

Demens

I Danmark skønnes det, at mere end 80.000 personer er ramt af demens, og at 400.000 er nære pårørende til et menneske med demens. I januar holdt regeringen og satspuljepartierne et lanceringssymposium for den nyligt publicerede nationale demenshandleplan 2025, der er udarbejdet i erkendelse af, at demensområdet har brug for en samlet indsats. De overordnede målsætninger er at gøre Danmark til et demensvenligt land, at pleje og behandling skal tage udgangspunkt i den enkeltes behov og værdier, samt at pårørende skal inddrages aktivt. På baggrund af forslagene i planen har regeringen ved satspuljeaftalen for 2016 afsat 470 mio. kr. til udmøntning af konkrete initiativer – bl.a. tidlig opsporing, bedre kvalitet i udredning og behandling samt bedre pleje, omsorg og rehabilitering.

Ugeskrift for Læger sætter med dette nummer fokus på demens. De hyppigste typer adfærdsforstyrrelser ved demens og *state of the art*-udredning gennemgås, og behandling af kroniske sygdomme hos demente patienter, herunder polyfarmaci og palliativ indsats, beskrives. Derudover gennemgås forskning i, hvordan stimulation af selvbiografiske erindringer kan øge velvære og livskvalitet hos demente.

God læselyst.

Lene Agersnap & Jeanett Bauer
Redaktører

TEMA

State of the art-udredning af demens

Steen Gregers Hasselbalch

Demens er betegnelsen for en svækkelse af hjernens intellektuelle funktioner, oftest kombineret med adfærd- og personlighedsændringer, som tilsammen påvirker det daglige funktionsniveau (definition fra ICD-10). Demenssymptomer ses ved demenssygdomme (som følge af neurodegeneration og/eller vaskulære skader), men forekommer også ved en række andre tilstande, der kan give et demenslignende billede. Hyppige årsager til demenslignende symptomer er depression, delirium og alkoholmisbrug. Også vitaminmangel, stofskiftesygdomme, langvarige stresstilstande og rumopfyldende processer i hjernen kan medføre demenslignende symptomer. Formålet med demensudredning er derfor at fastslå, om der foreligger kognitiv dysfunktion og i givet fald årsagen til denne. Behandelige årsager til kognitiv dysfunktion bør afklares og behandles så hurtigt som muligt. Tidlig udredning vil også være en forudsætning for, at personer, som har en fremadskridende demenssygdom, kan få relevant behandling, støtte og rådgivning. For supplerende oplysninger henvises til [1].

Alle fagpersoner bør have fokus på tidlig opsporing af mulig demens og tilskynde til henvendelse til patientens praktiserende læge, som bør koordinere udredning, behandling og støtte. Tidlig opsporing betyder *ikke* generel screening for demens, men at alle fagpersoner er opmærksomme på symptomer på demens og tager henvendelser vedrørende disse alvorligt.

BASALT UDREDNINGSPROGRAM

Det basale udredningsprogram varetages af praktiserende læger og speciallæger i neurologi, geriatri eller psykiatri på sygehusafdeling i samarbejde. Udredningens omfang må afhænge af anamnese, symptomer og fund, men nedenstående basale program er et minimum.

Den udredende læge skal optage grundig anamnese med både patient og pårørende for at få afklaret debut-symptomer, udvikling af symptomer og patientens evne til at udføre dagligdags opgaver (ADL). Det er vigtigt at gennemgå patientens komorbiditeter, medicin- og alkoholforbrug samt vurdere personligheds- og adfærds-

STATUSARTIKEL

Nationalt Videnscenter for Demens, Neurologisk Afdeling, Neurocentret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2017;179:V09160696

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Tidlig opsporing af demens indebærer, at lægen er opmærksom på symptomer og foretager en grundig basal udredning.
- ▶ I tvivlstilfælde (tidligt indsættende eller atypiske symptomer og forløb) kan supplerende udredning øge den diagnostiske sikkerhed.
- ▶ Nye skanningsteknikker kan bidrage til bedre diagnostik og monitorere sygdomsprogressionen.

ændringer og stemningsleje. Psykiske og adfærdsmæssige symptomer kan evt. vurderes struktureret vha. forskellige skalaer [1]. På samme måde kan strukturerede ADL-skalaer være en hjælp [1]. Kognitive funktioner skal vurderes ved hjælp af f.eks. Mini-Mental State Examination (MMSE). Faktorer som alder, uddannelsesniveau, begavelsesniveau og sprogfærdigheder har væsentlig indflydelse på præstationsniveauet [2] og må indgå i vurdering af MMSE-scoren. Er der tale om lette eller atypiske symptomer eller forløb, komplicerende komorbiditeter eller andre forhold, der gør diagnosen usikker, bør patienten have foretaget supplerende udredning. Til afklaring af evt. komorbiditet, der kan påvirke de kognitive funktioner, anbefales følgende niveauer målt i blodprøver: sænkingsreaktion/C-reaktivt protein, hæmoglobin, erythrocytter, trombocytter, natrium, kalium, kalcium (albuminkorrigeret eller ioniseret), glukose, evt. glykeret hæmoglobin, kreatinin, alaninaminotransferase, thyroideastimulerende hormon, folat og B₁₂-vitamin foruden at der blev foretaget leukocyt- og differentialtælling [1]. Der bør tages ekg som led i almindelig screening for komorbiditet og for at afklare, om patienten evt. kan tåle behandling med kolinesterasehæmmer.

Alle personer, som undersøges for kognitiv dysfunktion, skal udredes med strukturel skanning. Det væsentligste formål med strukturel skanning i forbindelse med basal udredning er: 1) at udelukke andre, behandlelige årsager, f.eks. intrakranial tumor, blødninger (f.eks. subduralt hæmatom) eller hydrocefalus og 2) at afsløre eventuelle vaskulære læsioner (infarkter eller iskæmiske skader) som årsag til den kognitive dysfunktion. Det er også muligt – selv med CT – at påvise specifikke neurodegenerative forandringer (lokaliseret atrofi), der kan lede til diagnosen [2, 3]. Især kan atrofi af de mediale temporallapper understøtte diagnosen Alzheimers sygdom (AS). Denne atrofi kan bedst påvises på koronale snit (**Figur 1**). CT kan således anvendes som led i basal udredning, men MR-skanning giver ofte supplerende oplysninger. Sensitivitet og specificitet af kliniske diagnosekriterier for AS over for andre demenssygdomme på baggrund af ovenstående basale udredningsprogram er i en metaanalyse fundet at være hhv. 79% og 73%, når referencen er histopatologisk verificering af AS-patologi [4]

SUPPLERENDE UDREDNINGSPROGRAM

Hvis der efter det basale udredningsprogram fortsat er usikkerhed om diagnosen, bør man foretage supplerende undersøgelser. Supplerende udredning kan omfatte vurdering foretaget af en anden speciallæge (neurolog, psykiater, geriater) og andet fagpersonale (neuropsykologer, sygeplejersker, ergo- eller fysioterapeuter) samt supplerende undersøgelser (skanninger, lumbalpunktur med undersøgelse af cerebrospinalvæske (CSV), EEG m.m.). I denne sammenhæng giver udredning af yngre personer med demens, etniske minoriteter og udviklingshæmmede med demens særlige udfordringer, som oftest forudsætter særlig erfaring. Nedenfor omtales kun de mest anvendte undersøgelser.

Neuropsykologisk undersøgelse

Der er to grunde til at foretage en mere præcis vurdering af de kognitive funktioner: Den ene er, hvis der er tvivl om tilstedeværelsen af kognitiv svækkelse, og den anden er, hvis der er tvivl om årsagen til en kognitiv svækkelse (dvs. i differentialdiagnosen mellem forskellige årsager). Testning omfatter vurdering af dysfunktion på en række domæner (f.eks. hukommelse, sprog og styringsfunktioner), typisk ved hjælp af flere test for hvert domæne, hvor neuropsykologen kan tage højde for f.eks. alder og uddannelse ved hjælp af normværdier. Testbatteriet tilrettelægges af den enkelte neuropsykolog afhængigt af problemstillingen og tager oftest omkring to timer.

MR-skanning

MR-skanning giver bedre mulighed for at vurdere lokaliseret atrofi og iskæmiske læsioner, end CT gør, men kun i få studier har man sammenlignet de to skanningstyper hos relevante patientgrupper. I en stor metaanalyse fandt man MR-skanningssensitivitet og -specificitet for AS i blandede demenspopulationer på hhv 88% og 77% [4]. Det kan anbefales at anvende MR-skanning hos yngre personer eller ved atypiske forløb eller symptomer. Både atrofi (især af den mediale temporallap på koronale snit) og subkortikale vaskulære læsioner kan med fordel vurderes ved hjælp af simple visuelle skalaer [3], således at bedømmelsen af disse standardiseres, når de videreformidles fra radiologer til de udredende læger.

Funktionelle skanninger

Funktionelle skanninger omfatter funktionel MR-skanning (fMRI), PET og SPECT. Især PET med anvendelse af glukoseanalogen fluordeoxyglukose (FDG) som sporstof (PET-FDG) er hyppigt anvendt til demensudredning, idet reduktion af glukoseoptagelsen kan ses tidligt i karakteristiske områder i cortex ved flere neurodegenerative sygdomme (**Figur 2**). Da reduktion af glukoseoptagelsen har ganske høj sensitivitet og speci-

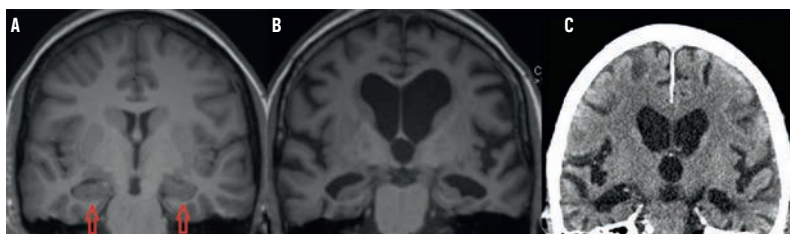
ficitet for AS i blandede demenspopulationsstudier (hhv. 87% og 77% [4]), kan PET-FDG således anvendes til afklaring af, om der foreligger tegn til neurodegenerativ sygdom hos en person med lette eller tvivlsomme symptomer, eller til differentialdiagnostik mellem forskellige demenssygdomme. Nyere undersøgelser tyder på, at man ved fMRI med måling af kortikal blodgennemstrømning (*arterial spin labeling* (ASL)) opnår samme diagnostiske sikkerhed som ved PET-FDG [5], men metoden er fortsat behæftet med metodologiske vanskeligheder og har endnu ikke vundet rutinemæssigt indpas i diagnostikken. Fordelen ved MRI-ASL er naturligvis, at man kan foretage samtidig strukturel og funktionel skanning, og at man undgår at udsætte patienten for radioaktiv stråling.

SPECT med anvendelse af sporstof, der bindes til dopamintransporteren (SPECT-DAT) er en sensitiv metode til påvisning af dopaminerg dysfunktion ved sygdomme i basale ganglier og er især anvendelig, når man skal skelne mellem neurodegenerative sygdomme med og uden basalganglieinvolvering (f.eks. AS fra *Lewy body*-demens) [6]. Lav sporstofoptagelse i basalganglier målt med SPECT-DAT indgår som et supple-

rende kriterie i de kliniske kriterier for *Lewy body*-demens [7]. Vha. SPECT-DAT kan man imidlertid ikke skelne de forskellige basalgangliesygdomme fra hinanden (f.eks. *Lewy body*-demens fra atypiske parkinsonismesygdomme).

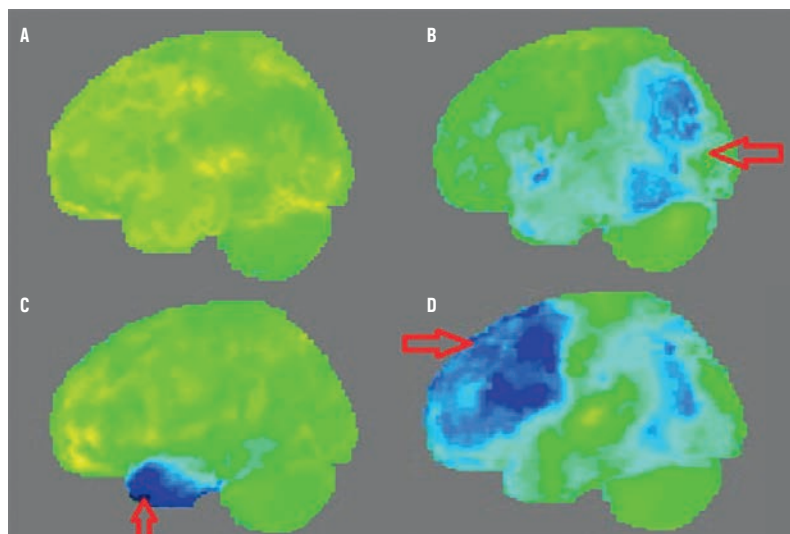
PET med anvendelse af sporstoffer, som bindes til AS-specifik patologi har vundet større udbredelse i de senere år. Fra 2008 har man anvendt PET med betaamyloidsporstoffet *Pittsburgh compound B* (PiB) i Danmark. Fordelen ved at påvise betaamyloid med PET frem for i CSV er, at PET oftest giver et enten-eller-signal (**Figur 3**), hvor betaamyloid i CSV kan variere som følge af prøvetagningsprocedurer og *assay*-variation. Der er dog ganske god overensstemmelse mellem de to metoder med ca. 85% konkordans [8]. PET-PiB synes umiddelbart at være CSV overlegen, når det gælder påvisning af betaamyloid [8], men især omkostninger og logistik begrænser anvendelsen. PET-amyloidskanning øger den diagnostiske sikkerhed og antallet af patienter, som får korrekt behandling, især hos personer med usikker diagnose [9-11]. Metoden kan således anbefales hos diagnostisk uafklarede patienter med kognitiv dysfunktion, hvor påvisning af AS-patologi får en afgø-

FIGUR 1



Strukturelle skanninger. Koronale snit til vurdering af atrofi af mediale temporal. **A.** MR-skanning fra en rask person. Hippocampi er markeret med røde pile. **B.** MR-skanning fra person med Alzheimers sygdom. Der ses generel kortikal atrofi, men atrofi af hippocampi er meget udtalt. **C.** CT fra person med Alzheimers sygdom. Detaljeringsgraden er dårligere, men også her er hippocampusatrofien tydelig.

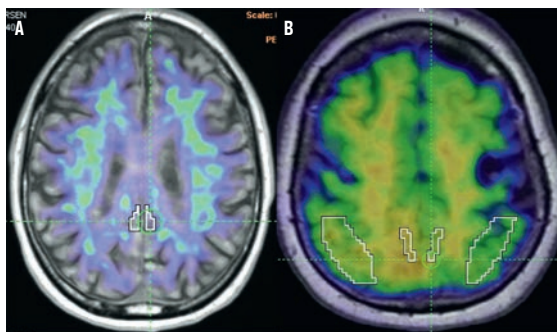
FIGUR 2



Funktionelle skanninger - PET-fluorodeoxyglukose af hjernens glukoseoptagelse. Overfladeprojektioner med den kortikale overflade af venstre hemisfære (frontallap til venstre). **A.** Normal person. **B.** Reduceret glukoseoptagelse i temporo-parietale områder, typisk for Alzheimers sygdom. **C.** Reduceret glukoseoptagelse anteriort i temporallappen, typisk for temporal variant (sprogvariant) af frontotemporal demens. **D.** Reduceret glukoseoptagelse i frontallappen, typisk for frontal variant (adfærdsvariant) af frontotemporal demens. Grøn farve: normal kortikal glukoseoptagelse. Blå farve: nedsat kortikal glukoseoptagelse.


FIGUR 3

Funktionelle skanninger – PET-amyloidskanning. **A.** Uspecifik let optagelse af amyloidsporstof i den hvide substans hos en rask person. **B.** Udtalt kortikal optagelse af amyloidsporstof som tegn på kortikal Alzheimerpatologi.



rende betydning for information, rådgivning og behandling [12]. Man kan med stor sikkerhed afklare, om patienter har betaamyloid i hjernen ved en simpel visuel bedømmelse af PET-amyloidskanninger (sensitivitet og specificitet hhv. 98% og 89% [13]), men man skal være opmærksom på, at betaamyloidophobning i hjernen forekommer med stigende hyppighed med alderen hos kognitivt raske personer.

PET med anvendelse af sporstoffer, der bindes til proteinet tau er under udvikling og afprøvning. Tau findes i flere patologiske former og kan ses ophobet ved flere demenssygdomme. Tauophobning er et mere specifikt tegn på neurodegeneration end glukoseoptagelse. Betaamyloidophobning korrelerer dårligt til kliniske symptomer, og tauophobning vil være mere velegnet til opfølgning af sygdomsudviklingen [14]. PET-tau er dog i skrivende stund ikke implementeret i klinikken, og dens rolle i diagnostikken er endnu uafklaret.

Undersøgelse af cerebrospinalvæsken

Undersøgelse af CSF for celler, protein, glukose og oligoklonale bånd kan overvejes ved mistanke om inflammation, infektion eller visse maligne lidelser i centralnervesystemet, eller ved tegn på udbredt hvid substans-sygdom på strukturel skanning [1]. CSV-undersøgelse anbefales også hos patienter med atypiske symptomer eller forløb, hvor der er behov for at afklare, om der er tilstedeværelse af betaamyloid eller neurodegeneration (ved påvisning af tau, fosforyleret tau eller neurofilamentproteiner). Kombinationen af forhøjet niveau af total tau eller fosforyleret tau og nedsat niveau af betaamyloid i CSV øger den diagnostiske sikkerhed for AS over for andre demenssygdomme (sensitivitet og specificitet hhv. 84% og 77%, [4]). Fortolkning af især betaamyloidniveauet i CSV skal som anført ses i lyset af en vis variation i metoden.

ANDRE UNDERSØGELSER

EEG er indiceret ved mistanke om epilepsi som årsag til gentagne tilfælde af forbigående kognitiv dysfunktion

[1]. Genetisk udredning kan overvejes ved forekomst af kendt arvelig demenssygdom hos mindst én person i familien eller ved to eller flere tilfælde af samme demenssygdom hos førstegradsslægtninge, hvoraf mindst én person har haft debut af demenssygdom før 65-årsalderen [1].

KONKLUSIONER

Formålet med udredning for demens er at påvise årsagen til den kognitive dysfunktion. Dette kan føre til behandling af reversible årsager og understøtte en tidlig indsats over for dem, som har en demenssygdom. Mange patienter med typiske symptomer og forløb kan udredes med et basisprogram. Patienter, hvor diagnosen er usikker efter en basal udredning, bør udredes med supplerende undersøgelser. Supplerende undersøgelser kan være med til at øge den diagnostiske sikkerhed, men de enkelte undersøgelser bidrag til denne sikkerhed bør afklares i fremtidige studier.

KORRESPONDANCE: Steen Gregers Hasselbalch.
E-mail: steen.gregers.hasselbalch@regionh.dk

ANTAGET: 24. januar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- National klinisk retningslinje for udredning og behandling af demens. Sundhedsstyrelsen, 2013.
- Hasselbalch SG, Gyldensted C, Sørensen LH et al. Billeddiagnostik ved demensudredning. *Ugeskr Læger* 2006;168:3415-9.
- Filippi M, Agosta F, Barkhof F et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol* 2012;19:e131-40, 1487-501.
- Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M et al. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;26:627-45.
- Tosun D, Schuff N, Jagust W et al. Discriminative power of arterial spin labeling magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography changes for amyloid-beta-positive subjects in the Alzheimer's disease continuum. *Neurodegener Dis* 2016;16:87-94.
- Brigo F, Turri G, Tinazzi M. 123I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis between dementia with Lewy bodies and other dementias. *J Neurol Sci* 2015;359:161-71.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.
- Zwan MD, Rinne JO, Hasselbalch SG et al. Use of amyloid-PET to determine cutpoints for CSF markers: a multicenter study. *Neurology* 2016;86:50-8.
- Frederiksen KS, Hasselbalch SG, Hejl AM et al. Added diagnostic value of (11)C-PiB-PET in memory clinic patients with uncertain diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2012;2:610-21.
- Ossenkoppele R, Prins ND, Pijnenburg YA et al. Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimers Dement* 2013;9:414-21.
- Bensaidane MR, Beauregard JM, Poulin S et al. Clinical utility of amyloid PET imaging in the differential diagnosis of atypical dementias and its impact on caregivers. *J Alzheimers Dis* 2016;52:1251-62.
- Laforce R, Rosa-Neto P, Soucy JP et al. Canadian Consensus Guidelines on Use of Amyloid Imaging in Canada: update and future directions from the Specialized Task Force on Amyloid imaging in Canada. *Can J Neurol Sci* 2016;43:503-12.
- Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement* 2015;11:964-74.
- Villemagne VL, Okamura N, Rowe CC. Untangling tau imaging. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016;4:39-42.