

Nik Krajnc¹, Lina Savšek²

Demenca: definicija, oblike in možnosti zdravljenja

Dementia: Definition, Types and Treatment Options

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: demenca, Alzheimerjeva bolezen, vaskularna demenca, demenca z Lewyjevim telesci, frontotemporalna demenca, kratek preizkus spoznavnih sposobnosti, zdravljenje

Demenca je relativno pogosta nevrodegenerativna bolezen, ki praviloma prizadene starejši del populacije. Opredeljena je kot napredujoči sindrom s prizadetostjo dveh ali več višjih kortikalnih funkcij, ki onemogoča zanesljivo izvajanje vsakodnevnih dejavnosti. Najpogostejša oblika demence je Alzheimerjeva bolezen, sledijo ji vaskularna demenca, demenca Lewyjevih telescev ter frontotemporalna in mešana demenca, druge oblike so redkejše. V diagnostičnem postopku je ključna izključitev možnih reverzibilnih vzrokov za demenco. Poleg laboratorijskih in slikovnih preiskav v diagnostiki uporabljamo tudi presejalne teste, v ambulantni družinskega zdravnika najpogosteje testa risanja ure, v specialistični obravnavi pa tudi kratek preizkus spoznavnih sposobnosti in montrealско lestvico spoznavnih sposobnosti. Zdravljenje je simptomatsko in vključuje zdravljenje kognitivnih (zaviralci acetilholinesteraze, agonisti glutamatnega receptorja za N-metil-D-aspartat) in nevropsihiatričnih simptomov (antidepresivi, antipsihotiki), velik pomen pa imajo tudi psihoterapevtske strategije.

ABSTRACT

KEY WORDS: dementia, Alzheimer's disease, vascular dementia, Lewy body dementia, frontotemporal dementia, mini mental state examination, treatment

Dementia is a relatively common neurodegenerative disorder, which mainly affects the elderly. It is defined as a progressive syndrome with the impairment of two or more higher cortical functions, which disables patients to normally perform their daily activities. The most common type of dementia is Alzheimer's disease, followed by vascular, Lewy body, frontotemporal, and mixed dementia, other types are seen less often. It is essential to exclude the potentially reversible causes of dementia. In addition to laboratory tests and imaging techniques, we use several screening tests, among which Clock-Drawing Test is most commonly used by general practitioners, whereas Mini Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment are more often used by neurology specialists. Treatment is symptomatic and includes the treatment of cognitive (acetylcholinesterase inhibitors, glutamate N-methyl-D-aspartate receptor agonists) and neuropsychiatric symptoms (antidepressants, antipsychotics), but nevertheless the psychotherapeutic strategies are of great importance as well.

¹ Nik Krajnc, dr. med., Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; krajnc.nik@gmail.com

² Asist. Lina Savšek, dr. med., Nevrološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

UVOD

Demenca sodi v skupino nevrodegenerativnih boleznih, zaradi starajočega se prebivalstva pa predstavlja enega največjih globalnih izzivov zdravstvene in socialne oskrbe 21. stoletja (1). Namen članka je predstaviti najpogostejše oblike demenc in razlike med njimi ter tako predvsem študentom medicine ponuditi strokovno gradivo za razširjanje znanja na tem področju.

DEFINICIJA

Klasifikacija mentalnih in vedenjskih motenj Mednarodne klasifikacije boleznih, ki jo je objavila Svetovna zdravstvena organizacija leta 1992, opredeljuje demenco kot napredujoči ali kronični sindrom, ki ga sestavlja prizadetost dveh ali več višjih kortikalnih funkcij (spomin, mišljenje, razumevanje, računanje, učenje, jezik in presoja) do te mere, da je prizadeto izvajanje vsakodnevni aktivnosti. Običajno jih spremljajo tudi spremembe razpoloženja, socialnega vedenja in motivacije (2).

Upad zgolj ene izmed kortikalnih funkcij brez prizadetega izvajanja vsakodnevni aktivnosti imenujemo blaga kognitivna motnja (BKM); bolniki z BKM napredujejo v demenco v 7,1 % na leto, medtem ko kognitivno zdravi ljudje v demenco napredujejo v 0,2 % na leto. Ločimo amnestični in neamnestični tip BKM, ki sta zastopana relativno enako, pri čemer kar 30 % BKM amnestičnega tipa napreduje v Alzheimerjevo bolezen (angl. *Alzheimer's disease*, AD) v naslednjih treh letih (3).

Subjektivna kognitivna motnja (angl. *subjective cognitive decline*, SCD) se nanaša na posameznikovo subjektivno oceno upada spominskih in/ali drugih kognitivnih zmognosti brez objektivnih dokazov za nevropsihološki primanjkljaj in nastopi vsaj 15 let pred BKM (4).

VZROKI

Vzrokov za demenco je več, v nadaljevanju jih naštevamo po pogostosti.

Alzheimerjeva bolezen

AD je najpogostejša oblika demence, saj sama ali v kombinaciji z drugimi patologijami predstavlja 75 % vzrokov za demenco (2). Globalna prevalenca AD je ocenjena na 24 milijonov, predvidoma pa bo do leta 2050 narasla za štirikrat. Nekoliko pogosteje se pojavlja pri ženskah (5). Prvi jo je opisal nemški psihiater in patolog Alois Alzheimer leta 1906 (6).

Za bolezen so značilni zunajcelični depoziti amiloida β ($A\beta$) (nevritični plaki) in znotrajcelični depoziti, imenovani nevrofibrilarne pentlje (NP), ki se pojavijo že 20–30 let pred pojavom kliničnih simptomov (7). $A\beta$ nastane iz transmembranske beljakovine, imenovane amiloidna prekursora beljakovina (angl. *amyloid precursor protein*, APP). Gen za APP se nahaja na 21. kromosomu, zaradi česar imajo bolniki s trisomijo 21 (Downov sindrom) večjo verjetnost za razvoj AD. APP po navadi razcepita α - ali β -sekretaza, pri AD pa gre za razgradnjo s pomočjo β - in γ -sekretaze, zaradi česar nastanejo peptidi dolžine 40 in 42 aminokislilin ($A\beta_{40}$ in $A\beta_{42}$). Večja koncentracija $A\beta_{42}$ vodi v agregacijo, kar je toksično za nevrone. NP so fibrilarne znotrajcelične strukture, ki jih sestavlja hiperfosforilirana beljakovina τ , ki je sicer odgovorna za stabilizacijo mikrotubulov. NP se sprva pojavijo v hipokampusu, kasneje pa jih zasledimo v celotni skorji. Braak in sodelavci so na podlagi razširjenosti NP razvili sistem šestih stadijev, ki je eno izmed temeljnih meril za diagnozo AD (8). K patogenezi boleznih prispevajo tudi oksidativni stres, mitohondrijska disfunkcija, spremembe v presnovi in vnetje (7). Pojavi se tudi pomanjkanje živčnega prenašalca acetilholina, ki je pomemben živčni prenašalec za učenje in spomin (2).

AD je s starostjo povezana bolezen, čeprav obstajajo tudi družinske oblike AD, povezane z redkimi mutacijami APP (kromosom 21), presenilina 1 (PS1) (kromosom 14) in presenilina 2 (PS2) (kromosom 1) (7). Med dejavnike tveganja sodijo tudi ženski

spol, hiperholesterolemija, arterijska hipertenzija, debelost, kajenje, sladkorna bolezen, motnje dihanja v spanju in depresija (9–11). Dejavniki tveganja za sporadično AD predstavljata tudi alel 4 apolipoproteina E (angl. *apolipoprotein E4*, ApoE4), medtem ko med zaščitne dejavnike sodijo izobrazba, telesna dejavnost in mediteranska dieta (7, 10–12).

S fiziološkim staranjem izgubimo 0,2–0,41 % prostornine možganov na leto, pri AD pa ta proces poteka tudi do desetkrat hitreje (13). V prvi fazi bolezni se pojavijo motnje epizodnega spomina, časovne orientacije in vidnoprstorskih funkcij ter konfabulacije, kasneje pa se pojavijo tudi motnje govora, ki se stopnjujejo prek nominalne in transkortikalne senzorne afazije do mutizma (2, 14). Bolezen v napredovanju prizadene semantični spomin, pojavijo se tudi motnje pozornosti in izvršilnih funkcij ter ideomotorna apraksija (14). Spremljajo jo lahko tudi psihiatrični simptomi, kot so osebnostne in vedenjske motnje, apatija, agitacija, agresivnost, nemir, psihotični simptomi s psihopatološkimi doživljanji (halucinacije), anksioznost in pomanjkanje motivacije (2). V zadnji fazi nastopijo popolna odvisnost od tuje nege in pomoči, inkontinenca ter simptomatski mioklonus, ob sočasnem pojavu sistemske bolezni, dehidracije, okužbe in presnovne motnje pa se bolezen globalno poslabša in vodi v razvoj delirantnega stanja ter vedenjskih in psihičnih sprememb (15). Z MRI glave ugotavljamo značilen vzorec atrofije temporalnih in parietalnih režnjev s poudarkom na atrofiji hipokampusu (16). Pojavljajo se tudi neznačilni sindromi, ki niso povezani z motnjo spomina, in sicer še posebej pri mlajših bolnikih. Ti vključujejo posteriorno kortikalno atrofijo (angl. *posterior cortical atrophy*, PCA), logopenično afazijo (LPA) in frontalno obliko AD. Pri PCA se atrofija pojavi v parietookcipitalnem režnju, zaradi česar imajo bolniki težave s prostorsko predstavo in večimi gibi, medtem ko je spomin vsaj sprva relativno ohranjen. Pri LPA ima bolni-

ki značilne premore, namenjene iskanju besed, anomijo in težave z delovnim spominom. Frontalna oblika AD je redka in posnema vedenjsko obliko frontotemporalne demence (FTD). Smrt v povprečju nastopi 8,5 let po pojavu simptomov (14).

Vaskularna demenca

Vaskularna demenca (VD) predstavlja drugi najpogostejši vzrok demence in je posledica možganskožilne bolezni, ki vodi v zmanjšano delovanje nevronov in nekrozo možganskega tkiva (2, 17). Večinoma nastopi kot posledica kardioemboličnih dogodkov (29 %), bolezni malih žil (angl. *small vessel disease*, SVD) (19 %), velikih arterij (16 %) in redkejših vzrokov (4 %), v 32 % pa ostaja vzrok neznan. SVD s prevladujočo arteriosklerozo vodi v lakunarne infarkte bele možganovine, bazalnih jeder in talamusa ter povzroči počasnejši upad kognitivnih funkcij. V isto skupino uvrščamo tudi subkortikalno levkoencefalopatijo, infarkte v področju mejnih con (angl. *borderzone/watershed infarctions*), možgansko amiloidno angiopatijo (angl. *cerebral amyloid angiopathy*, CAA), levkoaraiozo in druge (15). Kortikalne arterije v sklopu SVD praviloma niso prizadete (18). Bolezen velikih arterij vključuje arteriosklerozo možganskega in sistemskega žilja, ki ob sprožilnem možganskožilnem dogodku vodi v nenaden upad kognitivnih funkcij (19). Pojavi se pri približno 15–30 % ljudi v treh mesecih po možganskem infarktu (20). Za VD je tako značilen stopničast potek upada, medtem ko pri AD in FTD upad poteka postopno.

K razvoju prispevajo številni dejavniki tveganja, in sicer arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje, debelost itd. Sladkorna bolezen prispeva k razvoju demence tudi zaradi možganskih depozitov različnih fragmentov, ki nastanejo iz hormona amilina (2). Amilin se sprošča iz celic β trebušne slinavke skupaj z inzulinom in sodeluje pri uravnavanju glukagona, zavira praznjenje želodca ter deluje kot

hormon sitosti. Pri sladkorni bolezni je motena njegova sinteza, poveča pa se tudi njegovo izločanje, kar vodi v agregacijo napčno zvitih molekul amilina. Patogeneza je podobna kot pri agregatih A β pri AD in prispeva tudi k razvoju te bolezni (21). VD povezujejo tudi s povišano koncentracijo homocisteina (20).

Tudi znotraj VD obstajajo redki družinski sindromi, npr. cerebralna avtosomno dominantna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (angl. *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL), ki je povezana z mutacijo v genu *NOTCH* na kromosomu 19 (20).

Poznamo več podtipov VD (22, 23):

- arteriosklerotična demenca,
- Binswangerjeva bolezen (subkortikalna levkoencefalopatija),
- multiinfarktna demenca,
- subkortikalna ishemična vaskularna demenca,
- demenca zaradi strateških ishemičnih možganskih kapi,
- s perfuzijo povezana demenca,
- demenca, povezana z znotrajmožgansko krvavitvijo,
- demenca, povezana z arteriopatijami, in
- mešani tip demence.

Klinična slika VD je odvisna od lokacije patologije in poleg težav z jezikovnim izražanjem vključuje tudi upočasnjene kognitivne procese, depresijo, anksioznost in apatijo; spominske funkcije vsaj na začetku praviloma niso prizadete v takšni meri (2). Zaradi motenj izvršilnih funkcij in psihomotorične upočasjenosti, ki jo najpogosteje povezujejo ravno s možganskožilnimi lezijami, je bil vpeljan termin vaskularna kognitivna prizadetost (angl. *vascular cognitive impairment*, VCI), katere najhujša oblika je VD (18, 22).

Demenca Lewyjevih telesc

Demenca Lewyjevih telesc (angl. *Lewy body dementia*, LBD) predstavlja 20 % demenc, kar

jo uvršča na tretje mesto po pogostosti (2). Pogosteje se pojavlja pri moških. Zanj so značilni znotrajcelični agregati α -sinukleina in ubikvitina, ki jih spremlja izguba nevronov (24, 25).

Večina primerov je sporadičnih, obstajajo pa redke avtosomno dominantne bolezni, vključno z mutacijo v genu *SNCA* in *LRRK2*. Mutacije v genu *GBA* naj bi bile dejavnik tveganja za razvoj LBD, poleg tega pa naj bi nosilci mutacije zboleli pri nižji starosti. Raziskave so pokazale tudi povezavo med alelom za ApoE4 in LBD, domnevajo pa, da alel 2 apolipoproteina E (angl. *apolipoprotein E2*, ApoE2) zniža tveganje za razvoj LBD (25).

Ločimo dve klinično različni entiteti (24):

- demenca z Lewyjevim telesci (angl. *dementia with Lewy bodies*, DLB) in
- demenca pri Parkinsonovi bolezni (angl. *Parkinson's disease dementia*, PDD).

Lokacija Lewyjevih telesc določa klinično sliko bolezni. Kadar se ta že na začetku pojavijo v možganskem deblu in skorji, se demenca pojavi zgodaj in jo imenujemo DLB (manj kot eno leto po nastopu parkinsonizma); v nasprotnem primeru gre za PDD, saj se Lewyjeva telesa sprva pojavijo le v možganskem deblu, šele kasneje pa se razširijo tudi na skorjo, zaradi česar je v ospredju slika parkinsonizma (24). Braak in sodelavci so razvili patološke stadije Parkinsonove bolezni (z ali brez demence), pri čemer so razvili kaudorostralno teorijo širjenja Lewyjevih telesc od jedra devetega in desetega možganskega živca ter olfaktornega bulbosa prek retikularne formacije, črne substance in bazalnih jeder do limbičnega sistema in nato do možganske skorje (8). Predvideva se, da se lahko patologija α -sinukleina širi od celice do celice (25). Klinična slika demence vključuje motnje pozornosti ter izvršilnih, vidnoprostorskih in vidnomotoričnih funkcij; spominske funkcije so po navadi dolgo ohranjene. Nekateri simptomi se prekrivajo s Parkinsonovo bo-

leznijo, vključno s tremorjem, podrsavanjem med hojo in upočasnjeno mimiko obraza (simetrični parkinsonizem oz. bradikinetično-rigidni sindrom, ki je lahko delno odziven na levodopo). Značilnost DLB so vidne halucinacije, ponavljajoči se padci, izrazita nihanja stopnje zavesti in spoznavnih sposobnosti ter težave s spanjem, vključno z morami (2). Sugestivna za DLB je tudi motnja v fazi spanja s hitrimi gibi zrkel (angl. *rapid eye movement behaviour disorder*, RBD), ki se pojavi že zgodaj v poteku bolezni. Diagnoza DLB je zaradi prekrivanja simptomov z AD in PDD otežena, zato smo zbrali nekaj ključnih razlik med posameznimi oblikami demence (tabela 1) (26).

Frontotemporalna demenca

FTD ali frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD) je relativno redka in predstavlja 5–15 % vseh oblik demenc (2, 27). Zanj so značilni argirofilni nevronske vključki, imenovani Pickova telesca, možganska atrofija pa se pojavlja predvsem v frontalnih režnjih in sprednjih delih temporalnih režnjev, pogosteje izraziteje na desni kot na levi strani. Delimo jo na tisto s τ -pozitivnimi vključki (FTLD- τ) in drugo z ubikvitin pozitivnimi in TDP-43 (angl. *transactive response DNA-binding protein 43*) pozitivnimi, vendar τ -negativnimi vključki (FTLD-TDP) (2).

Klinično ločimo tri oblike, ki jih razlikujemo glede na prve in prevladujoče simptome (28):

- vedenjska oblika frontotemporalne demence (angl. *behavioural-variant frontotemporal dementia*, bvFTD),
- semantična demenca (SD) in
- napredujoča nefluentna afazija (angl. *progressive nonfluent aphasia*, PNFA).

V okvirno polovici primerov pride do sprememb v vedenju (bvFTD), druga polovica pa razvije težave z govorom in jezikom (primarna napredujoča afazija) (2). Slednjo lahko razdelimo na PNFA z napredujočim slabšanjem govora in slovnice ter na SD, ki je napredujoča bolezen semantičnega znanja in poimenovanja (29). Vedenjske spremembe vključujejo dezinhibicijo, apatijo, pomanjkanje empatije in prilagodljivosti ter težave pri načrtovanju (28). Lahko se spremenijo tudi prehranjevalne navade, najpogosteje kot prenašanje in želja po sladki hrani. Jezikovne težave se kažejo s težavami pri oblikovanju govora ali izgubi pomena besed in konceptov (SD) (2). Primerjavo med posameznimi oblikami prikazuje tabela 2.

FTLD-TDP povezujemo z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS), še posebej bvFTD, saj je TDP-43 tudi najpogostejši vključek pri ALS (32). V več prospektivnih raziskavah so dokazali, da približno 50 % bolnikov

Tabela 1. Primerjava med Alzheimerjevo boleznijo, demenco pri Parkinsonovi bolezni in demenco z Lewyjevim telesci (26). AD – Alzheimerjeva bolezen (angl. *Alzheimer's disease*), PDD – demenca pri Parkinsonovi bolezni (angl. *Parkinson's disease dementia*), DLB – demenca z Lewyjevim telesci (angl. *dementia with Lewy bodies*).

	AD	PDD	DLB
Ekstrapiramidni simptomi	redko	da	da
Nihajoči simptomi	ne	da	da
Avtonomna disfunkcija ^a	ne	da	da
Atrofija medialnega temporalnega režnja	izrazita	blaga	blaga
Atrofija subkortikalne sivine	blaga	izrazita	izrazita
Prizadetost spomina	izrazita	blaga	blaga
Prizadetost izvršilnih funkcij in pozornosti	blaga	zmerna	izrazita

^a inkontinenca, zaprtje, ortostatska hipotenzija

z bvFTD ustreza merilom za verjetno ALS in obratno. Klinični sindromi FTLTD se prekrivajo tudi s parkinsonizmi plus (kortikobazalna degeneracija (angl. *corticobasal degeneration*, CBD), progresivna supranuklearna paraliza (PSP)) in se najpogosteje kažejo kot spremembe vedenja (bvFTD) ali govora (PNFA) (28).

Bolniki s FTD običajno umrejo v osmih letih po nastopu simptomov, najpogosteje zaradi pljučnice ali druge sekundarne okužbe (29).

Mešana demenca

Za mešano obliko je značilna kombinacija več oblik že omenjenih demenc, najpogosteje AD in VD. Praviloma se pojavi v višji starosti (> 80 let) (2).

Za mešano obliko je značilen postopen upad kognitivnih sposobnosti (enako kot pri AD), vendar z dodatnimi prehodnimi pretočnimi motnjami ali pravimi možganskimi kapmi, ki nastanejo kot posledica boleznih malih žil in/ali levkopatije in prispevajo h kompleksnejši klinični sliki. Običajno imajo bolniki zgodovino srčno-žilnega obolenja ali dejavnikov tveganja za razvoj tega, npr. ishemično bolezen srca, arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen, hiperlipidemijo ali kajenje (2).

Redkejši vzroki za demenco

Huntingtonova bolezen

Huntingtonova bolezen se deduje avtosomno dominantno in nastane kot posledica prevelikega števila ponovitev tripleta CAG (≥ 36 ponovitev) v genu za huntingtin (*HTT*). Njena pogostost je v ZDA ocenjena na 5–10/100.000 prebivalcev in se izrazi okoli 40. leta. Najpogosteje se kaže s horea-tičnimi zgbki, ki so izrazitejši v distalnih delih okončin in obraznih mišicah. Poleg tega se pojavijo tudi bradikinezija, distonija in ideomotorna apraksija, pri bolnikih pa zasledimo tudi ponavljajoče se padce (33). Kognitivni upad nastopi relativno zgodaj, demenco pa razvije približno 50 % bolnikov z napredovalo Huntingtonovo boleznijo (2). Ta je praviloma subkortikalna in kaže značilnosti pomanjkanja pozornosti, motnje izvršilnih funkcij ter vidnoprstorskih zaznav (33). Pogosto jo spremljajo tudi depresija (po nekaterih raziskavah celo do 76 %), obsesivno-kompulzivno vedenje in poskusi samomora, ki so pogostejši (7 %) kot v zdravi populaciji (1 %) (34).

Kortikobazalna degeneracija

CBD je redko napredujoče neurodegenerativno obolenje, ki ga v polovici primerov uvrščamo v skupino tauopatij. Tako za CBD

Tabela 2. Oblike frontotemporalne demence (30, 31). FTD – frontotemporalna demenca, bvFTD – vedenjska oblika frontotemporalne demence (angl. *behavioural-variant frontotemporal dementia*), SD – semantična demenca, PNFA – napredujoča nefluentna afazija (angl. *progressive nonfluent aphasia*).

Oblika FTD	Delež	Značilnosti
BvFTD	50 %	apatična oblika: pomanjkanje volje in motivacije, izolacija, izguba socialnega in čustvenega zavedanja dezinhibirana oblika: hiperoralnost, želja po sladki hrani, perseveracije, motorične stereotipije, pretirano zapravljanje, patološko hazardiranje
SD	20–25 %	izguba semantičnega spomina ^a , težave pri prepoznavanju oseb, zmanjšano vključevanje v odnose, izguba empatije
PNFA	25 %	apraksija govora (značilni premor govora), agramatizem, popačena govorna melodika

^a Bolnik npr. ne loči med vrstami avtomobila, nato med vrstami vozil, v napredovali obliki ne ve, kaj vozilo sploh je.

kot tudi za PSP je namreč značilno kopičenje izooblike beljakovine τ s štirimi ponovitvami (angl. *four repeat tau*, 4R τ) (35). Za preostalo polovico CBD so značilni depoziti A β (36). Najpogosteje se pojavi v starosti 50–70 let. Povprečno preživetje znaša sedem do devet let in je krajše pri bolnikih z demenco kot pri tistih s klasično obliko CBD (35). Simptomi vključujejo napredujočo asimetrično motnjo gibanja, za katero je značilna kombinacija akinezije in rigidnosti, distonije, kortikalnega mioklonusa, ideomotorne apraksije in fenomena tuje roke. Kognitivni upad opažamo pri 50 % bolnikov ob nastopu bolezni in do 70 % bolnikov v poteku bolezni, pri čemer prevladujejo motnje izvršilnih funkcij in vedenjske spremembe (37). MRI glave nam pokaže asimetrično atrofijo frontoparietalne regije, bazalnih jeder in cerebralnih pedunklov. CBD se lahko pojavi tudi v kombinaciji s FTD, še posebej z nefluentno obliko PPA (31).

Progresivna supranuklearna paraliza

PSP se pojavlja pri 5–6/100.000 ljudi. PSP sodi med tauopatije, za katero je značilna postopno napredujoča bradikinezija, ki se praviloma pojavi pri starejših od 40 let (38). V značilno klinično sliko uvrščamo tudi zgodnje padce, aksialno rigidnost, parezo vertikalnega pogleda oz. upočasnjenost vertikalnih očesnih sakad, anizokorijo, spremembe osebnosti, nefluentno afazijo in disfagijo (31). Kognitivna izguba je praviloma frontalna, zato jo nekateri uvrščajo med FTD. Ob pojavu motenj gibanja se kognitivne in vedenjske spremembe pojavijo v približno 30 %, vendar jih v poteku bolezni razvije več kot 80 % bolnikov. V diagnostiki uporabljamo teste frontalne dezinhibicije, v sklopu katerih mora bolnik izvajati nalogo A (npr. enkratni plosk), preiskovallec pa nalogo B (npr. dvakratni plosk). Lahko preverjamo tudi bolnikovo sposobnost, da usmeri pozornost v preiskovalčevo roko, ki ne maha (antisakadna naloga) in sposobnost posnemanja preiskovalca, ki trikrat za-

ploska (znak aplavza, motorična perseveracija). Pogosto srečamo tudi palilalijo, torej nehoteno ponavljanje besed ali stavkov med govorjenjem (38). MRI glave nam pokaže simetrično atrofijo zgornjih cerebelarnih pedunklov in mezencefalona, ki daje na aksialnem prerezu videz Miki Miške (angl. *Mickey Mouse sign*), na sagitalnem pa videz kolibrja (angl. *humming bird sign*) (31, 39).

Multipla skleroza

Kognitivni upad se pojavi pri 40–70 % bolnikov z multiplo sklerozo (MS). Sodi v skupino subkortikalnih demenc, saj v klinični sliki izstopajo upočasnjena hitrost obdelave informacij, upad spomina in izvršilnih funkcij in nasploh upočasnjena kognicija, imenovana bradifrenija. Do atrofije pride v globoki sivi možganovini (bazalna jedra, talamus), možganskem deblu in malih možganih. Pogosto se pokažejo tudi psihiatrične in osebnostne spremembe, še posebej kognitivna neprilagodljivost in motnje razpoloženja, kot so depresija, anksioznost, apatija in razdražljivost (40).

S humanim virusom imunske pomanjkljivosti povezana demenca

Z okužbo s HIV povezujemo številna nevrokognitivna obolenja (angl. *HIV-associated neurocognitive disorder*, HAND), vendar se je njihova pogostost od uvedbe protiretrovirusnega zdravljenja v 90. letih prejšnjega stoletja znižala z 20 % na manj kot 5 %. Kljub temu se pogostost blažjih oblik HAND, kot sta asimptomatična nevrokognitivna prizadetost in blago nevrokognitivno obolenje, ni spremenila in znaša 20–50 % vseh bolnikov, okuženih s HIV. Kaže se kot subkortikalna demenca s kognitivno, motorično in vedenjsko komponento. Zgodnji simptomi vključujejo pomanjkanje pozornosti, pozabljivost, upočasnjeno mišljenje, nestabilno hojo, težave pri pisanju in socialni umik z razdražljivostjo. Dandanes ugotavljamo predvsem slabše sposobnosti učenja in izvršilnih funkcij, najdemo pa tudi nekaj

ekstrapiramidnih elementov, ki se prekrivajo s Parkinsonovo boleznijo (41).

Creutzfeldt-Jakobova bolezen

Creutzfeldt-Jakobova bolezen (angl. *Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD) je najpogostejša oblika prenosljive spongiformne encefalopatije. Incidenca je ocenjena na enega bolnika na milijon prebivalcev na leto. Spongioza vključuje predvsem sivo možgano vino, in sicer skorjo in bazalna jedra. Za bolezen so značilni amiloidni plaki, ki jih večinoma sestavljajo prionske beljakovine (angl. *prion protein*, PrP). Čeprav prevladuje sporadična oblika CJD (85 %), so za razvoj bolezni odgovorne tudi mutacije v genu za PrP, ki se dedujejo avtosomno dominantno (15 % primerov), poleg tega pa tudi polimorfizmi v genu *PRP* uravnavajo klinično izražanje bolezni. Za bolezen je značilna presenilna demenca, ki nastopi nekaj tednov pred ataksijo, mioklonusom ter piramidnimi in ekstrapiramidnimi znaki (42). Najredkejša je pridobljena oblika CJD, v katero uvrščamo variantno in iatrogeno obliko CJD. Variantna oblika CJD praviloma prizadene mlajše (okoli 30 let) in je posledica prenosa bovine spongiformne encefalopatije prek okuženih mesnih pripravkov. Za dovezetnost je ključna genetika: vsi potrjeni primeri so bili homozigotni za metionin na kodonu 129 gena *PRP*. V klinični sliki prevladujejo psihiatrične motnje, vedenjske spremembe in nevropatska bolečina. Iatrogena oblika CJD nastane kot posledica okužbe z znotrajmožganskimi elektrodami, presadki roženice in dure mater ter injekcijami ravnega hormona, izoliranih iz okuženih trupel. Klinični potek je podoben kot pri sporadični obliki CJD. V prid diagnoze CJD najbolj govorijo periodični kompleksni počasni valovi na elektroencefalogramu (EEG), k diagnozi pa pripomore tudi hiperintenziven signal v bazalnih jedrih na sekvenci FLAIR (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*). Obojestranski hiperintenzivni signal v zadnjem delu talamusa ime-

nujemo znak pulvinarja (angl. *pulvinar sign*), v dorzomedialnem talamičnem jedru in pulvinarju pa znak hokejske palice (angl. *hockey-stick sign*) (42–44). V diagnostične namene uporabljamo tudi določanje beljakovine 14-3-3 v likvorju, ki korelira s klinično diagnozo v 85–94 % primerih. Z napredovanjem bolezni zaznamo zvišane koncentracije beljakovine 14-3-3 (45). Dokončno diagnozo postavimo z biopsijo na obdukciji, ki je za bolnike s sumom na CJB zakonsko obvezna.

Potencialno reverzibilne demence

Pri potencialno reverzibilnih demencah lahko klinično stanje izboljšamo s pravočasno postavitvijo diagnoze in zdravljenjem vzrokov; najpogostejše prikazuje tabela 3. Mednje uvrščamo tudi psevdodemenco, tj. stanje, ki je posledica depresije ali shizofrenije in posnema demenco, vendar se ob ustreznem zdravljenju razreši in tako predstavlja najpogostejšo obliko potencialno reverzibilnih demenc (46). V nadaljevanju kot enega izmed potencialno reverzibilnih demenc predstavljamo normotenzivni hidrocefalus.

Normotenzivni hidrocefalus

Normotenzivni hidrocefalus je sindrom motnje hoje in povečanih ventriklov brez drugega vzroka. Običajno ga spremljajo frontalne in subkortikalne kognitivne motnje in povečana aktivnost mehurja, zaradi česar nastopi klasična triada (motnje hoje, demenca, inkontinenca). Za diagnozo sta potrebna le dva simptoma od omenjenih treh. Hoja je značilno upočasnjena, podrsavajoča in širokobazna, imenovana tudi magnetna hoja. Diagnozo postavimo s pomočjo značilne klinične slike, značilnih sprememb na CT in MRI glave ter razbremenilne lumbalne punkcije. Zdravljenje vključuje obvod, in sicer ventrikuloperitonealni, ventrikulopleuralni ali ventrikuloatrijski obvod, in vodi v izrazito klinično izboljšanje pri približno 60 % bolnikov (48). Večjo verjetnost za funkcionalno izboljšanje imajo tisti bolniki, pri

Tabela 3. Najpogostejši vzroki potencialno reverzibilnih demenc (47). TCA – triciklični antidepresivi, KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen.

Skupina vzrokov	Primeri
Zdravila	antiholinergiki, antiepileptiki, TCA, antihistaminiki, antipsihotiki, hipnotiki, sedativi, opiodi, amfetamini, valproat, topiramata, zaviralci adrenergičnih receptorjev β
Prehranske nenormalnosti	pomanjkanje tiamina (Wernickova encefalopatija), niacina (pelagra), kobalamina, vitamina D
Endokrinološke motnje	hipo- in hipertiroidizem, Cushingov sindrom, Addisonova bolezen, hipo- in hiperparatiroidizem, hipo- in hiperglikemija
Elektrolitske motnje	hipo- in hiperkalcemija, hipo- in hipernatriemija
Kronične bolezni	ciroza jeter (hepatična encefalopatija), KOPB, ledvična odpoved
Okužbe	Whippleva bolezen, kriptokokni meningitis in meningoencefalitis, lymfska borelijoza, nevrosifilis
Sistemske vnetne bolezni	Behçetova bolezen, hipereozinofilni sindrom, Susakov sindrom, sistemski lupus eritematosus, Sjögrenov sindrom, antifosfolipidni sindrom, nevrosarkoidoza
Toksini	svinec, aluminij, živo srebro
Ostalo	avtoimunski encefalitis

katerih zdravljenje uvedemo v prvem letu od nastopa kliničnih težav.

DIAGNOSTIKA

V sklopu obravnave bolnika s sumom na kognitivni upad opravimo osnovne preiskave krvi in urina, na podlagi (hetero)anamneze pa tudi dodatne preiskave krvi. Pri starejših od 50 let je priporočljivo opraviti tudi EKG (49).

Z osnovnimi preiskavami krvi (glukoza, elektroliti, dušični retenti, sedimentacija, ščitnico spodbujajoči hormon (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH), hepatogram, hemogram) izključujemo vzroke za potencialno reverzibilne demence. Dodatne preiskave so utemeljene na podlagi (hetero)anamneze in vključujejo folno kislino, vitamin B12, homocistein, serologijo za borelijo in HIV ter sifilis (50). Ob potrjenem sumu na kognitivni upad je priporočena tudi slikovna diagnostika (49, 51):

- CT glave brez kontrasta za izključevanje strukturnih lezij (subduralni hematoma, tumor) in možganskožilnih sprememb (možganska kap),

- T1-, T2- in FLAIR-poudarjene sekvence MRI glave za potrditev specifičnega anatomskega vzorca možganske atrofije in natančnejšo oceno možganskožilnih sprememb (levkoaraijoza),
- pozitronska emisijska tomografija s fluorodeoksiglukozo (angl. *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*, FDG-PET) ali enofotonska emisijska računalniška tomografija (angl. *single photon emission computed tomography*, SPECT) možganov za opredelitev specifičnih nevrodegenerativnih bolezni v zgodnjih stadijih (LBD, parkinsonizmi plus) in
- DaTscan za prikaz ekstrapiramidne okvare.

V primeru jasne klinične slike zadošča CT glave, sicer naredimo še MRI glave, saj nam hkrati izključi strukturne lezije, možganskožilne spremembe in prikaže morfološke značilnosti različnih nevrodegenerativnih bolezni (51).

EEG nam pomaga pri diagnosticiranju hitro napredujočih demenc (sporadična oblika CJB) in ločevanju demence od drugih

vzrokov, kot so npr. nekonvulzivni epileptični status, herpetični encefalitis in encefalopatija kot posledica presnovnih ali avtoimunskih vzrokov (49). Več raziskav je potrdilo prisotnost določenih vzorcev EEG pri posameznih demencah; pri blagi AD so v zadajšnjih predelih možganov opazili znižanje amplitude valov α (4–53 %), pri vaskularni demenci pa patološko zvišanje amplitude valov θ (29–72 %) (52). Kljub temu ostaja EEG nespecifična preiskava, ki jo v diagnostiki demenc redko uporabljamo.

Analiza likvorja je priporočena v primeru kliničnega suma na določene bolezni oz. pri bolnikih z neznačilno klinično sliko. Poleg osnovnih preiskav (glukoza, beljakovine, celice, elektroforeza beljakovin, testiranje na borelijo) moramo za potrditev AD izmeriti koncentracijo A β 40 in A β 42 ter njuno razmerje (A β 42/A β 40) (občutljivost 76–96 %), skupno koncentracijo beljakovine τ in koncentracijo fosforilirane beljakovine τ (občutljivost 40–86 %, specifičnost 65–80 %) (17, 53). V diagnostiki CJB določamo beljakovino 14-3-3 in skupno koncentracijo beljakovine τ , s čimer postane diagnoza CJB zelo verjetna (več kot 90 %), dokončno pa jo potrdimo z obdukcijo (54).

Presejalni testi

V diagnostiki kognitivnega upada uporabljamo tudi kratke presejalne teste, ki služijo obravnavi bolnikov z upadom kognitivnih sposobnosti. V Sloveniji so trenutno na voljo trije testi, od katerih sta standardizirana in validirana zgolj dva, in sicer kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS) ter test risanja ure (TRU) (55, 56). V uporabi je tudi montrealaska lestvica spoznavnih sposobnosti (angl. *Montreal Cognitive Assessment*, MoCA), ki na slovenski populaciji še ni bila standardizirana in validirana. Omenjene presejalne teste predstavljamo v nadaljevanju (57).

Leta 1975 je bil prvič objavljen KPSS v angleškem jeziku (angl. *Mini Mental State Examination*, MMSE), v slovenščini pa so

ga leta 1984 začeli uporabljati na Pediatrični kliniki v Ljubljani (58). Slovensko ime KPSS je bilo predlagano leta 1996, ko je bila z navodili za uporabo in vrednotenje rezultatov objavljena nova priredba, namenjena široki uporabi (59). KPSS je sestavljen iz 11 nalog, ki preverjajo orientiranost v času (0–5 točk) in prostoru (0–5 točk), neposredni (0–3 točke) in odloženi (0–3 točke) priklic, miselno sledenje in računanje (0–5 točk), pomenovanje (0–2 točki), jezik (0–1 točka), razumevanje tristopenjskega ustnega (0–3 točke) in pisnega ukaza (0–1 točka), tvorjenje enostavnega stavka (0–1 točka) in prerisovanje geometrijskega lika (0–1 točka). Nalogi, ki preverja miselno sledenje in računanje (odštevanje po sedem od 100 navzdol), je alternativna naloga črkovanje petčrkovne besede nazaj, npr. lonec. Testiranje pri zdravih preiskovancih in bolnikih z BKM traja pet do deset minut, pri bolnikih z napredovalo demenco pa bistveno dlje. Največje število točk je 30. Glede na rezultat nato kognitivni upad opredelimo kot blag (19–23 točk), zmeren (11–18 točk) ali hud (≤ 10 točk). Pri mejni vrednosti 25/26 točk med bolniki in zdravo populacijo dosežemo najbolj optimalno razmerje med specifičnostjo (75 %) in občutljivostjo (73 %) testa (55).

TRU je preprost in zajema številna intelektualna in spominska področja. Z njim ocenjujemo slušno razumevanje, načrtovanje, vizualni spomin in rekonstrukcijo v sliko, vidnoprstorsko predstavo, nastanek in izvedbo motoričnega programa, numerično znanje, abstraktno mišljenje, pozornost ter izvršilne funkcije. Bolnik mora uro narisati, nastaviti kazalce in povedati, koliko je ura; pri večini sistemov imajo preiskovanci navodila, naj narišejo uro, ki kaže 11:10 (56). Bolnik lahko dobi največ štiri točke, in sicer (56):

- ena točka: številka 12 na svojem mestu,
- ena točka: simetrično postavljene številke 3, 6, 9 in 12,
- ena točka: mali kazalec na 11 in
- ena točka: veliki kazalec na 2.

Pri meji tri točke je občutljivost testa za BKU 69 %, specifičnost pa 91 %. Test ima boljšo občutljivost pri bolnikih z AD (89 %) in mešano demenco (93 %), medtem ko je specifičnost pri vseh treh oblikah enaka. Kadar s TRU sočasno uporabimo tudi KPSS, se občutljivost poveča (86 %), specifičnost pa zmanjša (79 %) (56).

MoCA je bil razvit kot presejalni inštrument za iskanje BKM, saj so v eni izmed

raziskav ugotovili, da je 73 % bolnikov z BKM doseglo nezadosten rezultat na MoCA, vendar normalnega na KPSS (57). MoCA vključuje razširjeno oceno vidnoprostorskih in izvršilnih funkcij ter ima odlično občutljivost za BKM (90 %) in blago AD (100 %) v primerjavi s klinično oceno kognitivnega stanja (58). Sestavljen je iz desetih nalog, ki preverjajo izvršilne funkcije in vidnoprostorske sposobnosti (pet točk),

MONTREALSKA LESTVICA SPOZNAVNIH SPOSOBNOSTI (MoCA - Slovenska)

IME : _____ Datum rojstva : _____
 izobrazba : _____ Datum preizkusa : _____
 Spol : _____

VIDNOPROSTORSKE / IZVRŠILNE		Prerišite kocko		Narišite URO (naj kaže deset čez enajst) (3 točke)			TOČKE		
				<input type="checkbox"/> Oblika <input type="checkbox"/> Številke <input type="checkbox"/> Kazalca				___/5	
POIMENOVANJE								___/3	
S P O M I N		Preberite seznam besed, preiskovalec naj jih ponovi za vami. Opravite dva poskusa ponavljanja, tudi če je bil prvi povsem uspešen. Poskus priklica besed opravite po 5 minutah.		OBRAZ	ZAMET	CERKEV	MARJETICA	RDEČ	Ni točk
POZORNOST		Preberite seznam števil (1 številka / sekundo)		Preiskovalec naj jih ponovi v enakem vrstnem redu		[] 2 1 8 5 4		Preiskovalec naj jih ponovi v obratnem vrstnem redu	
						[] 7 4 2		___/2	
		Berite seznam črk (1 črka na sekundo). Preiskovalec naj potokče z roko, kadarkoli sliši črko A.				[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAAJAMOF AAB		Ni točk ≥ 2 napaki. ___/1	
		Zaporedno odštevanje po 7, začne pri 100		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 ali 5 pravih odštevanj : 3 točke, 2 ali 3 pravilni : 2 točki, 1 pravilno : 1 točka, 0 pravih : 0 točk		___/3	
JEZIK		Ponovite : " Vem samo to, da je Peter danes na vrsti za pomagat. " []		" Mačka je vedno zbežala pod kavč, ko so bili v sobi psi. " []				___/2	
		Fluentnost : V eni minuti naj pove čimveč besed, ki se začnejo na črko S : [] _____ (N ≥ 11 besed)						___/1	
ABSTRAKCIJA		Kaj imata skupnega banana - pomaranča (= sadje) []		vlak - bicikel []		ura - ravnilo []		___/2	
ODLOŽENI PRIKLIC		Priključite besede BREZ IZTOČNICE		OBRAZ	ZAMET	CERKEV	MARJETICA	RDEČ	Točke le za odloženi priključ BREZ IZTOČNICE
		S kategorialno iztočnico		[]	[]	[]	[]	[]	
		Z izbiro med več možnostmi		[]	[]	[]	[]	[]	___/5
ORIENTACIJA		[] Datum		[] Mesec		[] Leto		[] Dan	
		[] Kje smo		[] Mesto				___/6	
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normalno ≥ 26 / 30		SKUPAJ		___/30	
Preizkus opravil : _____								Dodaj 1 točko če ≤ 12 let izobrazbe	

Slika 1. Montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti (© ZM Nasreddine). Objavljeno z dovoljenjem, dosegljivo na www.mocatest.org (60).

poimenovanje (tri točke), spomin, pozornost (šest točk), jezik (tri točke), abstraktno mišljenje (dve točki), odloženi priklic (pet točk) in orientacijo (šest točk) (slika 1). V primeru, da je bil preiskovanec v izobraževanje vključen 12 let ali manj, se končnemu številku prišteje dodatna točka. Testiranje zdravega človeka ali bolnika z BKM traja do deset minut, največje število točk je 30. Glede na rezultat opredelimo preiskovanca kot (načeloma) zdrave (≥ 26 točk) in bolnike z BKM (18–25 točk) ter blago (11–17 točk), zmerno (6–10 točk) in hudo demenco (≤ 5 točk). Ker standardizacija in validacija MoCA v slovenskem prostoru še nista bili opravljeni, se pri ocenjevanju MoCA opiramo na kanadske standarde (60).

Po smernicah pri bolnikih s SCD, a brez prizadetega izvajanja vsakodnevnih aktivnosti, kot presejalno metodo najprej uporabimo MoCA, pri bolnikih s SCD in prizadetim izvajanjem vsakodnevnih aktivnosti pa KPSS, v primeru normalnega rezultata pa MoCA (61). MoCA lahko uporabimo tudi za dodatno opredelitev, kadar preiskovanec na testiranju KPSS doseže več kot 23 točk.

ZDRAVLJENJE

Za zdravljenje demence trenutno ne obstaja nobeno potrjeno zdravilo, ki spreminja potek bolezni, zaradi česar se zdravljenje osredotoča predvsem na izboljšanje kognitivnih in nevropsihiatričnih simptomov. Pri zdravljenju poudarjamo tudi pomen psihosocialnih in psihoterapevtskih strategij (60).

Zdravila, ki spreminjajo potek bolezni

Zaviralci acetilholinesteraze

Zaviralce acetilholinesteraze uporabljamo za zdravljenje AD, saj zvišajo raven acetilholina in s tem vplivajo na kognicijo (5, 60). Trenutno so za klinično uporabo potrjena tri zdravila, in sicer donepezil, rivastigmin in galantamin. Galantamin uporabljamo le za blago do zmerno AD (KPSS < 27), donepezil pa v vseh stadijih bolezni, čeprav se

v praksi tudi slednjega poslužujemo le za zdravljenje blage do zmerno AD; bolniki z napredovalo AD namreč slabše prenašajo višje odmerke donepezila. Rivastigmin se v obliki obližev uporablja za vse stadije AD, PDD in mešane demence. Donepezil in galantamin sta hitro delujoča, rivastigmin pa počasi delujoč reverzibilni zaviralec acetilholinesteraze (60). Najpogostejši neželeni učinki vključujejo slabost, bruhanje in drisko. Težave s spanjem se pogosteje pojavljajo pri donepezilu (9%) (61). Zaradi povišanega vagotonusa lahko pride do bradikardije, napak v prevodnem sistemu srca in sinkope, zaradi česar so kontraindicirani pri bolnikih s hudimi napakami v prevodnem sistemu srca (5). Učinkoviti so tudi za zdravljenje LBD, medtem ko naj bi pri bolnikih s FTD le rivastigmin minimalno izboljšal vedenjsko simptomatiko (24, 27). Donepezil pri bolnikih s FTD celo poslabša nevropsihiatrične simptome brez učinka na kognicijo (30). Odmerke zaviralcev acetilholinesteraze in njihove najpogostejše neželene učinke prikazuje tabela 4.

Memantin

Memantin je delni antagonist N-metil-D-aspartata (NMDA), ki z vezavo na receptor za NMDA upočasni znotrajcelično kopičenje kalcija. Zdravilo je registrirano za zdravljenje zmerno do hude AD (KPSS < 20). Najpogostejši neželeni učinki so omotica, glavobol in zaprtost. Bolniki ga lahko jemljejo v kombinaciji z zaviralci acetilholinesteraze (5). Raziskave glede učinkovitosti za zdravljenje FTD so še v teku, naj pa bi memantin deloval tudi kot zaviralec izražanja APP in beljakovine τ , zaradi česar domnevno zmanjša količino netopnega $A\beta$ in hiperfosforilirane beljakovine τ in s tem prispeva k upočasnitvi napredovanju AD (59).

V posebnih primerih za doseganje boljšega terapevtskega učinka uporabimo kombinacije memantina in zaviralcev acetilholinesteraze.

Tabela 4. Zaviralci acetilholinesteraze za zdravljenje demence (59, 61, 62).

Zdravilo	Odmerek	Najpogostejši neželeni učinki
Donepezil	5 mg/dan, nato 10 mg/dan po štirih do šestih tednih	slabost (11%), driska (10%), glavobol (10%), bruhanje (5%)
Rivastigmin	1,5 mg dvakrat/dan, nato dvig za 1,5 mg na štiri tedne (najvišji odmerek 6 mg dvakrat/dan)	slabost (38%), bruhanje (23%), driska
	transdermalni obliž 4,6 mg/dan, po najmanj štirih tednih 9,5 mg/dan in po najmanj šestih mesecih 13,3 mg/dan	slabost (7%), bruhanje (6%), driska ^a
Galantamin ^b	4 mg dvakrat/dan, nato dvig na 8 mg dvakrat/dan po štirih tednih (največji odmerek 12 mg dvakrat/dan)	blaga slabost (21%), bruhanje (11%), driska

^a manj neželenih učinkov v primerjavi s peroralnimi zdravili

^b Zdravilo je potrebno vzeti s hrano, posebno pozornost pa nameniti bolnikom z boleznijo jeter ali ledvic.

Simptomatsko zdravljenje

Atipični antipsihotiki

Atipične antipsihotike uporabljamo za zdravljenje psihoze, agitacije, agresije in halucinacij, še posebej pri bolnikih, pri katerih so vedenjski simptomi neodzivni na zdravljenje z zaviralci acetilholinesteraze (57). Najpogosteje uporabljamo klozapin, kvetiapin in aripiprazol, vendar s previdnostjo zaradi nevroleptične občutljivosti pri bolnikih z ekstrapiramidnimi obolenji (DLB, PD) (24). Ballard in sodelavci so v svoji raziskavi ugotovili, da je zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki kratkoročno učinkovito (do 12 tednov) za zdravljenje agresije in psihoze, vendar ohranja tveganje za neželene učinke, med drugim poveča umrljivost za 1,5–1,8-krat (63). Prav tako lahko atipični antipsihotiki poslabšajo kognitivno funkcijo, povečajo tveganje za razvoj sladkorne bolezni in ekstrapiramidne učinke, kot so distonija in drugo motnje gibanja (64, 65).

Antidepresivi

Depresija se razvije pri približno 50 % bolnikov z demenco (66). Izmed antidepresivov se za zdravljenje depresije pri bolnikih z demenco najpogosteje uporabljajo selektivni zaviralci prevzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) (24). Najpogosteje se poslužujemo fluoksetina, sertralina in paroksetina, ki pri bolnikih

s FTD izboljšajo vedenjske simptome in zmanjšajo dezinhibicijo, impulzivnost, repetitivno obnašanje in motnje hranjenja (27, 31). Najpogostejši neželeni učinki SSRI so padci (višji odmerki povečajo tveganje) in proaritmogeno delovanje, v katerem še posebej izstopata citalopram in escitalopram, saj podaljšata dobo QTc (16,4–21,9%) (66–68). Poleg SSRI se za zdravljenje depresije vedno bolj uveljavlja tudi trazodon (69). Trazodon in mirtazapin zaradi njunega sedativnega učinka v nizkih odmerkih pogosto s pridom uporabljamo tudi z namenom zdravljenja motenj spanja (predvsem uspanja).

Nefarmakološko zdravljenje

Nefarmakološko zdravljenje vključuje kognitivno vedenjsko terapijo in kognitivno rehabilitacijo, ki predstavljata celosten pristop k zdravljenju demence. V sklopu rehabilitacije moramo biti pozorni na bolnikovo stopnjo frustracije ob težavah pri priklicu spominov, s čimer lahko preprečimo depresijo tako pri bolniku kot tudi skrbniku (70). Številne raziskave so pokazale izboljšanje kognicije (vključno z rezultatom na KPSS) in kakovosti življenja pri bolnikih, ki so bili deležni kognitivne vedenjske terapije (71, 72). Ta ima večji učinek pri bolnikih s slabšim rezultatom na KPSS pred začetkom zdravljenja (73).

Longitudinalna raziskava, ki je proučevala breme svojcev bolnikov z demenco, je odkrila 37-odstotno incidenco depresije in 55-odstotno incidenco anksioznih motenj v obdobju dveh let; breme in z njim povezana nevropsihiatrična obolenja svojcev naj bila pogostejša pri bvFTD v primerjavi z AD (74, 75). V Združenem kraljestvu so opravili raziskavo, ki je pokazala, da kognitivno vedenjska terapija izboljša odnos med bolnikom in skrbnikom ter kakovost skrbnikovega življenja (76).

ZAKLJUČEK

Demenca postaja zaradi starajočega se prebivalstva čedalje bolj razširjena bolezen. Najpogostejša med njimi je AD, po pogostosti ji sledijo še VD, DLB in FTD ter drugi redkejši, a velikokrat reverzibilni vzroki, ki jih v diagnostiki demence izključujemo

najprej. V diagnostiki so nam v pomoč kratki presejalni testi, od katerih sta najbolj uveljavljena in v Sloveniji validirana KPSS in TRU, čedalje več pa se izvaja tudi MoCA. Možnosti zdravljenja so omejene, največji učinek imajo trenutno zaviralci acetilholinesteraze in memantin, zanemariti pa ne gre niti simptomatskega zdravljenja (antidepresivi, antipsihotiki, levodopa/karbidopa) in ostalih nefarmakoloških oblik zdravljenja. V zadnjih 20 letih so se pojavili številni poskusi razvoja tarčnih zdravil, katerih prijemališče bi bila A β in beljakovina τ , vendar do zdaj še nobena raziskava ni prestala faze III preizkušanja zdravila. Trenutno največ obeta imunoterapija; številne raziskovalne skupine namreč že razvijajo protitelesa proti beljakovini τ , v bližnji prihodnosti pa lahko pričakujemo tudi klinično preskušanje omenjenih zdravil.

LITERATURA

1. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017; 390 (10113): 2673–734.
2. Dening T, Sandilyan MB. Dementia: Definitions and types. *Nurs Stand*. 2015; 29 (37): 37–42.
3. Knopman DS, Petersen RC. Mild cognitive impairment and mild dementia: A clinical perspective. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89 (19): 1452–9.
4. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's Disease. *Annu Rev Clin Psychol*. 2017; 13: 369–96.
5. Kumar A, Tsao JW. Alzheimer Disease. StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [citirano 2018 Aug 13]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
6. Alzheimer A. Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt*. 1906; 23: 1129–36.
7. Sancesario GM, Bernardini S. Alzheimer's disease in the omics era. *Clin Biochem*. 2018; 59: 9–16.
8. Braak H, de Vos RA, Jansen EN, et al. Neuropathological hallmarks of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Prog Brain Res*. 1998; 117: 267–85.
9. Bane TJ, Cole C. Prevention of Alzheimer disease: The roles of nutrition and primary care. *Nurse Pract*. 2015; 40 (5): 30–5.
10. Chen JH, Lin KP, Chen YC. Risk factors for dementia. *J Formos Med Assoc*. 2009; 108 (10): 754–64.
11. Wise J. Dementia research focuses on prevention, as drugs fail to deliver. *BMJ*. 2017; 358: 3466.
12. Frankish H, Horton R. Prevention and management of dementia: A priority for public health. *Lancet*. 2017; 390 (10113): 2614–5.
13. Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013; 15 (4): 445–54.
14. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018; 25 (1): 59–70.
15. Pirtošek Z, Trošt M. Parkinsonizem, demenca: Mala šola nevrologije. Ljubljana: Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2010.
16. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016; 388 (10043): 505–17.
17. Ovčar Štante K, Potočnik J, Rakuša M. Vaskularni kognitivni upad in vaskularna demenca. *Zdrav Vestn*. 2017; 86: 331–45.
18. Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: Different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol*. 2012; 47 (11): 816–24.
19. Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*. 2018; 134 (Pt B): 226–39.
20. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015; 386 (10004): 1698–706.
21. Zhang Y, Song W. Islet amyloid polypeptide: Another key molecule in Alzheimer's pathogenesis. *Prog Neurobiol*. 2017; 153: 100–20.
22. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80 (4): 844–66.
23. Khan A, Kalaria RN, Corbett A, et al. Update on Vascular Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016; 29 (5): 281–301.
24. Haider A, Dulebohn SC. Dementia, Lewy Body. StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [citirano 2018 Aug 14]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482441/>
25. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, et al. Lewy body dementias. *Lancet*. 2015; 386 (10004): 1683–97.
26. Morra LF, Donovick PJ. Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies: A review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014; 29 (6): 569–76.
27. Wang X, Shen Y, Chen W. Progress in frontotemporal dementia research. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2013; 28 (1): 15–23.
28. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2010; 24 (5): 375–98.
29. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015; 386 (10004): 1672–82.
30. Bott NT, Radke A, Stephens ML, et al. Frontotemporal dementia: Diagnosis, deficits and management. *Neurodegener Dis Manag*. 2014; 4 (6): 439–54.
31. Ghosh S, Lippa CF. Clinical subtypes of frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015; 30 (7): 653–61.

32. Ng AS, Rademakers R, Miller BL. Frontotemporal dementia: A bridge between dementia and neuromuscular disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2015; 1338 (1): 71–93
33. Ha AD, Fung VS. Huntington's disease. *Curr Opin Neurol.* 2012; 25 (4): 491–8.
34. Cardoso F. Nonmotor Symptoms in Huntington Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 134: 1397–408.
35. Armstrong MJ. Diagnosis and treatment of corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol.* 2014; 16 (3): 282.
36. A Armstrong R. A comparison of the spatial patterns of β -amyloid (A β) deposits in five neurodegenerative disorders. *Folia Neuropathol.* 2018; 56 (4): 284–92.
37. Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol.* 2014; 34 (2): 160–73
38. Golbe LI. Progressive supranuclear palsy. *Semin Neurol.* 2014; 34 (2): 151–9.
39. Jalal MA, Menon MK. 'Humming bird sign', 'Mickey Mouse sign', and 'morning glory sign' in progressive supranuclear palsy. *Menoufia Med J.* 2017; 30: (1) 325–6.
40. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathol.* 2015; 25 (1): 79–98.
41. Brew BJ, Chan P. Update on HIV dementia and HIV-associated neurocognitive disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014; 14 (8): 468
42. De Villemeur TB. Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol.* 2013; 112: 1191–3.
43. Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H. Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Radiol.* 2007; 17 (5): 1200–11.
44. Venkatesan EP, Ramadoss K. Pulvinar/hockey stick sign in Creutzfeldt-Jakob disease. *Med J DY Patil Univ.* 2015; 8 (6): 840–1.
45. Zerr I, Zafar S, Schmitz, et al. Cerebrospinal fluid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 146: 115–24.
46. Fisman M. Pseudodementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1985; 9 (5–6): 481–4.
47. Kabasakalian A, Finney GR. Reversible dementias. *Int Rev Neurobiol.* 2009; 84: 283–302.
48. Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R. Normal pressure hydrocephalus: Diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008; 8 (5): 371–6.
49. Darovec J, Kogoj A, Kores Plesničar B, et al. Smernice za obravnavo pacientov z demenco. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2013.
50. Ferrari C, Nacmias B, Sorbi S. The diagnosis of dementias: A practical tool not to miss rare causes. *Neurol Sci.* 2018; 39 (4): 615–27.
51. Mortimer AM, Likeman M, Lewis TT. Neuroimaging in dementia: A practical guide. *Pract Neurol.* 2013; 13 (2): 92–103.
52. Malek N, Baker MR, Mann C, et al. Electroencephalographic markers in dementia. *Acta Neurol Scand.* 2017; 135 (4): 388–93.
53. Bruno D, Gleason CE, Kosciak RL, et al. The recency ratio is related to CSF amyloid beta 1-42 levels in MCI-AD. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019; 34 (3): 415–9.
54. Hort J, Bartos A, Pirttilä T, et al. Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe. *Eur J Neurol.* 2010; 17 (1): 90–6.
55. Sancesario GM, Bernardini S. Diagnosis of neurodegenerative dementia: Where do we stand, now? *Ann Transl Med.* 2018; 6 (17): 340.
56. Rakuša M, Granda G, Kogoj A, et al. Mini-Mental State Examination: Standardization and validation for the elderly Slovenian population. *Eur J Neurol.* 2006; 13 (2): 141–5.
57. Rakuša M, Jensterle J, Mlakar J. Clock Drawing Test: A simple scoring system for the accurate screening of cognitive impairment in patients with mild cognitive impairment and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018; 45 (5–6): 326–34.
58. Julayanont P, Phillips N, Chertkow H, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): concept and clinical review. In: Larner AJ, ed. *Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach.* London: Springer; 2013. p. 111–52.
59. Jensterle J, Mlakar J, Vodušek DB. Uporaba Kratkega preizkusa spoznavnih sposobnosti pri ocenjevanju demenc. *Zdrav Vestn.* 1996; 65 (10): 577–82.
60. MoCA Montreal Cognitive Assessment [internet]. Québec: Center for Diagnosis and Research on Alzheimer's disease; c2019 [citirano 2019 Jan 14]. Dosegljivo na: <https://www.mocatest.org/>
61. Mohammad D, Chan P, Bradley J, et al. Acetylcholinesterase inhibitors for treating dementia symptoms – a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16 (9): 1009–19.

62. Nowrangi MA, Rao V, Lyketsos CG. Epidemiology, assessment, and treatment of dementia. *Psychiatr Clin North Am.* 2011; 34 (2): 275–94.
63. Granda G, Mlakar J, Vodušek DB. Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti – umerjanje pri preiskovancih, starih od 55 do 75 let (I). *Zdrav Vestn.* 2003; 72: 575–81.
64. Saczynski JS, Inouye SK, Guess J, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): creating a crosswalk with the Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63 (11): 2370–4.
65. Szeto JY, Lewis SJ. Current treatment options for Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Curr Neuropharmacol.* 2016; 14 (4): 326–38.
66. Kirkham J, Sherman C, Velkers C, et al. Antipsychotic use in dementia. *Can J Psychiatry.* 2017; 62 (3): 170–81.
67. Ali TB, Schleret TR, Reilly Bm, et al. Adverse effects of cholinesterase inhibitors in dementia, according to the pharmacovigilance database of the United-States and Canada. *PloS One.* 2015; 10 (12): e0144337.
68. McClelland J, Mathys M. Evaluation of QTc prolongation and dosage effect with citalopram. *Ment Health Clin.* 2016; 6 (4): 165–70.
69. Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012; 25 (6): 542–50.
70. Yohanna D, Cifu AS. Antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *JAMA.* 2017; 318 (11): 1057–8.
71. 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 (3): 189–98.
72. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother.* 2013; 47 (10): 1330–41.
73. Han JW, Lee H, Hong JW, et al. Multimodal cognitive enhancement therapy for patients with mild cognitive impairment and mild dementia: A multi-center, randomized, controlled, double-blind, crossover trial. *J Alzheimers Dis.* 2017; 55 (2): 787–96.
74. Jo K, Jhoo JH, Mun YJ, et al. The effect of cognitive intervention on cognitive improvement in patients with dementia. *Dement Neurocogn Disord.* 2018; 17 (1): 23–31.
75. Cheng ST. Dementia caregiver burden: a research update and critical analysis. *Curr Psychiatry Rep.* 2017; 19 (9): 64.
76. Orrell M, Yates L, Leung P, et al. The impact of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) on cognition, quality of life, caregiver health, and family relationships in dementia: A randomised controlled trial. *Plos Med.* 2017; 14 (3): e1002269.

Prispelo 19. 1. 2019