rana dijagnostika; starenje populacije

**Abstract.** Dementia is a clinical syndrome which manifests in a decline in one or more cognitive domains (learning, memory, language, executive function, attention, perceptive, motor and social cognition) that affects patients' daily routine activities. Demographic ageing is a worldwide process that shows the success of improved health care over the last century. Dementia mainly occurs in people older than 65 and it begins to reach pandemic proportions. Eventhough it occurs mainly in older people, it is not associated with normal ageing. The impact of dementia on carers, family and societies can be physical, psychological, social and economic. In 2015 around 40 million people had dementia, there are around 10 million new cases every year implying one new case every 3.2 seconds. Alzheimers dementia accounts for 60-80 % of all dementia. According to Alzheimer Disease International projections in 2050 there will be almost three times more people with dementia (110 million) in comparison to 2015. It is important to raise awareness about the epidemic potential of dementia cases in future including its impact on society and ways of early recognition, diagnosis and treatment.

**Key words:** cognitive assessment; dementia; demographic ageing; early diagnosis

**\*Dopisni autor:**

Matija Sošić, dr. med.

Klinika za neurologiju, KBC Rijeka

Braće Branchetta 20/1, 51 000 Rijeka

e-mail: matija.sosic@yahoo.co.uk

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Demencija je klinički sindrom koji nastupa kada postoji deficit kognitivnog funkcioniranja u jednoj ili više kognitivnih domena (učenje i pamćenje, jezik, egzekutivne funkcije, pažnja, perceptivno-motorna i socijalna kognicija) koji je dovoljno snažan da utječe na svakodnevno funkcioniranje i neovisnost osobe<sup>1</sup>.

Alzheimerova demencija (AD) najčešći je oblik demencije čiji je udio 60 – 80 % svih demencija. Oko 40 milijuna ljudi u cijelom svijetu ima demenciju (podaci od 2015. godine), a svake 3,2 sekunde otkrije se nov slučaj demencije, što čini oko 10 milijuna novih pacijenata godišnje. Taj bi se broj utrostručio do 2050. godine. S obzirom na starenje populacije, demencija postavlja težak teret na pojedinca i njegovu obitelj, ali ima i sve veći organizacijski i financijski utjecaj na sam zdravstveni sustav, stoga postaje jedna od glavnih tema znanstvenih krugova, zdravstvenih radnika, ali i zdravstveno-socijalne politike pojedinih država<sup>2,3</sup>.

## DEFINICIJA

Unatoč višestrukim definicijama demencije, dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (DSM-5) koji je objavljen 2013. godine pruža najprihvaćeniji okvir čiji je koncept demencije (koji je preimenovan u „major neurocognitive disorder” odnosno veliki neurokognitivni poremećaj) najprikladniji u kliničkoj praksi. On podrazumijeva sljedeće:

1. Dokazan značajni kognitivni poremećaj (prema anamnezi i kliničkoj evaluaciji) u barem jednoj od sljedećih kognitivnih domena: učenje i pamćenje; jezik; egzekutivna funkcija; kompleksna pažnja; perceptualno-motorna funkcija; socijalna kognicija.
2. Poremećaj mora biti stečen i predstavlja značajan pad u usporedbi s prijašnjom razinom funkcioniranja.
3. Kognitivni deficit utječe na neovisnost u svakodnevnom funkcioniranju.
4. U slučaju neurodegenerativnih demencija kao AD, smetnje su podmluklog i progresivnog nastupa, a kvantificiraju se uzimanjem anamneze i serijskim provođenjem kognitivnih testova.
5. Smetnje se ne javljaju isključivo za vrijeme delirija.

6. Smetnje se ne mogu objasniti drugim mentalnim poremećajima (kao npr. teška depresija ili shizofrenija).

U komparaciji s prethodnim definicijama iz istog priručnika, kognitivne domene su preimenovane i proširene na socijalnu kogniciju i kompleksnu pažnju. Iako najčešće prisutne, pomaknut je naglasak sa smetnji pamćenja koje su zauzimale centralnu poziciju kod evaluacije demencija te je jednako raspoređena važnost svih šest domena kognicije<sup>1</sup>.

Liječnik obiteljske medicine, specijalist neurologije i psihijatrije mora znati prepoznati četiri najčešće demencije: Alzheimerovu bolest, demenciju Lewyjevih tjelešaca, vaskularnu demenciju i demencije frontalnog režnja.

## KLINIČKA SLIKA

U svakodnevnoj kliničkoj praksi prepoznavanje demencije često predstavlja pravi izazov<sup>4</sup>. Prema jednoj studiji kod 21 % pacijenata nije prepoznata demencija u okviru primarne zdravstvene zaštite, a 20 % nedementnih pacijenata krivo je prepoznato kao dementni pacijenti<sup>5</sup>. Pacijenti koji boluju od demencije najčešće se ne prezentiraju zbog tegoba otežanog pamćenja; već je češće njihov partner ili obitelj ta koja prezentira tegobe liječniku. Postoji veća korelacija prisutnosti demencije i buduće progresije demencije kod pacijenata čija je okolina ukazala na simptome, nego korelacija nastanka demencije s ukazivanjem smetnji samog pacijenta<sup>6,7</sup>. S druge strane, članovi obitelji i okolina često imaju odgođenu reakciju zbog pripisivanja smetnji „starenju”.

Starenje povezano s normalnim kognitivnim slabljenjem sastoji se od manjih promjena u pamćenju i sporije obrade podataka; često izrazito sporije progresije i bez značajnog utjecaja na svakodnevno funkcioniranje, do nastupa prave progresije karakteristične za demencije. Prema jednoj studiji koja obuhvaća 161 kognitivno zdravu osobu staru između 62 i 100 godina, učenje i stjecanje novih vještina bili su slabiji sa starenjem, dok je pamćenje ostalo relativno stabilno<sup>8</sup>. Prema drugom izvješću, starenje je povezano s poremećajem učenja novih informacija, ali ne s pamćenjem<sup>9</sup>.

Pacijenti s demencijom mogu imati poteškoća u jednoj ili više navedenih funkcija<sup>10</sup>: zadržavanje novih informacija (npr. poteškoće u pamćenju recentnih događaja); izvođenje zahtjevnijih zadataka; rasuđivanje (npr. nošenje s nepredvidivim događajima); prostorna vještina i orijentacija (npr. izgubiti se u poznatom prostoru); jezik (npr. pronalaženje riječi); ponašanje.

Okolina i pacijent često ostaju u nedoumici o vremenu nastupa smetnji s obzirom na podmukli nastup bolesti, a do trenutka kada ne mogu više voziti automobil ili brinuti se o financijama klinička bolest već traje nekoliko godina.

Kao što je prije spomenuto, potrebno je razlikovati demenciju od delirija ili depresije<sup>11</sup>.

– Delirij je obično akutnog ili subakutnog nastupa te je obilježen smetnjama osjetnog sustava; pacijenti imaju fluktuacije u razini svijesti te teško održavaju koncentraciju i pažnju. S obzirom na mogućnost preklapanja s demencijom, distinkcija između njih je teška. S druge strane, stanje delirija odražava osjetljivost mozga na različite upalne ili farmakološke utjecaje i obično je rani pokazatelj pada kognitivnih funkcija i razvoja buduće demencije. Pravovaljanim testiranjem „bed-sideova” delirij i demencija mogu se razlikovati.

– Pacijenti koji boluju od depresije češće će se žaliti na smetnje pamćenja, te će češće sami doći k liječniku u usporedbi s onima koji imaju demenciju. Također će pokazivati znakove psihomotorne usporenosti i smanjenog napora pri rješavanju testova („Ja to jednostavno ne mogu!”), dok će se pacijenti s demencijom truditi više, ali sa slabijim rezultatima. Bitno je napomenuti da depresija i demencija mogu koegzistirati, ali i da depresija može biti prvi znak razvoja kognitivne slabosti i demencije. Pravilnim neuropsihološkim testiranjem ova se dva klinička entiteta mogu na vrijeme razlikovati.

#### DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Naglasak kod obrade pacijenta kod kojeg se sumnja na demenciju u početku je na anamnezi, odnosno heteroanamnezi. Od izuzetne su vrijednosti informacije obitelji i okoline koja dobro poznaje pacijenta o kognitivnim smetnjama i poremećaju ponašanja<sup>12</sup>. Također je potrebno isključiti druge somatske bolesti i znati koje je lije-

kove pacijent uzimao ranije, s obzirom na to da neki imaju povišen rizik za oštećenje kognicije, kao npr. analgetici, antikolinergici, psihotropni lijekovi, sedativi, hipnotici<sup>13,14</sup>.

Za potpunu evaluaciju demencije potrebno je razumjeti razvoj simptomatologije u vremenskom periodu od najmanje 6 mjeseci. Prvi je korak kompletan liječnički pregled i uzimanje neurološkog statusa, laboratorijski nalazi i neuroradiološka obrada i kvantifikacija kognitivnog poremećaja. Blagi kognitivni deficit (MCI, engl. *Mild Cognitive Impairment*) prisutan je kada postoji objektivna smetnja kognicije koja značajno ne utječe na svakodnevnu aktivnost osobe. Takvi pacijenti imaju povećan rizik od razvoja demencije i konvertiraju u demenciju brzinom od oko 15 % godišnje. Termin ovog entiteta koji predstavlja DSM-5 je mNCD (engl. *minor neurocognitive disorder*), odnosno mali neurokognitivni poremećaj. Specifični simptomi mNCD-a su:

1. Dokaz blagog kognitivnog deficita u usporedbi s ranijim stupnjem kognitivnog funkcioniranja u jednoj ili više ranije spomenutih kognitivnih domena.  
Dokazi se sastoje od:
  - Promjene kognitivnog funkcioniranja koje primjećuje pacijent, njegov prijatelj ili obitelj ili liječnik.
  - Blaži pad u kognitivnom funkcioniranju dokumentiran neuropsihološkim ispitivanjem.
2. Kognitivna deterioracija značajno ne interferira s neovisnosti svakidašnjeg funkcioniranja pacijenta (npr. kompleksne radnje kao što je plaćanje računa ili redovito uzimanje lijekova su očuvani, ali vjerojatno uz veću ulogu kompenzatornih mehanizama nego ranije).
3. Kognitivne smetnje ne javljaju se isključivo u kontekstu delirija i nisu bolje objašnjene drugim bolestima<sup>15</sup>.

#### Ispitivanje kognitivnog statusa

Posebno dizajniranim upitnicima kojima se kvantificira stupanj kognitivnog zatajavanja, te neuropsihološkom evaluacijom zajedno s odgovarajućom anamnezom/heteroanamnezom postiže se visoka vjerojatnost pravilnog dijagnosticiranja demencije. Primjerice, ako anamneza/heteroanamneza sugerira kognitivni deficit, a kognitivni testovi ne, bitno

je razlučiti o kojem se uzroku takve diskrepance radi: tako npr. učiniti testove za depresiju ili se radi o subjektivnom kognitivnom poremećaju. Stoga se najvjerodostojnijim pokazuje praćenje pacijenata u razmaku od najmanje godinu dana te ponavljanje kognitivnih testova.

### Mini-mental test

Mini-mental test (MMSE, engl. *Mini Mental State Examination*) najrašireniji je test probira globalne kognicije u svijetu<sup>16,17</sup>. Prosječno trajanje testa je oko 10 minuta. Obuhvaća širok spektar kognitivnih funkcija kao što je orijentacija, kratkoročno pamćenje, pažnja, računanje, jezična manipulacija i konstrukcijska praksija. Iako nije specifičan za sve oblike demencija i testiranje kod kasnijih faza neurodegenerativnih demencija, ostaje uobičajen medij komunikacije među kliničkim osobljem. Maksimalan broj bodova je 30, a rezultat manji od 22 sugerira moguće postojanje demencije. Njegova senzitivnost je 87 %, a specifičnost 82 % prema velikom hospitalnom uzorku<sup>18</sup>. S druge strane, kod MMSE-a postoji niska senzitivnost za blage demencije, naročito Alzheimerove demencije, a na rezultate utječe dob i obrazovanje ispitanika, jezik, motorna i vizualna ograničenja. Tako je, primjerice, prema jednoj studiji srednji rezultat kod ispitanika s minimalno devet godina školovanja 29, s pet do osam godina 26, a onih s četiri ili manje 22<sup>19</sup>. Uzorak pogrešnih odgovora jednako je važan kao i ukupni broj bodova. Ako je klinički poremećaj smetnja pamćenja ispitanik može izgubiti tri boda te imati ukupni rezultat 27, što bi za tog ispitanika značilo pogrešno-negativni rezultat s obzirom na to da je 22 boda prag koji sugerira demenciju. Zbog navedenog postoje prilagođene tablice bodovanja koje uzimaju u obzir dob, spol i stupanj obrazovanja<sup>19-21</sup>.

Još jedan nedostatak je ograničenje testa za praćenje progresije kognitivnog deficita kod ispitanika. Promjene od dva boda ili manje sugeriraju nejasni klinički značaj, te mogu predstavljati pogrešku u mjerenju rezultata ili rezultat učenja testa koji je pacijent već ponovio nekoliko puta<sup>22</sup>. MMT se ne bi trebao ponavljati unutar 6 do 9 mjeseci. Prosječan pad od 3 boda godišnje kod neliječene Alzheimerove demencije smatra se tipičnim pogoršanjem.

### Montreal Cognitive Assessment

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) je test probira dizajniran za otkrivanje ranijeg kognitivnog oštećenja kod prvenstveno mladih ispitanika<sup>23</sup>. Test je dostupan na internetu ([www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)), prosječno trajanje testa je oko 10 minuta, a sastoji se od 30 točaka pitanja. U usporedbi s MMSE-om, MoCa je senzitivniji kod otkrivanja blagog kognitivnog deficita kod različitih demencija i obuhvaća širi spektar kognitivnih domena, kao pamćenje, jezik, pažnju, vizuospacijalne i egzekutivne

Pacijent ima blagi kognitivni poremećaj ako su sljedeća tri kriterija zadovoljena: 1) poremećaj nije normalno stanje kod pacijenta niti je demencija; 2) u usporedbi s prijašnjim pacijentovim kognitivnim stanjem poremećaj dolazi ili akutno ili postepeno; 3) svakidašnje osnovne funkcije pacijenta sačuvane su, dok kod nekih kompleksnih funkcija može doći do blagih poremećaja. Procjenjivanje stupnja i vrste individualnog kognitivnog poremećaja centralni je dio kod postavljanja dijagnoze, planiranja rehabilitacije i započinjanja terapije. Kako bi se postigao taj cilj, odlučujuće je pravilno postavljeno kliničko pitanje i izbor testa koji najviše odgovara.

funkcije. Prag prema kojem test sugerira demenciju je 25 ili manje. Njegova senzitivnost je više ili jednako 94 %, a specifičnost manje ili jednako 60 %. I kod ovog testa pragovi se mogu pomicati ovisno o stupnju obrazovanja, dobi<sup>24,25</sup>.

### Mini-Cog

Mini-Cog test sastoji se od crtanja sata i ponavljanja triju nepovezanih riječi. Crtež sata je uredan ako su brojevi na pravom mjestu, a kazaljke pokazuju jasno i vjerno zadano vrijeme. Bodovanje se provodi prema sljedećim uputama:

- Ispitaniku koji ne može ponoviti niti jednu od tri riječi sugerirana je prisutnost demencije.
- Ispitaniku koji može ponoviti sve tri riječi ne sugerira se demencija.
- Za ispitanika koji ponovi jednu ili dvije riječi smatra se da ima kognitivni poremećaj ili da nije dementan ovisno o crtežu sata.

Prednost ovog testa je njegova visoka senzitivnost u predviđanju demencije, njegovo brzo izvo-

đenje u odnosu na druge testove, jednostavnost provođenja te dijagnostička vrijednost koja nije ograničena stupnjem obrazovanja ispitanika ili jezikom<sup>26</sup>. S druge strane, rado se preporučuje zbog brzine i mogućnosti krive dijagnostike.

### Neuropsihologijsko testiranje

Neuropsihologijsko testiranje najčešće podrazumijeva opsežnu evaluaciju više kognitivnih domena (npr. pažnju, orijentaciju, egzekutivne funkcije, verbalno i vizualno pamćenje, prostorno pamćenje, jezik, računanje, mentalnu fleksibilnost i konceptualizaciju i vizuospacijalne funkcije). Većina studija pokazuje relativno visok stupanj senzitivnosti (80 – 98 %) i specifičnosti (44 – 98 %) u prepoznavanju demencije. Osim što takvo testiranje pomaže u diskriminiranju fiziološkog starenja i demencije, sugerira i sam uzrok demencije (npr. AD, demenciju s Lewyjevim tjelešcima ili frontalno-temporalnu demenciju). Unatoč tome, niti jedan segment takvog testiranja nema visoku diskriminatornu snagu, te je potrebno uzeti u obzir anamnezu/heteroanamnezu, neuroradiološke rezultate i druge testove kako bi se sa sigurnošću mogla utvrditi etiološka dijagnoza demencije<sup>27</sup>.

Neuropsihološka baterija testova prilagođena je naobrazbi, spolu i starosti i treba je izražavati u odstupanju od standarda najmanje – 1,5 standardne devijacije.

Važno je reći da treba napraviti detaljno testiranje svake kognitivne domene, što ne znači da to mora raditi isključivo psiholog, već i liječnik koji ima potrebno znanje i bateriju testova.

### Kompletan liječnički pregled i neurološki status

Temeljiti, opći sistematski pregled pacijenta važan je segment u prepoznavanju atipičnih prezentacija drugih bolesti te se komplementira s uzimanjem neurološkog statusa. Potonji se fokusira na pronalaženje žarišnih neuroloških ispada kojim se može otkriti znakove starog moždanog udara ili znakove Parkinsonove bolesti, a opći pregled može sugerirati treba li činiti druge pretrage kao što su, primjerice, laboratorijski testovi.

#### LABORATORIJSKI NALAZI

Američka neurološka akademija (AAN, engl. *The American Academy of Neurology*) preporučuje probir na manjak vitamina B12 (serumski vitamin

B12, kompletna krvna slika), te hipotiroidizam (serumski tireostimulacijski hormon) kod pacijenata s demencijom. Europska praksa te preporuka liječnicima opće prakse pri ranom diferencijalno-dijagnostičkom postupku je da se laboratorijski nalazi kompletiraju s testovima, elektrolita, anemije, bubrežne i jetrene funkcije, folnom kiselinom i D3 vitaminom u svrhu određivanja reverzibilnih uzroka kognitivnih problema. Rutinski probir za sifilis nije preporučen, osim ako ne postoji visok stupanj sumnje na njega<sup>28,29</sup>.

Pacijenti s atipičnim sindromima, kao npr. mlađi pacijenti (< 60 godina) ili oni s brzo progredirajućom kliničkom slikom demencije, mogu imati koristi od šire laboratorijske evaluacije koja uključuje lumbalnu punkciju i/ili serološke testove te elektroencefalogram (EEG). Lumbalna punkcija i biomarkeri CSL-a imaju visok dijagnostički potencijal te mjerenje koncentracija dvaju ključnih proteina u dijagnostici Alzheimerove bolesti; Amyloid-beta i Tau standard su obrade u relevantnim „Memory” centrima diljem Europe i svijeta. Ovi CSL markeri pomažu u detekciji neuropatoloških promjena u ranim stadijima Alzheimerove bolesti. Koncentracije Amyloid – beta, ali ne i Tau, bitno su promijenjene već 5 do 10 godina prije kliničkog nastupa AD-a. Promjena koncentracije Tau proteina događa se kasnije, kada imamo znakove atrofije mozga. Kod pacijenata s mNCD-om i dokazanom amiloidnom patologijom, prisutnost CSF Tau može pomoći u prognozi daljnje kognitivne deterioracije<sup>30,31</sup>. Danas se izrazito preporučuje da se likvorske probe uvedu u rutinsku dijagnostiku demencija.

EEG se u „Memory” klinikama koristi kao standard i kao suplement u probiru demencija. Ova metoda je jeftina i neinvazivna te može pružiti ključne informacije u kombinaciji s ostalim dijagnostičkim alatima koji se koriste u obradi demencija (CT mozga, MR mozga, PET CT, SPECT, lumbalna punkcija, kognitivni testovi). Važno je napomenuti da je vrijednost EEG-a skrivena u kliničkom kontekstu i specifičnoj kliničkoj diferencijalnoj dijagnozi. Tako će kod AD-a biti difuzno usporavanje EEG-a, ali uredan EEG neće isključivati dijagnozu demencije. Kod mlađih pacijenata (< 65 godina) i nastupom kognitivnih smetnji u sklopu AD-a uredan EEG manje je vjerojatan nego kod onih starijih. Kod demencije s Lewyjevim tje-



lešcima difuzno usporavanje srednjeg stupnja i fokalnim abnormalnostima ritma (temporalni re-žanj), te prisutnosti tipične frontalne intermitentne ritmičke delta aktivnosti čini distinkciju od AD-a. Uredan EEG ili EEG s manjim abnormalnostima, poglavito u posteriornom dominantnom ritmu (usporavanje ili odsutnost ritma), naći ćemo kod frontotemporalne degeneracije. Vaskularne demencije i AD imaju sličan uzorak EEG-a, te je neuroradiološka obrada ključan faktor u njihovoj distinkciji, zato EEG u diferencijalnoj dijagnostici vaskularne demencije nema centralnu ulogu<sup>32</sup>.

### NEURORADIOLOŠKA EVALUACIJA DEMENCIJA

U kontekstu ostalih elemenata obrade demencija, neuroradiološka evaluacija pridonosi jedinstvenim i vrijednim podacima koji se komplementiraju s drugim rezultatima. Dijeli se na strukturalnu, funkcijsku i molekularnu. Općenito se strukturalna neuroradiološka obrada smatra rutinskim testom te se može ponavljati i u kasnijim fazama. Specijaliziraniji neuroradiološki rezultati koji proizlaze iz funkcijskih i molekularnih ispitivanja provode se kod pacijenata kod kojih je potrebno saznati dodatne dijagnostičke informacije.

#### Strukturalna neuroradiološka dijagnostika

Kompjutorizirana tomografija (CT, engl. *Computed tomography*) i magnetska rezonancija (MRI, engl. *magnetic resonance imaging*) okosnice su strukturalne vizualizacije mozga. Ovim pretragama može se vizualizirati cerebrovaskularna bolest, demijelinizacijska bolest, ekspanzivni procesi, trauma, infekcije, upale, spongiformne promjene, edem, krvarenje, hidrocefalus. U konačnici je kvalitetan CT-mozga izvrstan odabir za probir demencija i isključivanju drugih uzroka kognitivne deterioracije kao što su tumori, AV malformacije, traume mozga i drugo.

Kod evaluacije demencija MR mozga je senzitivnija pretraga u odnosu na CT mozga jer omogućava prepoznavanje šireg spektra svojstava parenhima mozga, te služi za finiju diferencijalnu dijagnostiku u ranim fazama kognitivnog ispada. CT mozga se također preferira ako pacijent ima klaustrofobiju, srčani predvodnik ili feromagnetske implantate ili postoji razlog zbog kojeg pacijent ne može

duže ostati u mirnom, ležećem položaju koji zahtijeva pregled MR skenerom.

Atrofija mozga odnosno vidljiv gubitak volumena mozga čest je nalaz kod pacijenata s demencijom. Gubitak volumena može biti generalizirani ili lokalizirani.

Kortikalna atrofija manifestira se širim sulkusima, užim girusima, smanjenom gustoćom sive tvari, atrofijom hipokampusa, smanjenim volumenom bijele tvari i/ili povećanjem cerebralnog komornog i subarahnoidalnog sustava. Takva se pojava nalazi i kod normalnog starenja mozga, no manje je izraženo, i sporije progredira. Smatra se da se volumen mozga smanjuje za 0,5 % kod normalnog starenja, 1 – 2 % kod blagog kognitivnog deficita, a 2 – 4 % kod AD-a<sup>33</sup>. Zato je za interpretaciju neuroradiološkog nalaza najvažniji detaljan opis promjena koji ne treba biti interpretiran ispitaničkim godinama.

Neki dijelovi mozga pokazuju selektivnu vulnerabilnost kod različitih neurodegenerativnih bolesti. Hipokampalna atrofija jedna je od najranijih i najistaknutijih manifestacija AD-a, te kao takva snažno podupire sumnju na tu vrstu demencije. No, također se može pojaviti kod mezijalne temporalne skleroze, temporalne epilepsije i nekih specifičnih infarkta mozga, kod demencija starije životne dobi kojima uzrok nije Alzheimerova patologija te kod frontotemporalne demencije i demencije s Lewyjevim tjelešcima.

Cerebrovaskularna bolest može uzrokovati kognitivni deficit od blagog kognitivnog deficita do jasne demencije. Najčešće se kod vaskularne demencije na MR-u mozga mogu vidjeti kortikalni i subkortikalni infarkti te lezije bijele tvari. Iako CT mozga diferencira jasan infarkt mozga i subkortikalne promjene, MR mozga senzitivniji je kad se radi o kroničnim cerebrovaskularnim promjenama i prikazima moždanog debila. Bitno je napomenuti da je kod starijih pacijenata, kod kojih se očekuje i više ishemijskih promjena parenhima, često potrebno znati procijeniti radi li se o vaskularnoj demenciji ili AD-u ili o miješanim oblicima, o čemu ovisi daljnji terapijski pristup.

Ventrikulomegalija se može pojaviti kod progresivne kortikalne atrofije bez dokaza opstrukcije. S druge strane, povećanje komora prisutno je kod normotenzivnog hidrocefalusa koji može dati kliničku sliku reveribilne demencije po operativnom

zahvatu. Tu je važno spomenuti tzv. Tap test, kojim se nakon ekstrakcije 40 – 50 ml cerebrospinalnog likvora lumbalnom punkcijom reevaluira kognitivni status pacijenta. Posljedično, kliničko poboljšanje ima bitnu prediktivnu vrijednost kod odluke o postavljanju ventrikulo-abdominalnog šanta. Najčešće se kod takve bolesti nalazi trijas: demencija, inkontinencija mokrenja, ataktičan hod<sup>34</sup>.

Promijenjena difuzija mozga koja se detektira MR-om mozga, odnosno tzv. „diffusion-weighted imaging” (DWI) metodom, prisutna je kod demencije u sklopu Creutzfeld-Jakobove bolesti (CJB), najčešćom prionskom bolesti. Unatoč tome što su spongiformne encefalopatije povezane s prionima izuzetno rijetke, njihova je progresija rapidna i s letalnim ishodom, te zahvaćaju sve dobne skupine. DWI sekvence su kod takvih bolesti senzitivnije u odnosu na T2 ili FLAIR sekvence, te se kao nalaz dobije povišen signal specifičnog izgleda. Iako ne potvrđuje dijagnozu, takav je nalaz visoko suspektan za CJB. EEG i analiza likvora dodatne su važne pretrage za prionske bolesti, gdje prisutnost specifičnih EEG abnormalnosti i visoke vrijednosti proteina 14/3/3 i tau snažno indiciraju CJB.

#### **Funkcijska i molekularna neuroradiološka dijagnostika**

Funkcijska neuroradiološka dijagnostika mjeri parametre koji koreliraju s moždanom neuronalnom aktivnosti ili su s njom združeni. Parametri funkcijskih slikovnih testova su perfuzija mozga (protok krvi) i moždana metabolička aktivnost. Pozitronska emisijska tomografija (PET) i jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT, engl. *Single Photon Emission Tomography*) najčešće su upotrebljavane funkcijske neuroradiološke tehnike.

Molekularna neuroradiološka dijagnostika mjeri količinu i/ili distribuciju specifičnog biokemijskog markera unutar mozga. SPECT i PET, zajedno s magnetskom rezonantnom spektroskopijom (MRS, engl. *magnetic resonance spectroscopy*) najčešće su tehnike molekularne dijagnostike. Tu spada prikaz strijatalno dopaminergičnog transportera tzv. DaT scan, koji koristi spoj ioflupana joda-123 za mjerenje presinaptičkog transporta dopamina u bazalnim ganglijima. Perfuzijski i metabolički karakterističan obrazac je smanjena sinaptička aktivnost u precuneusu, temporalnim, parijetalnim i prefrontalnim režnjevima, s očuvanim primarnim senzomotornim i okcipitalnim regijama. Cerebelarni metabolizam obično je također očuvan, te služi kao temelj usporedbe s ostalim moždanim regijama. Specifična metoda prikaza jednog od uzroka AD-a, PET-Amyloid, danas je u rutinskoj upotrebi. Tom metodom prikazuje se precipitirani protein amyloid u plakovima te predstavlja najjači dokaz patologije *in vivo*. Dokaz o depoziciji amiloida u kori mozga koja može biti simetrična ili asimetrična, ali i subkortikalno u bazalnim ganglijima, može upućivati na ranije oblike AD-a. Takvi amiloidni depoziti mogu postojati i kod starijih osoba bez demencije ili kod stražnje kortikalne atrofije (engl. *Posterior Cortical Atrophy*) i primarno progresivne afazije, s asimetričnijom distribucijom od one koja se vidi u AD-a. Prisutnost amyloida mora se dovesti u vezu s kliničkom slikom i neuropsihološkim deficitom zbog pravilnog planiranja, praćenja pacijenta i započinjanja terapije. Demencija s Lewyjevim tjelešcima (DLB, engl. *Lewy Body Dementia*) – Perfuzijski i metabolički obrazac vrlo je sličan onome kod AD-a, ali hipometabolizam ili hipoperfuzija okcipitalnog režnja je karakteristična u obliku posterior cingularnog znaka<sup>35</sup>. Takav nalaz podiže sumnju da se radi o DLB-u, naročito u kombinaciji s parkinsonizmom bez tremora, deterioracijom mentalnog statusa i /ili vidnim halucinacijama s fiksiranim deluzijama. Frontotemporalna demencija (FTD) – Karakteristični obrasci cerebralnog hipometabolizma mogu se uočiti kod različitih podgrupa FTD-a. Kod bihevioralne varijante FTD-a često se uočava hipometabolizam frontalnih ventralnih režnjeva. Kod nefluentne varijante primarno progresivne afazije prisutan je hipometabolizam lijevog frontalnog operkuluma, premotorne i suplementarne motorne regije i prednje insule. Kod semantičke demencije ili primarne fluentne afazije smanjeni metabolizam prisutan je primarno u lijevom te nešto rjeđe u desnom temporalnom režnju<sup>36</sup>. Kod logopenične afazije primarni ispad hipometabolizma je u lijevom parijetalnom režnju, što je važno za rano diferenciranje AD-a od FTD-a. DaT skenovi su najvišeg signala u strijatalnoj regiji kod zdravih osoba, dok su smanjenog signala (ovisno o subregiji bazalnih ganglija) ili potpuno odsutnog signala u Parkinsonovoj bolesti ili drugim Parkinson plus sindromima.

talnim režnjevima, s očuvanim primarnim senzomotornim i okcipitalnim regijama. Cerebelarni metabolizam obično je također očuvan, te služi kao temelj usporedbe s ostalim moždanim regijama.

Specifična metoda prikaza jednog od uzroka AD-a, PET-Amyloid, danas je u rutinskoj upotrebi. Tom metodom prikazuje se precipitirani protein amyloid u plakovima te predstavlja najjači dokaz patologije *in vivo*. Dokaz o depoziciji amiloida u kori mozga koja može biti simetrična ili asimetrična, ali i subkortikalno u bazalnim ganglijima, može upućivati na ranije oblike AD-a. Takvi amiloidni depoziti mogu postojati i kod starijih osoba bez demencije ili kod stražnje kortikalne atrofije (engl. *Posterior Cortical Atrophy*) i primarno progresivne afazije, s asimetričnijom distribucijom od one koja se vidi u AD-a. Prisutnost amyloida mora se dovesti u vezu s kliničkom slikom i neuropsihološkim deficitom zbog pravilnog planiranja, praćenja pacijenta i započinjanja terapije.

Demencija s Lewyjevim tjelešcima (DLB, engl. *Lewy Body Dementia*) – Perfuzijski i metabolički obrazac vrlo je sličan onome kod AD-a, ali hipometabolizam ili hipoperfuzija okcipitalnog režnja je karakteristična u obliku posterior cingularnog znaka<sup>35</sup>. Takav nalaz podiže sumnju da se radi o DLB-u, naročito u kombinaciji s parkinsonizmom bez tremora, deterioracijom mentalnog statusa i /ili vidnim halucinacijama s fiksiranim deluzijama.

Frontotemporalna demencija (FTD) – Karakteristični obrasci cerebralnog hipometabolizma mogu se uočiti kod različitih podgrupa FTD-a. Kod bihevioralne varijante FTD-a često se uočava hipometabolizam frontalnih ventralnih režnjeva. Kod nefluentne varijante primarno progresivne afazije prisutan je hipometabolizam lijevog frontalnog operkuluma, premotorne i suplementarne motorne regije i prednje insule. Kod semantičke demencije ili primarne fluentne afazije smanjeni metabolizam prisutan je primarno u lijevom te nešto rjeđe u desnom temporalnom režnju<sup>36</sup>. Kod logopenične afazije primarni ispad hipometabolizma je u lijevom parijetalnom režnju, što je važno za rano diferenciranje AD-a od FTD-a.

DaT skenovi su najvišeg signala u strijatalnoj regiji kod zdravih osoba, dok su smanjenog signala (ovisno o subregiji bazalnih ganglija) ili potpuno odsutnog signala u Parkinsonovoj bolesti ili drugim Parkinson plus sindromima.



## DIJAGNOSTIKA DEMENCIJA ANALIZOM CEREBROSPINALNOG LIKVORA

Pacijentima s kognitivnim poremećajem i/ili demencijom treba omogućiti uzimanje cerebrospinalnog likvora (CSL) radi detaljne analize biomarkera AD-a, što omogućuje diferencijalnu dijagnostiku prema drugim oblicima demencije, čime se u dijagnostičkom postupku omogućuje pacijentu započinjanje terapije<sup>30,31</sup>. CSL analiza može poslužiti i kao način da se AD isključi u atipičnim slučajevima. Osim biomarkera demencije likvorska analiza daje uvid u stanje moždano-krvne barijere, znakova upale u mozgu i povećane produkcije antitijela. U slučajevima kada rezultati biomarkera CSL-a upućuju na demenciju zbog AD-a: u pacijenta s niskom razinom  $\beta$ -amyloida 1-42 i povećanjem razine tau i fosfo-tau u odnosu na unaprijed definirane rezne točke postoji veća vjerojatnost da je demencija uzrokovana AD-om.

U takvim slučajevima pacijentu treba ponuditi liječenje s inhibitorima kolinesteraze ili memantinskim i nefarmakološkim liječenjem i savjetovanjem. Također, pacijentima s AD-om mogu se ponuditi mogućnost sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima s novim lijekovima koji potencijalno modificiraju bolest, a koji ciljaju neuropatološke znakove AD-a. Kao biomarkeri drugih demencija u praksi se analiziraju lagani lanci neurofilamenta koji su karakteristično povišeni za frontotemporalne demencije. Biomarkeri kod ostalih demencija su u istraživačkoj fazi.

Kod demencija uzrokovanih prionima kao Creutzfeldt-Jacobsonova bolest CSL se uzima za analizu 14/3/3 proteina i u posljednje vrijeme za specifično dokazivanje prionskih proteina<sup>37</sup>.

## ALZHEIMEROVA DEMENCIJA

AD je neurodegenerativna bolest nepoznatog uzroka i nejasne patogeneze koja primarno zahvaća stariju populaciju te obuhvaća najveći udio među demencijama<sup>3</sup>. Najbitnija i često prva klinička manifestacija klasičnog AD-a je selektivno oštećenje pamćenja, iako ima iznimaka. Iako postoje lijekovi koji usporavaju bolest, ne postoji lijek za izlječenje te AD neminovno progredira kod svakog pacijenta.

AD je karakterističan za stariju populaciju te se iznimno može pojaviti kod pacijenata mlađih od

60 godina. Incidencija i prevalencija AD-a se eksponencijalno povećava s dobi i to dvostruko svakih 5 godina nakon 65. godine života<sup>38</sup>.

U sporadičnim slučajevima kada se bolest pojavi prije 65. godine obično je i klinička slika atipična, s tegobama govora i promjenama raspoloženja i ponašanja.

### Faktori rizika

Najčešći faktori rizika su genetičke (mutacije na 1,14 i 21 kromosomu i prisutnost APOE 4 gena), vaskularne (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, debljina, kardiovaskularne bolesti, pušenje i alkohol) i psihosocijalne (smanjena kognitivna rezerva i fizička inaktivnost) prirode. Od ostalih faktora, manju ulogu mogu igrati prehrana, trauma glave i hormonalne promjene.

### Genetičko testiranje

Nasljedne forme AD-a koje se najčešće pojavljuju prije 65. godine života, a kod presenilin mutacija, najraniji oblici bilježe se oko 30. godine starosti. Ovakvi slučajevi sačinjavaju manje od 1 % svih AD-a. Smatra se da je autosomno dominantna genetska podloga povezana s mutacijama gena koji utječu na stvaranje beta-amiloida (A-Beta) ili njegovog metabolizma. To je amiloidni prekursor-ski protein (APP), presenilin-1 (PSEN-1) i presenilin-2 (PSEN-2). Prema metaanalizi koja obuhvaća 1307 pacijenata s autosomno dominantnim AD-om, srednja dob nastupa simptoma je 46 godina, te se ustanovila visoka korelacija s nastupom simptoma kod njihovih roditelja i vrstu mutacije<sup>39</sup>. Genetsko testiranje predlaže se za demencije kod pacijenata mlađe životne dobi s jasnom obiteljskom anamnezom i kod demencija gdje postoji sumnja na genetski uzrok kao Huntingtonova bolest. Ispitivanje osjetljivosti i polimorfizmaga za apolipoprotein E ne preporučuje se rutinski i predmet je znanstvenog istraživanja u sveučilišnim bolnicama i centrima za demencije. Povezanost toga gena s metabolizmom kolesterola, povećanim nakupljanjem patološkog amyloida u mozgu i vrstom terapije za dementne osobe u istraživačkoj je fazi<sup>40</sup>.

### Kardinalni simptomi

Smetnja kratkotrajnog pamćenja najčešće je prvi simptom AD-a. U tipičnoj kliničkoj slici oštećenje

ostalnih kognitivnih domena pojavljuje se zajedno ili nakon pojave smetnji pamćenja.

Egzegutivna disfunkcija i vizuospacijalno oštećenje prisutni su relativno u ranijoj fazi bolesti, dok su oštećenje govora i ponašanja obično dio kasnije faze bolesti.

Uzorak oštećenja pamćenja prilično je karakterističan. Deklarativno epizodično pamćenje (pamćenje događaja koji su se desili u točno definirano vrijeme i na točno definiranom mjestu) obično je dublje oštećeno u AD-a. Ta vrsta pamćenja značajno ovisi o hipokampusu i drugim strukturama temporalnog režnja. S druge strane proceduralno pamćenje i motorno učenje relativno su dobro pošteđeni do kasnije faze bolesti – funkcije koje su najviše povezane sa subkortikalnim strukturama. Semantičko pamćenje također je pošteđeno do srednje faze bolesti.

Kako bolest progredira javljaju se i tipične smetnje obavljanja zadataka, odnosno smetnje egzegutivnih funkcija. Često kolege pacijenta prvi primijete da je pacijent manje organiziran i manje motiviran. Smanjen uvid u smetnje (anosognosia) također je čest u AD-a<sup>41</sup>.

Pojava neuropsihijatrijskih simptoma javlja se u svim fazama bolesti, ali imaju različit karakter. To su apatija koju je ponekad teško razlučiti od depresije, asocijalnost, iritabilnost.

Također vrlo problematične mogu biti i bihevioralne smetnje, poput agitacije, agresije, lutanja, psihoza (halucinacije, deluzije, sindromi krivog prepoznavanja).

Ostali simptomi su: apraksija ili dispraksija, odnosno smetnje obavljanja motornih zadataka.

Poremećaji sna česti su simptomi AD-a, pacijenata koji provode vrijeme u krevetu budni, fragmentiranog sna. Mogu se javiti već u ranoj fazi bolesti<sup>42</sup>.

Epilepsijski napadaji javljaju se u 10 – 20 % pacijenata, češće u autosomno dominantnim formama AD-a. Najčešće su to fokalni nemotorni napadaji s afekcijom svijesti. Simptomi najčešće sugeriraju genuz medijalnog temporalnog režnja (amnestične epizode, neobjašnjive emocije, osjećaj okusa metala, nespecifične osjetne senzacije koje idu iz epigastrija)<sup>43</sup>.

Motorni simptomi u početku su odsutni. U kasnijim fazama mogu se javiti piramidni, ekstrapiramidni defeciti, mioklonus. Ako se ovi simptomi

jave ranije nego u kasnoj fazi bolesti, potrebno je razmisliti o drugoj dijagnozi<sup>44</sup>.

### Uloga biomarkera

Postoji nekoliko istraživanih biomarkera molekularnog i neurodegenerativnog zbivanja u AD-a. Provođenje biomarkerskih ispitivanja može pridonijeti sigurnijoj dijagnozi AD-a te mogu biti korisni i kod obrade demencije ranog nastanka i atipičnih kliničkih slika AD-a, gdje diferencijalna dijagnoza uključuje i neamiloidne neurodegenerativne bolesti, poput frontotemporalne demencije. Bitno je naglasiti da je patofiziološki proces AD-a prisutan puno prije kliničkih simptoma, te je taj period vjerojatno optimalno vrijeme za uključivanje potencijalne terapije.

Molekularni biomarkeri taloženja A $\beta$  proteina:

- Niska koncentracija A $\beta$ 42 u cerebrospinalnom likvoru (ili odnos A $\beta$ 42:A $\beta$ 40),
- Pozitivni nalaz PET-a na amiloidne depozite

Biomarkeri taloženja tau:

- Povišena koncentracija ukupnog i fosfo-tau u cerebrospinalnom likvoru
- Dokaz o prisutnosti cerebralnog tau pomoću PET dijagnostike (još u razvoju)<sup>45</sup>.

Uz spomenute biomarkere postoji još nekoliko topografskih i degenerativnih biomarkera kojima se mogu opservirati promjene koje koreliraju s regionalnom distribucijom neuronalne disfunkcije i konačnom neuronalnom smrću koje su prisutne u AD-a. Smanjena serumska koncentracija apolipoproteina E (APOE) i APOE  $\epsilon$ 4 uz druge serumske i CSL proteine pokazuje prediktivnu vrijednost za AD u nedementnih ispitanika i u pacijenata s blagim kognitivnim deficitom<sup>46-49</sup>. Takvi biomarkeri mogli bi biti korisni u razlikovanju AD-a od drugih vrsta demencija te su biomarkeri uneseni u kliničko dijagnostičke algoritme za AD.

### Dijagnoza

Definitivnu dijagnozu AD-a postavlja se histopatološkom obradom, koja se u praksi rijetko izvodi<sup>50-52</sup>. U kliničkoj praksi dijagnoza AD-a ovisi o dolje spomenutim kliničkim kriterijima. Sumnja na bolest postavlja se kod osoba s podmlukim, progresivnim nastupom poremećaja pamćenja i poremećaja još barem jedne kognitivne domene koja utječe na svakodnevni život. Uloga laboratorijskih i neurora-

dioških ispitivanja te neuropsihologijska ispitivanja pridonose potvrdnim informacijama i pomoć su kod vođenja pacijenata. Podaci biomarkera također su suportivne vrijednosti te su najvrjedniji kod atipičnih prezentacija AD-a. Kod postavljanja dijagnoze potrebno je uzeti u obzir nuspojave lijekova, depresiju i metaboličke poremećaje koji mogu uzrokovati demenciju.

Kriteriji za postavljanje dijagnoze AD-a utvrdio je Američki nacionalni institut za starenje i Alzheimerovu bolest (NIA-AA, engl. *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*), a posljednji put ažurirani su 2011. godine.

Prisutnost AD-a definirana je postojanjem sljedećih karakteristika:

- utjecaj deficita na svakodnevno funkcioniranje;
- pad u u funkcioniranju u odnosu na prijašnje stanje;
- deficit se ne može objasniti većim psihijatrijskim poremećajem ili delirijem;
- kognitivni poremećaj ustanovljen iz anamneze i kvalitetne heteroanamneze te objektivnim ispitivanjem kognitivnog statusa ili neuropsihologijskim testiranjem;
- kognitivni poremećaj u najmanje dvije od sljedećih kognitivnih domena:
  - poremećaj pamćenja novih informacija
  - poremećaj rasuđivanja i izvođenja kompleksnih vještina, loša prosudba
  - poremećaj vizualno-prostornog snalaženja
  - poremećaj govora
  - promjene osobnosti i ponašanja
  - podmukli nastup poremećaja
  - vjeran podatak o pogoršanju iz anamneze/heteroanamneze
- inicijalni i najizraženiji kognitivni poremećaj čini jedan od sljedećih:
  - amnestička prezentacija (npr. poteškoće učenja i ponavljanja nedavno naučenih podataka)
  - neamnestička prezentacija uključuje poremećaj govora s poteškoćama pronalaska riječi, zatim vizuospacijalni poremećaj, poremećaj egzekutivnih radnji, poteškoće rasuđivanja, prosuđivanja i rješavanja zadataka;
  - nema znakova značajnije cerebrovaskularne bolesti, nema temeljnih značajki demencije s

Lewyjevim tjelešcima, nema izraženih karakteristika biheioralne varijante frontotemporalne demencije ili semantičke ili nefluentne varijante primarne progresivne afazije te nema znakova drugih uzroka koji mogu utjecati na razvoj demencije (npr. medikacija, metabolički disbalans...).

### Liječenje

Napredak u razumijevanju patofiziologije demencija promijenio je vođenje takvih pacijenata s konzervativnog, simptomatskog pristupa koji je i dalje većinski, u specifičniji pristup.

Za liječenje demencija izrazito je važno dobro dijagnosticirati o kojoj se vrsti demencije radi. Precizno postavljena dijagnoza povećava učinkovitost vođenja takvog pacijenta te predviđanje njegove daljnje prognoze<sup>52</sup>.

Također, kod dementnih pacijenata kompleksno je i liječenje drugih njihovih bolesti<sup>53</sup>. Kod takvih pacijenata postoji nekritičnost te smanjena vještina donošenja odluka, teže se prilagođavaju planovima liječenja i možda ne primjećuju ili zaboravljaju izvijestiti liječnika o eventualnim nuspojavama lijeka<sup>54,55</sup>. Zato je od izuzetne važnosti komunikacija s obitelji ili njegovateljem. Pacijenti u kasnijim fazama demencije imaju smanjenu šansu preživljavanja u slučaju pojave druge, akutne bolesti<sup>56</sup>.

### Inhibitori kolinesteraze

Pacijenti s AD-om imaju smanjenu koncentraciju acetilkolina u mozgu, što dovodi do poremećaja kortikalne kolinergičke funkcije. Inhibitori kolinesteraze (donepezil, rivastigmin, galantamin) povećavaju kolinergičku transmisiju inhibiranjem kolinesteraze u sinaptičkoj pukotini, što pridonosi blagoj simptomatskoj koristi kod pacijenata s demencijom. Njegove nuspojave mogu biti blaže i češće, poput glavobolje, nesanice, mučnine, povraćanje ili teže ali rjeđe, kao što su smanjeni apetit, žutica, bradikardija, opća slabost. Da se izbjegniju nuspojave gastrointestinalnog trakta danas se primjenjuju terapijski flasteri.

### Modulatori NMDA receptora

Memantin je antagonist receptora N-metil-D-aspartat (NMDA). Smatra se da ima neuroprotektivno djelovanje. Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter u kortikalnim i hipokampalnim

neuronima<sup>57</sup>. Jedan od receptora koji aktivira glutamat je NMDA receptor<sup>58</sup>. Pojačana stimulacija NMDA receptora može biti inducirana ishemijom i dovesti to toksičnog učinka, što sugerira da medikacija koja blokira patološku stimulaciju NMDA receptora može djelovati protektivno na daljnju progresiju ozljede možda kod pacijenata s vaskularnom komponentom i demencijom<sup>59</sup>.

Prema nekim studijama memantin je pokazao značajniji učinak na smanjenje deterioracije kognitivnog/egzekutivnog funkcioniranja kod pacijenata s

Radiološke metode kompjutorizirane (CT) i magnetske rezonantne tomografije (MRI) nezamjenljivi su postupci u dijagnostičkom postupku. Isključivanje sekundarnih uzročnika kognitivnog poremećaja i detaljno opisivanje atrofije specifičnih anatomskih regija i patoloških promjena su mandatorni koraci u diferencijalnoj dijagnostici demencija. Funkcionalne, metaboličke i elektrofiziološke metode (PET EEG) dodatne su metode koje prikazuju specifične promjene i smatraju se metodama dodatnog izbora.

MMSE-om 3 do 14<sup>60</sup>. Malo je dokaza imaju li pacijenti s blažim stupnjem AD-a koristi od memantina. Osjećaj „ošamućenosti” najčešća je nuspojava memantina, a halucinacije i konfuzija su rjeđe nuspojave. Također je primijećeno da memantin pojačava agitaciju i deluzijska ponašanja kod nekih pacijenata s AD-om. S druge strane ima manje nuspojave u odnosu na kolinergične pripravke<sup>61-63</sup>. Konačno, u posljednjih desetak godina što je u primjeni, memantin je pokazao da nema značajnijih nuspojave, dok se 2008. godine velikom analizom studija zaključilo da memantin poboljšava kogniciju, s manjim nuspojavama koje nisu od kliničke važnosti, dok je poboljšanje u kvaliteti života sugerirano, ali nije dokazano<sup>64</sup>.

U praksi se kod pacijenata u kasnijim fazama bolesti sugerira uzimanje memantina zajedno s inhibitorima kolinesteraze.

Antioksidansi nisu pokazali značajan utjecaj na liječenje demencija.

Vitamin E (alfa-tokoferol) i selegilin (inhibitor monoamino oksidaze) istraživani su zbog svojih antioksidativnih karakteristika. Rezultati su miješani te je vitamin E u dozama većim od 2000 IU dnevno pokazao blag učinak na usporenje demencije

u blagom i srednje teškom AD-u. Selegilin nije pokazao značajniji učinak te ima više nuspojave i skuplji je<sup>65,66</sup>. Niti vitamin E niti selegilin nisu preporučeni kao rutinska prevencija za AD ili druge tipove demencija.

Ginko biloba, statini, vitamin B, omega 3-masne kiseline, zamjenska terapija estrogenom, antiupalni lijekovi nisu pokazali značajniju korist u prevenciji i liječenju demencije<sup>67-94</sup>.

#### DEMENCIJA LEWYJEVIH TJELEŠACA

Demencija Lewyjevih tjelešaca (DLB, engl. *Lewy body dementia*) je vrsta progresivne demencije koja dovodi do pada sposobnosti razmišljanja, rasuđivanja, smanjenja motornih funkcija, pojavom psihoza i samostalnog funkcioniranja zbog nakupljanja proteina alfa-sinukleina u neuronima. Karakterizira je poremećaj sna, fluktuacije pažnje, rani gubitak funkcije njuha i poremećaji funkcije gastrointestinalnog sustava, nakon čega se javlja parkinsonizam koji se javlja paralelno ili čak prije nastupa kognitivnih problema i na kraju demencije. Stupanj kognitivnog oštećenja može fluktuirati iz sata u sat ili iz dana u dan, često se javljaju kompleksne vizualne halucinacije, te je pacijent vrlo senzitivna na neuroleptičku medikaciju. Ako se parkinsonizam i demencija javlja unutar godine dana, onda govorimo o demenciji s Lewyjevim tjelešcima za razliku od pacijenata s Parkinsonovom bolešću, koji razvija kognitivni poremećaj i demenciju za 10 – 15 godina. Takva demencija naziva se Parkinsonova demencija. Prosječni životni vijek kod takvih pacijenata je između 5 i 8 godina, a letalni ishod je najčešće posljedica drugih medicinskih komplikacija (padovi, slaba ishrana, disfagija, pneumonija). U 50 % slučajeva DLB ima neuropatološke promjene kao kod AD-a, što ubrzava bolest i deterioraciju. Liječenje DLB-a kompleksno je i sastoji se od liječenja parkinsonizma (slabiji efekt nego kod Parkinsonove bolesti), inhibitorima kolinesteraze, antidepresivima i pažljivo selektiranim antipsihoticima. Fizikalna terapija važna je, kao i terapija snage glasa, disanja i funkcije gutanja<sup>95</sup>.

#### FRONTOTEMPORALNA DEMENCIJA

Frontotemporalna demencija (frontotemporalna lobarna degeneracija) je pojam koji podrazumijeva

širok spektar rijetkih poremećaja koji primarno zahvaćaju frontalni i temporalni režanj – područja mozga koja su generalno povezana s osobnosti, ponašanjem i govorom. Ovisno o lokaciji atrofije režnjeva, simptomi i znakovi bolesti su različiti. Dok jedna skupina pacijenata razvije dramatične promjene osobnosti i postanu društveno neprikladni, impulzivni i emocionalno indiferentni, druga izgubi vještinu govora. Frontotemporalna demencija često je krivo dijagnosticirana kao psihijatrijski entitet ili kao AD. Najčešće se javlja u mlađoj populaciji od one koju najčešće zahvaća AD, često između 40. i 45. godine života, iako se sve više opisuje i kod starije populacije. Frontotemporalna demencija je na osnovi patogeneze podijeljena u dvije podgrupe: grupa u kojoj dolazi do nakupljanja tau proteina u mozgu i druga koja je povezana s proteinom TDP-43. U nekim slučajevima pogođeni dijelovi mozga sadržavaju abnormalne strukture tau proteina koje se formiraju unutar neurona (Pickova tijela).

U recentnijim studijama znanstvenici su potvrdili da frontotemporalna demencija i amiotrofična lateralna skleroza (ALS) dijele genetske i molekularne strukture, te je ova povezanost i dalje predmet recentnijih istraživanja, ali klinički važna radi diferencijalne dijagnostike. Pokazalo se da pacijenti s ALS-om ultimativno razvijaju kognitivne probleme frontalnog tipa. Pacijente s FLD-om treba pažljivo pratiti i rano dijagnosticirati bolest gornjeg motornog neurona. Terapija FLD-a prvenstveno je simptomatska, davanje antidepresiva i u kasnijoj fazi antipsihotika<sup>96</sup>.

#### VASKULARNA DEMENCIJA

Vaskularna demencija druga je najčešća demencija poslije AD-a, te je njezin udio 15 – 20 % svih demencija. Vaskularna demencija nastaje kada dijelovi mozga nisu dovoljno opskrbljeni irigacijskom mrežom koja osigurava optimalan protok krvi i kisika, najčešće zbog bolesti krvnih žila u formi ateroskleroze. Jednakim mjerama prevencije moždanog udara i kontrola faktora rizika kao što su pušenje, šećerna bolest, arterijska hipertenzija ili hiperkolesterolemija može se smanjiti šansa za razvoj vaskularne demencije. Klinički se razlikuju dvije podgrupe: a) multiinfarktne kognitivni poremećaj / demencija uzrokovana malim

infarktima u sivoj substanciji mozga i b) demencija malih krvnih žila, obično uzrokovana promjenama u bijeloj moždanoj masi. Simptomi nastaju unutar 3 mjeseca nakon inzulta, kognitivne funkcije fluktuiraju, praćene depresijama i usporenošću egzekucije često praćene fokalnim znakovima i kardiovaskularnom bolešću. Pacijent koji doživi infarkt mozga ne mora nužno razviti i vaskularnu demenciju, već se ona može javiti kroz duže vrijeme kada se takozvani „tihan moždani udari“ akumuliraju te se klinička slika demaskira u obliku značajnog disabiliteta. Kod starijih osoba prevladavaju miješane forme s AD-om. Kao dvije specifične forme vaskularne demencije su bolest CADASIL (engl. *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) i CAA (engl. *cerebral amyloid angiopathy angiopatija*). Dijagnostički pristup isti je kao za svaku demenciju, a terapija se bazira primarno na smanjenju faktora rizika kardiovaskularnih bolesti, zatim simptomatska terapija depresije te davanje inhibitora kolinesteraze i memantina sa slabijim efektom nego kod AD-a<sup>97</sup>.

#### ETIČKA PITANJA

Područje etike pacijenata sa smanjenom autonomijom kao što su pacijenti s AB-om široko je i izlazi iz okvira ovog rada, pa se čitatelju preporučuje tekst smjernica o bioetici koju je publicirao Nuffield Council on Bioethics 2009. godine. U svakom slučaju pacijentu s AB-om trebalo bi pristupiti individualno i iz različite perspektive. Treba početi od sebe kao liječnika i skrbnika i upitati se kako bi dotičnom pacijentu bilo najbolje pomoći da nastavi živjeti kvalitetno. Treba poštovati želje i kvalitetu života pacijenta, ali i želje skrbnika, i uzeti u obzir kako te želje utječu na kvalitetu života samog pacijenta. Treba prepoznati važnost psihosocijalne okoline da se procijeni što može biti od najveće pomoći za pacijenta. To zahtijeva uspostavljanje solidarnosti i jasnog stava i principa „mi smo svi zajedno u ovoj situaciji“ koji mora saživjeti. Treba proširiti pogled i spoznati što znači biti osoba. Poštovanje nečije osobnosti iskazat će se samo onda ako se uzmu u obzir svi faktori koji čine okolinu u kojoj se dotični pacijent nalazi. To uključuje pacijentove relacije s okolinom ali i razmatranje svih bioloških, psiholoških, društvenih, duhovnih, mo-



ralnih i zakonskih prava koja se moraju primijeniti na pacijenta u specifičnim okolnostima<sup>98</sup>.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003; 60:1119-22.
- Alz.org [Internet], Alzheimer's Association, 2012 Alzheimer's disease facts and figures [cited 2018 Mar 1]. Available from: [http://www.alz.org/downloads/facts\\_figures\\_2012.pdf](http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2012.pdf).
- Kawas CH. Clinical practice. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1056-63.
- Barret JJ, Haley WE, Harrell LE, Powers RE. Knowledge about Alzheimer disease among primary care physicians, psychologists, nurses, and social workers. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11:99-106.
- Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, Lampe TH, Yerby MS, Hughes JP. The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:1364-9.
- Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology* 2000;55:1724-6.
- Petersen RC, Smith G, Kokmen E, Ivnik RJ, Tangalos EG. Memory function in normal aging. *Neurology* 1992;42: 396-401.
- Nyberg L, Lovden M, Riklund K, Lindenberger U, Backman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences* 2012;16:292-305.
- U.S. Department of Health and Human Services Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guidelines, Number 19. Recognition and initial assessment of Alzheimer's disease and related dementias. November 1996; AHCPR Publication No.97-0702.
- Jorm AF, Fratiglioni L, Winblad B. Differential diagnosis in dementia. Principal components analysis of clinical data from a population survey. *Arch Neurol* 1993;50: 72-7.
- Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1290-308.
- Campbell NL, Boustani MA, Lane KA, Gao S, Hendrie H, Khan BA et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology* 2010;75:152-9.
- Carriere I, Fournier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009;169:1317-24.
- Sachs-Ericsson N, Blazer DG. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging Ment Health* 2015;19:2-12.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-Mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12: 189-98.
- Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Petersen RC, Kokmen E, Kurland LT et al. The Mini-Mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. *Mayo Clin Proc* 1996;71:829-37.
- Anthony JC, LeReche L, Niaz U, Von Korff MR, Folstein MF. Limits of the „Mini-Mental State“ as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med* 1982;12:397-408.
- Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population – based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993;269: 2386-91.
- Grigoletto F, Zappala G, Anderson DW, Lebowitz BD. Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. *Neurology* 1999;53:315-20.
- Dufouil C, Clayton D, Brayne C, Chi LY, Denning TR, Paykel ES et al. Population norms for the MMSE in the very old: estimates based on longitudinal data. *Mini-Mental State Examination*. *Neurology* 2000;12;55:1609-13.
- Hensel A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Measuring cognitive change in older adults: reliable change indices for the Mini-Mental State Examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1298-303.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedrian 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.
- Rossetti HC, Lacritz LH, Cullum CM, Weiner MF. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population – based sample. *Neurology* 2011;77: 1272-5.
- Davis DH, Creavin ST, Yip JL, Noel-Storr AH, Brayne C, Cullum S et al. Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD010775.
- Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitiliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive „vital signs“ measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:1021-7.
- Hutchinson AD, Mathias JL. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:917-28.
- Weytingh MD, Bossuyt PM, van Crevel H. Reversible dementia: more than 10 % or less than 1 %? A quantitative review. *J Neurol* 1995;242:466-71.
- Knopman DS, Petersen RC, Cha RH, Edland SD, Rocca WA. Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia: a population-based study. *Arch Neurol* 2006;63:218-21.
- Herukka SK, Simonsen AH, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K et al. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2017;13:285-95.
- Simonsen AH, Herukka S-K, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimers Dement* 2017;13:274-84.

32. Engedal K1, Snaedal J, Hoegh P, Jelic V, Bo Andersen B, Naik M et al. Quantitative EEG Applying the Statistical Recognition Pattern Method: A Useful Tool in Dementia. *Diagnostic Workup Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 40:1-12.
33. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:67-77.
34. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005;57:54-16.
35. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001;56:643-9.
36. Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, Laforce R Jr, Corbetta-Rastelli C, Weiner MW et al. Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain* 2013; 136:844-58.
37. Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 2011;17:175-8.
38. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997;18:351-7.
39. Ryman DC, Acosta – Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014;83:253-60.
40. Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. American College of Medical Genetics/ American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer disease. *JAMA* 1995;274: 1627-9.
41. Barrett aM, Eslinger PJ, Ballentine NH, Heilman KM. Unawareness of cognitive deficit (cognitive anosognosia) in probable AD and control subjects. *Neurology* 2005; 64:693-9.
42. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology – a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol* 2014;10:115-9.
43. Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol* 2017;16:311-22.
44. Portet F, Scarmeas N, Consentino S, Helzner EP, Stern Y. Extrapyrarnidal signs before and after diagnosis of incident Alzheimer disease in a prospective population study. *Arch Neurol* 2009;66:1120-6.
45. Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, , Becker JA, Sepulcre J, Rentz D et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2016;79:110-9.
46. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:795-804.
47. Doecke JD, Laws SM, Faux NG, Wilson W, Burnham SC, Lam CP et al. Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2012;69: 1318-25.
48. Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E and risk of dementia in the general population. *Ann Neurol* 2015;77:301-11.
49. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15:673-84.
50. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59.
51. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:S1-2.
52. McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992;305:673-8.
53. Brauner DJ, Muir JC, Sachs GA. Treating nondementia illnesses in patients with dementia. *JAMA* 2000;283: 3230-5.
54. Karlawish JH, Casarett DJ, James BD, Xie SX, Kim SY. The ability of persons with Alzheimer disease (AD) to make a decision about taking an AD treatment. *Neurology* 2005;64:1514-9.
55. Pruchno RA, Smyer MA, Rose MS, Hartman-Stein PE, Henderson-Larabee DL. Competence of long-term care residents to participate in decisions about their medical care: a brief, objective assessment. *Gerontologist* 1995;35:622-9.
56. Morrison RS, Siu AL. Survival in end-stage dementia following acute illness. *JAMA* 2000;284:47-52.
57. Orrego F, Villanueva S. The chemical nature of the main central excitatory transmitter: a critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. *Neuroscience* 1993;56:539-55.
58. Danysz W, Parsons CG. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol Rev* 1998;50: 597-664.
59. Lancelot E, Beal MF. Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease. *Prog Brain Res* 1998;116:331-47.
60. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
61. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003154.
62. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011;68:991-8.
63. Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 2005;65:481-2.
64. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-97.
65. Farina N, Llewellyn D, Isaac MG, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD002854.

66. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336:1216-22.
67. Henderson VW. Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. *Am J Med* 1997;103:115-85.
68. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62.
69. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-58.
70. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2959-68.
71. Luine VN. Estradiol and cognitive function: Past, present and future. *Hormones and behavior*. 2014;66(4): 602-18.
72. Wang PN, Liao SQ, Liu RS, Liu CY, Chao HT, Lu SR et al. Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology* 2000;54:2061-6.
73. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, Elble RJ, Reyes PF, Shoupe D et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54:295-301.
74. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 2000;283:1007-15.
75. Asthana S, Baker LD, Craft S, Stanczyk FZ, Veith RC, Raskind MA et al. High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of a randomized study. *Neurology* 2001;57:605-12.
76. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1489-99.
77. Rigaud AS, André G, Vellas B, Touchon J, Pere JJ. No additional benefit of HRT on response to rivastigmine in menopausal women with AD. *Neurology* 2003;60:148-9.
78. Rogers J, Webster S, Lue LF, Brachova L, Civin WH, Emmerling M et al. Inflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging* 1996;17:681-6.
79. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001;358:461-7.
80. Andersen K, Launer LJ, Ott A, Hoes AW, Breteler MM, Hofman A. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 1995;45:1441-5.
81. Firuzi O, Praticò D. Coxibs and Alzheimer's disease: should they stay or should they go? *Ann Neurol* 2006;59:219-28.
82. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1609-11.
83. Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;53: 197-201.
84. Van Gool WA, Weinstein HC, Scheltens P, Walstra GJ. Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358: 455-60.
85. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2819-26.
86. Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessly ML, Lines CR et al. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004;62:66-71.
87. AD2000 Collaborative Group, Bentham P, Gray R, Sellwood E, Hills R, Crome P et al. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:41-9.
88. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD006378.
89. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003120.
90. Angell M, Kassirer JP. Alternative medicine—the risks of untested and unregulated remedies. *N Engl J Med* 1998;339:839-41.
91. Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, van Dyck CH et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:556-63.
92. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300: 1774-83.
93. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:1903-11.
94. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006;63:1402-8.
95. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89:88-100.
96. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin* 2017;35:339-74.
97. Khan A, Kalaria RN, Corbett A, Ballard C. Update on Vascular Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2016;29: 281-301.
98. Nuffieldbioethics.org [Internet]. London: Nuffield Council on Bioethics. Dementia: Ethical Issues. Nuffield Council on Bioethics. c2009 [cited 2018 Mar 1]. Available from: <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Dementia-report-Oct-09.pdf>.