

DEMENCA JE IZZIV SODOBNE DRUŽBE

DEMENTIA IS A CHALLENGE OF MODERN SOCIETY

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Milica Gregorič Kramberger,
dr. med., specialistka nevrologije

*Univerzitetni klinični center Ljubljana
Nevrološka klinika
Klinični oddelek za bolezni živčevja
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: milica.kramberger@kclj.si

1 UVOD

Demenca je klinični sindrom, ki zajema težave na različnih področjih kognitivnih funkcij, zelo pogosto je prisotna motnja spomina, orientacije, jezika in vedenja, kar vodi do slabšanja aktivnosti v dejavnostih vsakdanjega življenja. Najpogosteje gre za kronično nevrodegenerativno obolenje, ki se razvija vrsto let preden se dejansko izrazi kot sindrom demence. Alzheimerjeva bolezen je najpogostejši podtip demence, sledijo mešane vaskularne demence in demence z Lewyjevim telesci. Naraščajoči delež starejšega prebivalstva v vseh predelih sveta vodi v visoke ocene prihodnjega deleža demenčnih oseb v družbi. Po sedanjih ocenah

POVZETEK

Demenca je velik globalni zdravstveni problem. Zdravila za demenco ne poznamo, zdravimo lahko le nekatere simptome. To vodi do vse večjega poudarka na razvijanju postopkov za zmanjševanje tveganja za razvoj demence, na postavitvi pravočasne diagnoze in zgodnjemu ukrepanju. Najpogostejše diferencialne diagnoze začetne demence so kognitivne motnje zaradi normalnega staranja in depresija. Zdravniki na primarnem in sekundarnem nivoju imajo komplementarno vlogo pri postavljanju diagnoze demence. Stroškovno učinkovita zdravila (zaviralci acetilholinesteraze) in nefarmakološki ukrepi, kot je terapija s kognitivno stimulacijo lahko pomagajo odložiti kognitivno poslabšanje in vodijo v izboljšanje kakovosti življenja. Poleg tega je zelo pomembno informiranje in praktična podpora obolelim in svojcem. Pogovor in razmislek o željah posameznika za prihodnjo oskrbo je potrebno izvesti v zgodnji fazi bolezni, ko je oseba še duševno zmogljiva za odločanje. Skrbniki oseb z demenco imajo visoko tveganje za telesne in duševne bolezni in zahtevajo enako pozornost in podporo kot bolniki.

KLJUČNE BESEDE:

demenca, dejavniki tveganja, zgodnja diagnoza, bioznačevalci.

ABSTRACT

Dementia is a major global health problem. The absence of a cure leads to an increasing focus on risk reduction, timely diagnosis, and early intervention. The most common differential diagnoses include cognitive impairment due to normal ageing and depression. Primary and secondary care physicians play complementary roles in the dementia diagnosis. Cost effective drug (acetylcholinesterase inhibitors) and nonpharmacological interventions such as cognitive stimulation therapy exist and can help to delay cognitive deterioration and improve quality of life. In addition information provision and practical support are very important. Discussions about a person's wishes for future care should occur at an early stage of illness while the person has mental capacity. Caregivers for people with dementia are at high risk of physical



and mental illness as a consequence of caring and they require equal attention and support.

KEY WORDS:

dementia, risk factors, early diagnosis, biomarkers.

je na svetu nekaj več kot 47 milijonov ljudi z demenco, ta številka naj bi se potrojila do leta 2050 (1). Demenca je stanje, ki obolelemu posamezniku postopno odvzame kognitivne sposobnosti, osebno dostojanstvo, samostojnost in dejavnosti v družbi ter doma. Bolnik z demenco v nekaj letih postane povsem odvisen od tuje pomoči. V zadnjih štirinajstih letih, kljub intenzivni raziskovalni dejavnosti in preskušanju številnih potencialnih učinkovin proti demenci, ti naporu doslej žal niso bili uspešni. Zaenkrat so na voljo le t.i. simptomatska zdravila za zdravljenje demence, ki so najbolj učinkovita v zgodnjih fazah bolezni in pomagajo odložiti obdobje, ko bolnik potrebuje izdatno tujo pomoč pri dnevnih aktivnostih. Zdravila, ki bi nevrogenenativni proces demence ali ustavilo, ga pomembno upočasnilo ali spremenilo, pa ni. Prav zato je še toliko bolj pomembno poznati kateri so spremenljivi dejavniki tveganja za kognitivni upad/demenco in kako se jim izogibati oziroma se z njimi spopasti. Rezultati velikih populacijskih študij govorijo v prid ugodnega vpliva redne telesne dejavnosti in dobrega nadzora nad t.i. srčno-žilnimi dejavniki tveganja (sladkorna bolezen, debelost, kajenje in arterijska hipertenzija) na zmanjšano tveganje za kognitivni upad/demenco. Sodeč po poročilih študij raznolika zdrava prehrana in vseživljenjsko učenje oziroma kognitivni trening zmanjšajo tveganje

ALI STE VEDELI?

- Trenutno poteka več kot 50 aktivnih kliničnih študij namenjenih preventivi in zdravljenju alzheimerjeve bolezni.
- Da je le kombinacija vsega naštetega: redna telesna aktivnost, uravnotežena raznolika prehrana, miselnopsihična aktivnost in druženje; uspešna za ohranjanje kognitivnih funkcij.
- Da je prekomerna telesna teža v srednjem življenjskem obdobju in prenizka telesna teža v poznem življenjskem obdobju, pomemben dejavnik tveganja za razvoj demence.
- Da terapija z inhibitorji acetilholinesteraze ugodno vpliva na vedenjske in psihiatrične simptome pri bolnikih z demenco in parkinsonizmom.

za kognitivni upad. Dodatno v zadnjih nekaj letih priznane mednarodne medicinske strokovne revije poročajo o postopnem zniževanju deleža novih primerov demence v populaciji. Avtorji teh študij skoraj soglasno ugotavljajo, da so spremembe posledica naraščajoče ravni formalnega izobraževanja in boljšega nadzora nad srčno-žilnimi dejavniki tveganja v razviti družbi. Kljub temu dramatičnega preobrata zaenkrat še ni moč pričakovati, saj v splošnem število prebivalstva ves čas narašča. Dodatno, pa v državah z nizkim in srednje visokim družbenim dohodkom, ki nimajo enakega dostopa do formalnega izobraževanja in kakovostnega zdravstvenega varstva ter organiziranega nadzora nad srčno-žilnimi dejavniki tveganja, tveganje za kognitivni upad/demenco še naprej narašča (2).

2 ALZHEIMERJEVA DEMENCA

Diagnozo klinično verjetne alzheimerjeve demence (AD) klasično postavimo na osnovi kliničnih meril, kot so bile objavljene leta 1984 (3). V skladu s temi merili je za dokončno diagnozo AD potrebna patološka potrditev. Obdukcija odkrije specifične nevropatološke spremembe (kopičenje amiloidnih plakov in nevrofibrilarnih pentelj, ki vsebujejo hiperfosforiliran tau protein).

Boljše razumevanje patologije in seveda AD je povzročilo, razvoj novega koncepta (4) AD kot bolezni, ki je opredeljena kot daljši proces v katerem so bolniki sprva dolgo v asimptomatskem (predkliničnem) obdobju, v katerem že pride do nevropatoloških sprememb, a njihove kognitivne sposobnosti ostanejo nespremenjene (5 - 7). Temu sledi obdobje simptomatskega napredujočega kognitivnega upada še pred nastopom funkcionalne nesposobnosti ter nato obdobje izražene demence (8 - 11). Populacijske študije so pokazale, da lahko znake kognitivne okvare zaznamo tudi že pred nastopom simptomov (12).

Mednarodna delovna skupina strokovnjakov je izoblikovala nova diagnostična merila, ki temeljijo na podatkih bioznačevalcev (13-15) in so trenutno namenjena predvsem za uporabo v raziskovalnih kontekstih. Temeljni bioznačevalci, ki odražajo bolezenski proces AD vključujejo atrofijo medialnega temporanega režnja, znižano presnovo v temporoparietalnem predelu možganov na pozitronski emisijski tomografiji s fluorodeoksiglukoza (FDG-PET), koncentracijo Abeta42 in tau beljakovine v likvorju, in povečan privzem liganda za amiloid in tau na PET v možganski skorji.

Obstaja velik interes za uporabo biooznačevalcev za pomoč pri pravočasnem ugotavljanju AD pri osebah z blagimi simptomi. Vendar pa vključitev AD biooznačevalcev v klinična merila predstavlja pomembne socioetične izzive, saj je njihova klinična uporabnost v nekaterih primerih lahko tudi vprašljiva. Slednje velja predvsem zaradi odsotnosti vzročnega zdravljenja za alzheimerjevo bolezen.

3 ISKANJE UČINKOVINE, KI BI VPLIVALA NA BOLEZENSKI PROCES

Navkljub desetletjem raziskovanja osnovne biologije alzheimerjeve bolezni in izdatnim naporom farmacevtske industrije v želji po razvoju zdravil, učinkovitega zdravljenja, ki bi vplivalo na napredovanje simptomov alzheimerjeve bolezni ni na voljo. Kljub preučevanju številnih učinkovin, je bilo zadnje zdravilo za AD (memantin) registrirano že daljnega leta 2003. Zato se je strategija prepoznavanja in preizkušanja zdravil za AD pred kratkim usmerila večinoma na iskanje načinov za preprečevanje bolezni, s kliničnim testiranjem, ki je predvideno predvsem v populacijah, ki so ogrožene/ imajo znane dejavnike tveganja za razvoj AD. Pomemben izziv za razvoj uspešnega zdravljenja za AD je tudi pomanjkanje optimalnih diagnostičnih kriterijev in zanesljivih bioloških označevalcev bolezni, ki bi lahko bili uporabni kot pokazatelji klinične učinkovitosti. Ta omejitve skupaj z dolgotrajnim naravnim procesom bolezni, vodita do tega, da so bolniki vključeni v klinične raziskave, ob prejetju raziskovane učinkovine že v fazi razvitega patološkega procesa bolezni. Nedavni razvoj novih, tudi slikovnih biooznačevalcev, ki imajo visoko napovedno vrednost za razvoj AD že v predstopnjah demence in napredne analize genetskih značilnosti AD je ponovno prispeval nekaj optimizma na tem področju.

4 ZGODNJA IN NATANČNA DIAGNOZA

Zgodnja in natančna diagnostika, lahko vodi do številnih prednosti za bolnike, njihove svojce, in družbo (16, 17). Ena glavnih, zaenkrat še teoretičnih, prednosti zgodnje diagnoze bolezni že v prodromalnem obdobju je možnost za doseganje dodane vrednosti zaradi bolj zgodaj uvedene terapije

ali možnosti za sodelovanje v klinični študiji, kjer se preizkuša učinkovina, ki vpliva na bolezenski proces. Zaenkrat gre v tem primeru le za teoretično možnost, saj še ne poznamo zdravilne učinkovine, ki bi vplivala na bolezenski proces. Zgodnja obravnava lahko vpliva na izboljšanje kvalitete življenja bolnikov in njihovih svojcev, ki čutijo olajšanje, ko so seznanjeni z najverjetnejšo klinično diagnozo (18, 19). Zgodnja diagnoza lahko izboljša tudi dostop bolnika do podpornih služb in bolniku omogoča načrtovanje prihodnosti.

Na drugi strani lahko soočanje s takšno diagnozo prinaša tudi številne izzive. Lahko gre za problematiko stigme, diskriminacije, vprašanja kompetenc in etičnih vprašanj (20 - 23). Nadalje je nezanemarljiva tudi možnost napačne diagnoze.

Na tej stopnji razvoja (24 - 29) postavlja uporaba biooznačevalcev AD za diagnostične namene pomembne etične izzive in skrbi, ki zaslužijo temeljit premislek. Upošteva ta okvir (30) in s posebnim poudarkom na naprednih fazah razvoja biooznačevalcev, so opredeljena naslednja ključna vprašanja, ki jih je treba vključiti v načrtovanje prihodnje diagnostike; izboljšanje dostopa do storitev preko pravočasne diagnoze, za diagnostično rutino je potreben raziskovalni protokol, pred začetkom klinične rutine, in v odsotnosti učinkovitega zdravljenja je potrebno spoštovanje avtonomije posameznika z blago kognitivno motnjo. To velja na področju informiranja in soglasja v postopku ter pravice, da ne vedo za rezultate biooznačevalcev. Potrebujemo svetovalne programe, razkritje diagnoze mora biti umeščeno v strukturirano okolje, smiselna je vključenost družinskih članov. Pomembno je tudi stališče zdravstvene politike, vključno s stališči posameznikov in varstvo njihovih interesov in gospodarskih stroškov za družbo, ki bi lahko nastali skozi široko uporabo testiranja pri blagih ali zelo zgodnjih fazah bolezni.

5 TRENUTNA FARMAKOTERAPIJA ZA ALZHEIMERJEVO DEMENCO

Glavna potreba v klinični praksi ostaja pomanjkanje učinkovite farmakoterapije za AD. Trenutno so registrirane štiri učinkovine in njihova uporabnost in učinkovitost je omejena. Tri izmed njih (donepezil, rivastigmin in galantamin) vplivajo na holinergične povezave v centralnem živčnem sistemu. Vse tri učinkovine imajo antiholinergično aktivnost, galantamin deluje tudi kot alosterični modulator na nikotinskih holinergičnih receptorjih. Vsi inhibitorji acetilholinesteraze



so sedaj dosegljivi tudi v generični obliki. Zdravila iz te skupine so registrirana za blage do zmerno napredovale faze demence. Velikokrat pa so predpisana tudi v zgodnejših fazah bolezenskega procesa, na osnovi rezultatov psihološkega testiranja ali rezultatov drugih biooznačevalcev.

Memantin je prvo registrirano zdravilo za AD z učinkom na N-metil-D-aspartatni (NMDA) receptor in glutamatergične poti. Višek glutamata na ekscitatornih sinapsah je povezan s citotoksičnostjo, ki je lahko rezultat zmanjšane prevzema glutamata iz mikroglije. Zaenkrat ni dokaza, da bi imela katera od sedaj registriranih zdravil vpliv na bolezenski proces alzheimerjeve bolezni, vendar je ugotovljeno, da imajo ta zdravila ugodne simptomatske učinke. Zdravila so predpisana predvsem z namenom upočasnitve upadanja kakovosti življenja, tudi pri bolnikih, ki zaradi demence že prejemajo oskrbo v ustanovah.

5.1 POTENCIALNA TERAPEVTSKA SREDSTVA, KI VPLIVAJO NA MOLEKULSKE POVEZAVE

Amiloid β (A β) je niz hidrofobnih peptidov, pretežno A β 42 in A β 40, ki sta patološko nakopičena in vpletena v proces nevronske degeneracije in kognitivni upad AD. A β nastaja iz amiloidnega prekursorskega proteina (APP) v dveh korakih proteolize, z reakcijo z dvema na membrano vezanimi encimskima kompleksoma, β -sekretazo in gama-sekretazo.

Možni načini delovanja potencialnih zdravil za AD:

- modulacija procesa nastajanja amiloida β
- povečan razkroj amiloida β
- imunoterapija za povečanje izločanja amiloida β
- preprečevanje agregacije beljakovin (molekulski chaperoni)
- neurofibrilarne pentlje
- vpliv na vnetni proces v centralnem živčevju
- vpliv na metabolne motnje

Kompleksna ter raznolika molekularna in celična patofiziološka narava alzheimerjeve bolezni, ki zajema vzročno in časovno hierarhičen proces kopičenja A β , patologije beljakovine tau in vnetnega procesa v centralnem živčnem sistemu, ostaja še vedno nepojasnjena. Pred kratkim je Jack et al. (32) predlagal opisno klasifikacijsko shemo, po kateri so bolniki opisno klasificirani na osnovi treh dejavnikov: A β , neurofibrilarne pentlje in neurodegeneracija. Z izboljšano shemo klasifikacije bolezni, bodo tudi skupine v kliničnih študijah morda bolj primerno izbrane za določeno preskušano učinkovino, glede na posebne patološke mehanizme, ki jih bodo preučevali (31).

6 VEDENJSKI IN PSIHIČNI SIMPTOMI DEMENCE

Pri bolnikih z AD se lahko pojavljajo različni vedenjski in psihični simptomi bolezni, ki se s potekom bolezni tudi spreminjajo. Simptomi se običajno pojavljajo v značilnih skupinah, ki se med seboj tudi prekrivajo. Opazimo lahko npr. psihotične, razpoloženske in vedenjske simptome, ki skupaj tvorijo sindrome, kot so sindrom agresivnosti, depresivnosti, apatije, motorične hiper-reaktivnosti ali psihoze. Pojavljajo se pogosto, odvisno tudi od stopnje bolezni in populacije bolnikov. V vsakem trenutku je vsaj pri polovici bolnikov z AD prisoten kateri izmed vedenjskih (ali psihičnih) simptomov, v poteku bolezni pa se sreča z njimi vsaj 80% bolnikov.

Pri obravnavi vedenjskih in psihičnih simptomov ob demenci si običajno pomagamo s stopenjskim procesom ocene resnosti simptomov. Ključnega pomena so različni nefarmakološki načini zdravljenja.

Za farmakološko zdravljenje vedenjskih in psihičnih simptomov ob demenci ni jasnega stališča. Težava je v pomanjkanju randomiziranih raziskav o učinku psihotropnih zdravil pri tej indikaciji. V tistih raziskavah, ki so bile opravljene, opažajo velik učinek placeba. V praksi se pogosto uporabljajo atipični antipsihotiki, od katerih imajo nekateri tudi uradno registracijo za prehodno zdravljenje ob tej indikaciji (npr. risperidon). Uporabljajo se lahko le nizki odmerki zdravil.

V zadnjem obdobju njihova uporaba upada, ker so se pojavila poročila in podatki iz metaanaliz, ki kažejo na relativno večje tveganje smrtnosti bolnikov, predvsem v začetnem obdobju zdravljenja. Randomizirane raziskave o vplivih ukinitve antipsihotičnega zdravljenja na ponovni pojav vedenjskih in psihotičnih simptomov kažejo, da ukinitve večinoma nima negativnih učinkov, medtem ko podaljšano zdravljenje povečuje možnost neželenih učinkov (33).

7 SKLEP

Kritike na uporabo biooznačevalcev za diagnozo alzheimerjeve bolezni v fazi pred demenco kjer so kognitivne in funkcionalne pomanjkljivosti blage, vendar jih je subjektivno

in objektivno že moč prepoznati, vključujejo morebitno škodo invazivnih diagnostičnih preiskav (vključno z neželenimi psihološkimi izvidi) in tveganje, da bi zaradi tovrstne dejavnosti primanjkovalo sredstev za podporo tistih, ki že imajo očitno demenco in med katerimi je potreba za oskrbo največja. Kljub temu uporaba biooznačevalcev bistveno prispeva k zgodnji diagnozi AD, in ima tudi pomembne učinke na predpisano terapijo, urejanje pravnih zadev in mnoge ostale vidike zdravljenja.

8 LITERATURA

- Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 2016; 374: 523-532.
- Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement* 2015; 11(6): 718-26.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of health and human services taskforce on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. *Alzheimer Disease International* 2011 <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport.pdf>, Dostop: 20-04-2017.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1118-1127.
- Vos SJB, Xiong C, Visser PJ et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: A longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 957-965.
- Bertens D, Knol DL, Scheltens P et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging, Initiative. Temporal evolution of biomarkers and cognitive markers in the asymptomatic, MCI, and dementia stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 511-522.
- Amieva H, Le Goff M, Millet X et al. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2008; 64: 492-498.
- Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, Bennett DA et al. Cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2011; 68: 351-356.
- Harrison J. Cognitive approaches to early Alzheimer's disease diagnosis. *Med Clin North Am* 2013; 97: 425-438.
- Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P et al. Australian Imaging Biomarkers, Lifestyle (AIBL) Research, Group. Amyloid deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 357-367.
- Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G et al. Preclinical Alzheimer disease. Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology* 2004; 63: 2341-2347.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations for the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-279.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute of Aging-Alzheimer Association work groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-269.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-746.
- Alzheimer's Association. Alzheimer's Association Report. 2011 Alzheimer's diseases facts and figures. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 208-244.
- De Lepeleire J, Wind AW, Iliffe S et al., Interdem, Group. The primary care diagnosis of dementia in Europe: An analysis using multidisciplinary, multinational expert groups. *Aging Ment Health* 2008; 12: 568-576.
- Boise L, Morgan DL, Kaye J et al. Delays in the diagnosis of dementia: Perspectives of family caregivers. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 1999; 14: 20-26.
- De Vugt ME, Verhey FR. The impact of early dementia diagnosis and intervention on informal caregivers. *Prog Neurobiol* 2013; 110: 54-62.
- Iliffe S, Manthorpe J. The hazards of early recognition of dementia: A risk assessment. *Aging Ment Health* 2004; 8: 99-105.
- Mattsson N, Brax, Zetterberg H. To know or not to know: Ethical issues related to early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2010; 841-941.
- Milne A. Dementia screening and early diagnosis: The case for and against. *Health Risk Soc* 2010; 12:65-76.
- Gauthier S, Leuzy A, Racine E et al. Diagnosis and management of Alzheimer's disease: Past, present and future ethical issues. *Prog Neurobiol* 2013; 110: 102-113.
- Cerami C, Dubois B, Boccardi M et al. The Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers, Clinical validity of delayed recall tests as a gateway-biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework *Neurobiol. Aging* 2017; 52: 153-166.
- Chiotis K, Saint-Aubert L, Boccardi M et al. The Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers, Clinical validity of increased cortical uptake of amyloid ligands on PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework, *Neurobiol Aging* 2017; 52: 214-227.
- Garibotto V, Herholz K, Boccardi M et al. The Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers, Maturity of FDG-PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5 phase development framework, *Neurobiol Aging* 2017; 52:183-195.
- Mattson N, Lönneborg A, Boccardi M et al. The Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers, Maturity of Ab42, tau, and phospho-tau in the cerebrospinal fluid as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework, *Neurobiol. Aging* 2017; 52: 196-213.
- Sonni I, Ratib O, Boccardi M et al. The Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers, Maturity of presynaptic dopaminergic imaging with 123I-loflupane and noradrenergic imaging with 123I-MIBG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and Dementia with Lewy bodies in the context of a



- structured 5 ephase development framework, *Neurobiol Aging* 2017; 52: 228-242.
29. Ten Kate M, Barkhof F, Boccardi M et al. The Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers, Maturity of medial temporal atrophy as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework, *Neurobiol Aging* 2017; 52: 167-182.
30. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1054-1061.
31. Graham WW, Bonito-Oliva A, Sakmar TP. Update on Alzheimer's Disease Therapy and Prevention Strategies. *Annu. Rev.Med.* 2017; 68:413–30.
32. Jack CR Jr., Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016; 87:539–47.
33. Bon J. Vedenjski in psihični simptomi v različnih obdobjih alzheimerjeve bolezni. V: Gregorič Kramberger, Milica (ur.). *Multidisciplinarna obravnava bolnika s kognitivno motnjo : [zbornik predavanj : Kognitivni dan 2012-2014].* Ljubljana: Center za kognitivne motnje, Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, UKC, 2014, : 92-99.