

ABSTRACT

Demens er karakteriseret ved vedvarende svækkelse af kognitivt funktionsniveau og praktisk funktionsevne. Årsagen til demens er i de fleste tilfælde neurodegenerative sygdomme og andre sygdomme, der direkte eller indirekte påvirker hjernen. Mild cognitive impairment (MCI) er en tilstand, hvor det kognitive funktionsniveau er svækket mere end forventeligt for alderen, men diagnosekriterierne for demens er ikke opfyldt. Demens kan debutere med svækkelse af bl.a. hukommelse, sprogfærdighed, visuel-rumlige forarbejdning, mentalt forarbejdningstempo eller mentale styringsfunktioner. Også neuropsykiatriske symptomer som depression, agitation eller apati forekommer.

Ingen specifik undersøgelsesmetode eller test kan med sikkerhed afklare, om en person har MCI eller demens, og ved udredning anvendes typisk en kombination af undersøgelsesmetoder. Den basale udredning består af optagelse af anamnese, en kort kognitiv test, laboratorieprøver samt strukturel scanning af cerebrum. Ved fortsat mistanke om demens henvises til ambulante udredning på en demensudredningsenhed, hvor der er adgang til supplerende undersøgelsesmetoder i form af bl.a.:

- undersøgelse af cerebrospinalvæsken for biomarkører for Alzheimers sygdom
- neuropsykologisk undersøgelse
- positron emissions tomografi (PET-scanning) med amyloidbindende sporstof
- PET-scanning med anvendelse af en glukoseanalog som sporstof
- dopamintransporter-scanning

ICD-10-kriterierne for demens formuleret i starten af 1990'erne er ikke længere tidssvarende, og i praksis anvender mange klinikere indenfor demensområdet nyere kriterier udarbejdet af internationale ekspertgrupper.

EMNEORD Dementia | Alzheimer disease | neurocognitive disorders | diagnosis



Henvendelse til forfatter:

KASPER JØRGENSEN

niels.kasper.joergensen@regionh.dk

Undersøgelse og diagnostik af kognitive sygdomme

KASPER JØRGENSEN, neuropsykologisk fagkonsulent, cand.psych.,
Nationalt Videnscenter for Demens, Rigshospitalet, København

► Accepteret til publikation den 26. november 2018

Tandlægebladet 2018;122;xxx-xxx

KOGNITIVE SYGDOMME omfatter dels demenssygdomme og dels andre tilstande med lettere svækkelse af kognitive og praktiske færdigheder. Fællesbetegnelsen "mild cognitive impairment" (forkortet MCI) anvendes om sidstnævnte tilstande, hvor personen ikke opfylder diagnosekriterier for demens. Risikoen for at udvikle demens er markant forhøjet blandt personer med MCI sammen-

lignet med baggrundsbefolkningen, hvilket indikerer, at MCI i mange tilfælde udgør et forstadium til en demenssygdom. Nogle tilfælde af MCI er imidlertid stationære, mens andre remitterer. I Danmark har ca. 36.300 personer i alderen 65 år og opefter en demensdiagnose, svarende til knap 3,3 % af ældrebefolkningen på ca. 1.116.000 personer (1). Resultater fra befolkningsundersøgelser tyder imidlertid på, at antallet af ældre med demens kan være væsentligt højere, hvilket bl.a. hænger sammen med, at der typisk går nogle år fra symptomdebut til diagnosticering. Demens er i de fleste tilfælde forårsaget af enten neurodegenerative sygdomme som Alzheimers sygdom, Lewy body demens og frontotemporal demens eller af sygdomme knyttet til det cerebrovaskulære system. Sidstnævnte sygdomsgruppe betegnes vaskulær demens.

SYMPTOMER

Ifølge WHO's diagnosesystem ICD-10 omfatter symptomer på demens både kognitive og neuropsykiatriske symptomer (2). De kognitive symptomer omfatter svækkelse af hukommelsen samt andre kognitive funktioner i form af fx abstraktion, dømmekraft, tænkning eller planlægning. Neuropsykiatriske symptomer omfatter svækkelse af emotionel kontrol, motivation eller social adfærd i form af emotionel labilitet, irritabilitet, apati eller forgrovet social adfærd. For at undgå forveksling med forbigående konfusionstilstande skal symptomerne have en varighed på mindst seks måneder, før kriterierne for demens er op-

fyldt. ICD-10-kriterierne blev udarbejdet i starten af 1990'erne og er ikke længere tidssvarende. For det første udgør hukommelsessvækkelse ikke nødvendigvis et debutsymptom ved demens. Demens kan debutere med svækkelse indenfor ethvert kognitivt domæne – herunder sprogfærdighed, visuel-rumlig forarbejdning, mentalt forarbejdningstempo eller mentale styringsfunktioner – hvilket afspejler, at demenssygdomme kan ramme alle dele af hjernen. For det andet er neuropsykiatriske symptomer ikke nødvendigvis til stede i den tidlige fase af sygdomsforløbet, men udvikles i mange tilfælde først senere. Også MCI kan debutere med en bred vifte af symptomer, men de kognitive symptomer er lettere end ved demens, og neuropsykiatriske symptomer er sjældnere. MCI og demens udgør reelt et kontinuum, hvor demens er defineret ved, at den praktiske funktionsevne i hverdagen er svækket, mens funktionsevnen er overvejende intakt ved MCI. Dog kan evnen til at udføre komplekse instrumentelle færdigheder – fx at køre bil – være påvirket ved MCI.

UNDERSØGELSESMETODER

Ingen specifik undersøgelsesmetode eller test kan med sikkerhed afklare, om en person har MCI eller demens. Ved udredning for kognitive sygdomme anvendes derfor en kombination af undersøgelser (3). Ud over at afklare, om der foreligger kognitiv svækkelse, og fastslå, om graden af en eventuel kognitiv svækkelse svarer til MCI eller demens, kan undersøgelsesmetoderne bidrage til at afklare, hvilken demenssygdom der ligger bag. Udredningsforløbet starter typisk hos alment praktiserende læge, der optager anamnese, foretager en kognitiv vurdering ved hjælp af en eller to korte tests – fx MMSE (Mini-Mental State Examination) eller urskivetest – samt tager laboratorieprøver i form af blodprøver og elektrokardiogram (EKG) (4). Hvis resultaterne giver anledning til at mistænke demens, foretages strukturel scanning i form af CT eller MR af cerebrum. Eventuelt suppleres med systematisk vurdering af stemningsleje og/eller praktisk funktionsevne ved hjælp af spørgeskemaer.

Ved fortsat mistanke om demens henvises patienten som hovedregel til yderligere ambulant udredning i hospitalsregi på en demensudredningsenhed. Her er der i varierende omfang adgang til supplerende undersøgelsesmetoder, hvoraf de væsentligste er:

- undersøgelse af cerebrospinalvæsken for biomarkører for Alzheimers sygdom
- neuropsykologisk undersøgelse
- positron emissions tomografi (PET-scanning) med amyloidbindende sporstof (fx 11C-PiB-PET)
- PET-scanning med anvendelse af glukoseanaloguen fluorodeoxyglucose F18 som sporstof (18F-FDG PET)

Alzheimers sygdom er bl.a. karakteriseret ved en ophobning af proteinstoffet amyloid- β ($A\beta$ 1-42) i cerebrum i form af ekstracellulære plakker, hvilket anvendes som biomarkør for sygdommen. Dels kan plakdannelse visualiseres på en PET-scanning med amyloidbindende sporstof (Fig. 1), og dels kan koncentrationen af $A\beta$ 1-42 måles i cerebrospinalvæsken ved lumbalpunktur. Et lavt niveau af $A\beta$ 1-42 i cerebrospinalvæsken kombineret med forhøjet tau-protein og fosforyleret tau (p-tau)

Klinisk relevans

Der er siden årtusindeskiftet sket en betydelig udvikling indenfor undersøgelse og diagnostik af demenssygdomme. Udvalget af undersøgelsesmetoder omfatter forskellige former for billeddiagnostik, analyse af cerebrospinalvæsken og eventuelt neuropsykologisk undersøgelse. Alzheimers sygdom, der er den hyppigste årsag til demens, er karakteriseret ved ophobning af proteinstof amyloid- β i cerebrum i form af ekstracellulære plakker, hvilket kan visualiseres via PET-scanning med amyloidbindende sporstof. Tilsvarende kan et lavt niveau af amyloid- β i cerebrospinalvæsken anvendes som biomarkør for Alzheimer. Også visualisering af den regionale fordeling af metabolisme i cerebral cortex via PET-scanning med anvendelse af en glukoseanalog som sporstof kan bidrage til diagnostisk afklaring.

Amyloid PET-scanning

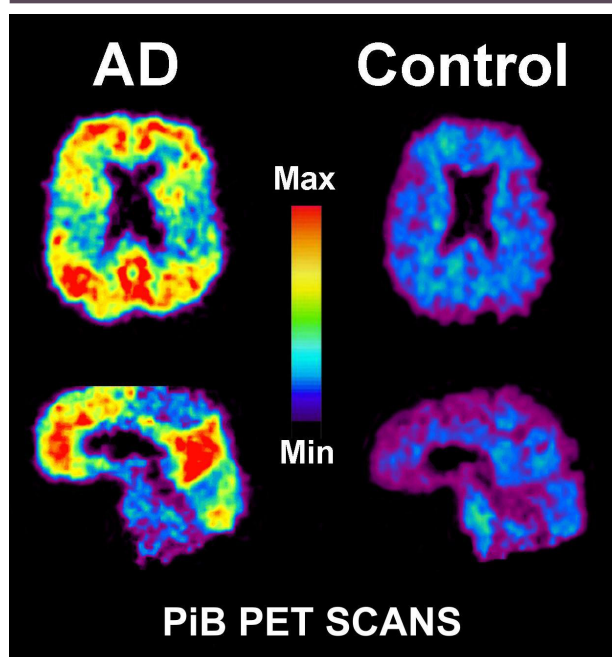


Fig. 1. Billedet viser en PET-scanning med amyloidbindende sporstof (Pittsburgh Compound B; PiB) af en patient med Alzheimer på venstre side og en ældre person med intakt hukommelse på højre side. De røde og gule områder indikerer høje koncentrationer af PiB i cerebrum svarende til en høj grad af amyloid plakdannelse i disse områder. Kilde: Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Pittsburgh_compound_B#/media/File:PiB_PET_Images_AD.jpg

Fig.1. This image shows a PiB-PET scan of a patient with Alzheimer's disease on the left and an elderly person with normal memory on the right. Areas of red and yellow show high concentrations of PiB in the brain and suggest high amounts of amyloid deposits in these areas. Source: Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Pittsburgh_compound_B#/media/File:PiB_PET_Images_AD.jpg

er karakteristisk for Alzheimer. Også nedsat metabolisme i cerebral cortex anvendes som biomarkør for neurodegenerativ sygdom i cerebrum. Den regionale fordeling af metabolisme kan indikere, hvilken demenssygdom der er tale om. Ved Alzheimer ses typisk reduceret regional glukosemetabolisme i temporo-parietal cortex, ved Lewy body demens ses generelt reduceret cerebral glukosemetabolisme med udtalt hypometabolisme i occipital cortex, mens frontotemporal demens er karakteriseret ved hypometabolisme i frontal og/eller temporal cortex.

Neuropsykologisk undersøgelse er en systematisk afdækning af udvalgte kognitive funktionsområder ved hjælp af kognitive tests. Ved udredning af MCI og demens vil neuropsykologen typisk undersøge episodisk hukommelse ("korttidshukommelse"), sprog, semantisk viden, mentalt forarbejdnings tempo, visuelle-rumlige funktioner samt mentale styringsfunktioner (eksekutive funktioner). Lidt ligesom ved de billeddiagnostiske undersøgelsesmetoder kan mønsteret af kognitiv funktionsforstyrrelse bidrage med diagnostisk information: Ved Alzheimer ses bl.a. en udtalt forringelse af episodisk hukommelse allerede tidligt i sygdomsforløbet, ved Lewy body demens ses typisk svækkelse af visuelle-rumlige funktioner, mens frontotemporal demens er karakteriseret ved svækkelse af eksekutive funktioner og/eller sproglige færdigheder. Ved behov for afklaring af, hvorvidt en patient med demens har en demenssygdom indenfor Parkinsonspektret, suppleres ofte med dopamintransporter-scanning (DAT-SPECT) (Fig. 2). Elektroencefalografi (EEG) anvendes normalt ikke ved udredning af demenssygdom.

DIAGNOSTIK

Som allerede antydnet er de 25 år gamle ICD-10-kriterier for demens fra starten af 1990'erne ikke længere dækkende for, hvordan demens defineres i dag. I mellemtiden har internationale ekspertgrupper udarbejdet diagnosekriterier for demens, der også præger klinisk praksis i Danmark (5). I 2013 lancerede the American Psychiatric Association (APA) femte udgave af det amerikanske diagnosesystem DSM, hvor kognitive sygdomme betragtes som et kontinuum strækkende sig fra let til svær neurokognitiv lidelse (6). MCI var ikke en veldefineret tilstand, da ICD-10-kriterierne blev udarbejdet, og mange vælger derfor at anvende nyere diagnosekriterier udarbejdet af ekspertgrupper (7). Heller ikke Lewy body demens var defineret i starten af 1990'erne, så her anvender man konsensuskriterier udarbejdet af et internationalt konsortium (8). Demensdiagnostik er et område i stadig udvikling, men der foreligger et kompendium med de væsentligste diagnosekriterier for demenssygdomme, der opdateres med nogle års mellemrum (9).

Dopamintransporter-scanning

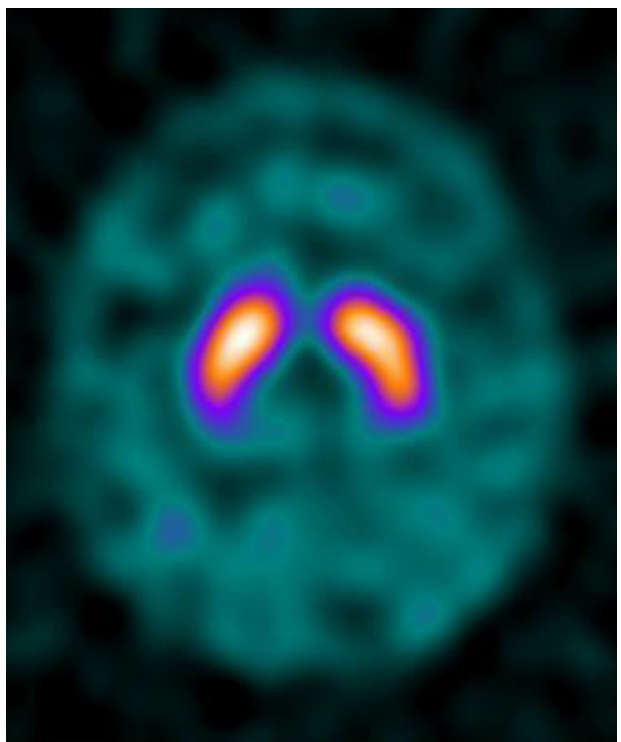


Fig. 2. DAT-SPECT-scanning på niveau med striatum, der viser normal jodisotopoptagelse (^{123}I loflupan) i nucleus caudatus og putamen. Kilde: Wikipedia. [https://en.wikipedia.org/wiki/Ioflupane_\(123I\)#/media/File:Datscan.JPG](https://en.wikipedia.org/wiki/Ioflupane_(123I)#/media/File:Datscan.JPG)

Fig. 2. Midbrain slice of a SPECT DaTSCAN showing normal Ioflupane (^{123}I) uptake in the caudate and putamen. Source: Wikipedia. [https://en.wikipedia.org/wiki/Ioflupane_\(123I\)#/media/File:Datscan.JPG](https://en.wikipedia.org/wiki/Ioflupane_(123I)#/media/File:Datscan.JPG)

Det kan konkluderes, at udviklingen indenfor billeddiagnostik og biomarkører i nogen grad er løbet fra ICD-10-kriterierne for kognitive sygdomme. Ifølge WHO skal ICD-11 afløse ICD-10 i 2022, men en foreløbig udgave af det reviderede diagnosesystem forventes præsenteret i maj 2019.

Hvis man som tandlæge oplever, at en ældre patient uden demensdiagnose alligevel fremtræder påfaldende glemsom eller udviser andre tegn på kognitiv svækkelse, bør man overveje at tale med vedkommende om at opsøge egen læge med henblik på afklaring af årsagen til symptomerne. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

ASSESSMENT AND DIAGNOSIS OF COGNITIVE DISORDERS

Dementia is characterised by a persistent impairment of the level of cognitive functioning and of the activities of daily living. The cause for dementia is in most cases neurodegenerative disorders and other disorders directly or indirectly affecting the brain. Mild cognitive impairment (MCI) is a condition in which the level of cognitive functioning is more impaired than would normally be expected for a person of that age but the diagnostic criteria for dementia are not met. Among the initial symptoms of dementia are impairment of memory, language, visuospatial processing, mental processing speed or executive functions. Neuropsychiatric symptoms such as depression, agitation or apathy may also occur.

No specific diagnostic method or test can determine whether a person has MCI or dementia. Consequently, a combination of diagnostic methods and tests are usually applied. Basic

assessment includes medical history, a brief cognitive test, blood tests and structural imaging of the brain. In case of a continued suspicion of dementia the patient is referred to assessment in an outpatient memory clinic where a selection of supplementary diagnostic methods is available, such as:

- analysis of the cerebrospinal fluid for biomarkers for Alzheimer's disease
- neuropsychological assessment
- positron emission tomography (PET) with an amyloid imaging ligand
- PET-imaging with a glucose metabolism ligand
- Dopamine transporter imaging (DaT scan)

The ICD-10 criteria for dementia introduced in the early 1990s are no longer up-to-date and in practice many clinicians in the field of dementia use more recent criteria prepared by international expert groups.

LITTERATUR

1. Taudorf L, Nørgaard A, Jørgensen K et al. Forekomst og nye tilfælde af demens fra 1996 til 2015 – et nationalt studie. DemensDagene 2018. København: Nationalt Videnscenter for Demens, 2018.
2. WHO ICD-10. Psykiske lidelser og adfærdsmæssige forstyrrelser. Klassifikation og diagnostiske kriterier. 1st ed. København: Munksgaard, 2000.
3. SUNDHEDSTYRELSEN. National klinisk retningslinje for diagnostik af mild cognitive impairment og demens. København: Sundhedsstyrelsen, 2018.
4. Rubak JM, Bro F, Dinesen O et al. Demens i almen praksis. Klinisk vejledning. København: Dansk Selskab for Almen Medicin, 2006.
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2011;7:263-9.
6. American Psychiatric Association. Diagnostiske kriterier DSM-5, Håndbog. J. Andresen, D. Gottlieb, eds. Virum: Hogrefe Psykologisk Forlag A/S, 2014.
7. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240-6.
8. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89:88-100.
9. NATIONALT VIDENSCENTER FOR DEMENS. Diagnosekriterier for demens og demensgivende sygdomme. 3rd ed. København: Nationalt Videnscenter for Demens, 2015.