

Demenssygdomme – sygdomsmekanismer, symptomer, diagnostik, forebyggelse og behandling

Temanummer: Demens

Demens dækker over et syndrom bestående af en erhvervet kognitiv svækkelse, der medfører en påvirkning af dagligdags funktioner. Den kognitive svækkelse kan spænde fra hukommelsessvækkelse, nedsat overblik, opmærksomhed, nedsat problemløsningsevner og styringsfunktioner. Den hyppigste demenssygdom er Alzheimers sygdom, hvor især hukommelsen svækkes i begyndelsen. For demenssygdommene gælder det, at sygdomsudviklingen er langsom over år, ofte forudgået af et asymptomatisk stadie, hvor de patologiske forandringer i hjernen kan være til stede i årevis uden at give anledning til symptomer. Der er udviklet diagnostiske værktøjer, der muliggør relativ præcis og tidligere diagnostik end før, men på trods af dette er der formentligt stadig en betydelig underdiagnostik. Sygdommene er forbundet med betydeligt tab af livskvalitet, som dog til dels kan afhjælpes med den rette behandling og pleje. Der findes medicinsk behandling til Alzheimers sygdom og visse andre demenssygdomme, men en lige så vigtig del af behandlingen er information om sygdommen, støtte og pleje til patienten og pårørende. Der er aktuelt godkendt ny behandling for Alzheimers sygdom i visse dele af verden, der kan ændre den underliggende sygdomsbiologi og forhale sygdomsudviklingen. Derudover pågår der forskning i udvikling af nye diagnosemetoder, forebyggelse og behandlinger.

Introduktion

Demens er et samlebegreb (syndrom), der dækker over en erhvervet svækkelse af kognitive funktioner, som medfører en nedsat evne til at udføre dagligdags funktioner. Kognitive funktioner omfatter hukommelse, opmærksomhed, sprogfunktion, regneevne, analyse af visuelle indtryk, styringsfunktioner og andre hjernefunktioner. Dagligdags funktioner dækker over aktiviteter såsom madlavning, overholde aftaler, bruge IT, anvende husholdningsredskaber som vaskemaskine, handle ind og personlig hygiejne. En svækket evne til at udføre disse gør, at mennesker med demens vil have brug for hjælp fra andre i dagligdagen (1).

Selvom mange sygdomme kan give anledning til symptomer forenelig med demens, reserveres begrebet primært til den gruppe af sygdomme, der kaldes demenssygdomme, hvoraf Alzheimers sygdom er den hyppigste (50-60 % af alle demenstilfælde) efterfulgt af vaskulær demens, Lewy body demens/demens ved Parkinsons sygdom og pandelapsdemens (frontotemporal demens). Præcise tal eksisterer dog ikke for forekomsten af de enkelte demens-



**KRISTIAN STEEN
FREDERIKSEN**

Nationalt Videnscenter for
Demens,
Afdeling for Hjerne og
nervesygdomme,
Rigshospitalet,
Kristian.Steen.
Frederiksen@regionh.dk

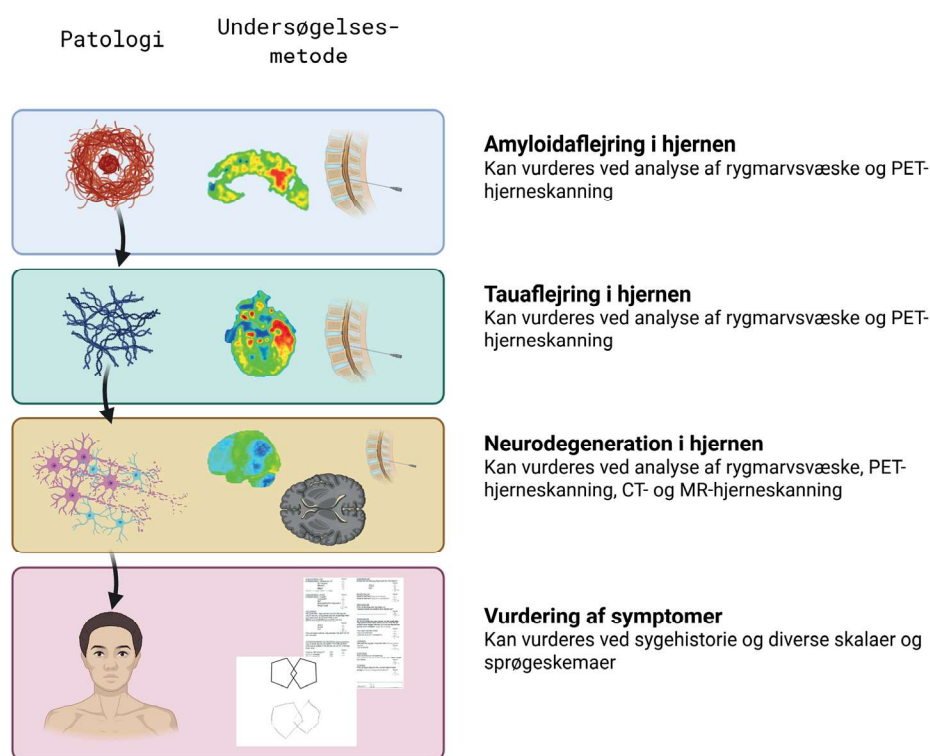
sygdomme. Derudover findes en række meget sjældne demenssygdomme. I denne artikel gives der en gennemgang af de forandringer, der ses i hjernen ved demenssygdomme, symptomer og forløb, behandling og forebyggelse og til sidst en gennemgang af den seneste forskning.

Sygdomsmekanismer ved demenssygdomme

Der er sket betydelige landvindinger over de seneste 20-30 år i forståelsen af sygdomsmekanismer, og der er udviklet redskaber, der gør det muligt at forske i disse. Der er ikke desto mindre stadig betydelige mangler i forståelsen af sygdommene (2).

Generelt set har sygdommene et relativt langt forløb over adskillige år (se figur 1).

Figur 1: Amyloidkaskade-hypotesen og undersøgelsesmetoder



Figuren viser amyloidkaskaden. Først aflejres amyloidproteinet (op til 30 før symptomdebut), herefter tauaflejringer, neurodegeneration og symptomer. Figuren viser endvidere undersøgelsesmetoder, der kan anvendes til at påvise forandringerne (patologien) mhp. at diagnosticere Alzheimers sygdom.

Lavet i Biorender.com

For visse sygdomme (f.eks. Alzheimers sygdom og Lewy body demens) vides det, og for de fleste andre demenssygdomme formodes det, at der er et langt forløb (muligvis op til 20 år), hvor patienter enten ikke har symptomer eller har meget milde symptomer, men hvor der kan måles begyndende forandrin-

ger i hjernen. Det drejer sig specifikt om aflejringer af proteiner, der menes at være skadelige eller muligvis igangsætter en skadelig proces i hjernen. Dette vil via endnu ikke kendte mekanismer medføre, at nervecellerne i hjernen destrueres (denne proces kaldes neurodegeneration) og symptomer på demens opstår (1,2). Da et fællestræk ved demenssygdommene er neurodegenerationen, omtales sygdommene også ofte som neurodegenerative demenssygdomme (3,4).

Alzheimers sygdom

Ved Alzheimers sygdom aflejres proteinerne beta-amyloid og tau, hvorefter celledød indtræffer (5) (se figur 2). Ved hjælp af forskellige metoder kan både proteinerne og celledøden "måles" (5), og dette kan bruges til at stille diagnosen med (9), og en ny behandling virker ved at fjerne beta-amyloid (10) (11,12). Der er også andre sygdomsprocesser involveret ved Alzheimers sygdom, hvoraf eksempelvis en fejlbehæftet aktivering af immunforsvaret kan spille en vigtig rolle (13).

Det har endnu ikke været muligt at forklare, hvorfor Alzheimers sygdom opstår hos visse mennesker. I sjældne tilfælde kan det være arveligt, hvor en person arver en fejl i arvemassen og med meget stor sandsynlighed (tæt på 100 %) vil udvikle Alzheimers sygdom (15). Ved langt de fleste patienter vil det dog dreje sig om "sporadisk" Alzheimers sygdom, hvor en kombination af genetiske (f.eks. genet APOE (16)) og miljøfaktorer (målt ved f.eks. lav uddannelsesniveau, kvindeligt køn, rygning og fysisk inaktivitet (17)), medvirker til, at sygdommen opstår.

Andre demenssygdomme

Ved Lewy body demens aflejres proteinet alpha-synuclein, der også ses ved Parkinsons sygdom (18). Ved pandelapsdemens kan det være flere forskellige proteiner, der aflejres (20). Ved vaskulær demens ses en anden sygdomsmekanisme, hvor det er forskellige sygdomme i hjernens blodkar, der giver demenstilstanden. Det kan dreje sig om mere kroniske forandringer forårsaget af forhøjet blodtryk, type 2 diabetes, rygning osv., der kan give f.eks. åreforkalkning (21).

Symptomer ved demens

De fleste demenssygdomme er karakteriseret ved en snigende symptomdebut og langsom symptomudvikling over adskillige år. Sygdomsforløb fra de første diskrete kognitive symptomer til død vil variere betydeligt fra patient til patient fra få år op til 20-25 år, og mange patienter lever mange år med symptomer (22) (se tabel 1 og figur 2). I begyndelsen vil symptomerne ofte være så diskrete, at patienten såvel som personer omkring patienten ikke vil bemærke dem. Der er derfor også ofte en betydelig forsinkelse fra, at symptomer opstår, til patienten diagnosticeres med en demenssygdom. I et norsk

studie med patienter under 65 år ved debut gik der gennemsnitligt 5,5 år fra de første symptomer til diagnose (23). Der var både en betydelig forsinkelse, fordi patienten ikke opsøger læge, men også fordi man ikke undersøges for demens eller sendes videre til udredning i hospitalsregi (i primær- såvel som i sekundærsektoren). Udover de meget milde symptomer, der let overses, er der andre faktorer, der kan bidrage til forsinkelsen. Af patientrelaterede faktorer kan nævnes frygt for diagnosen og for stigmatisering, der kan følges med en diagnose og manglende viden om sygdommen. For faktorer relateret til sundhedspersonalet kan patienten mødes af personale, der ikke mener, at det er nødvendigt at undersøge for demenssygdomme i det hele taget, manglende viden om symptomer og udredning samt manglende erkendelse af demenssygdomme som årsag til symptomer.

Tabel 1: Oversigt over symptomer ved de hyppigste demenssygdomme

Sygdom	Symptomer
Alzheimers sygdom	I begyndelsen påvirkning af indlæring og hukommelse. Nye begivenheder lagres ikke, og patienten vil glemme aftaler, eller hvad der tidligere er blevet sagt. Stiller de samme spørgsmål. Irritabilitet, angst og depressive symptomer. Som sygdomme progrediere kan der komme påvirkning af sprog, rum-retningsfunktioner, overblik, orienterings-evne, manglende viden om, hvad dato/år det er. Der kan tilkomme mere udtalte adfærdsforstyrrelser som vrangforestillinger, aggressivitet eller agitation
Lewy body demens/ Parkinsons sygdom	Kognitivt vil symptom billedet være præget af nedsat opmærksomhed, langsommelig tænkning. Hukommelsen ofte relativt bevaret. Der er mange non-kognitive symptomer, f.eks motoriske symptomer med stive muskler, rystelser, langsommelige bevægelser. Der er ofte søvnforstyrrelser, især såkaldt REM-søvnforstyrrelser, som medfører, at patienten kan have en meget urolig søvn og være i fare for at komme til skade (f.eks ved fald ud af sengen), svimmelhed, forstoppelse og bydende vandladningstrang (grundet påvirkning af den del af nervesystemet, der regulerer disse funktioner).
Vaskulær demens	Mere broget sygdomsbillede, da læsionerne kan sidde forskellige steder i hjernen. Dog ofte en profil med nedsat mental fleksibilitet, langsommelighed, påvirkede styringsfunktioner. Kan være ledsaget af lammelse.
Frontotemporal demens	<u>Adfærdsmæssig variant:</u> Præget af tidlige og meget markante adfærdsforstyrrelser, f.eks i form af apati, ekstremt nedsat initiativ, upassende adfærd (f.eks seksualiserende), manglende forståelse for sociale spilleregler, manglende impuls kontrol, manglende empati. Kognitivt ses der også betydelige udfald i form af svigtende styringsfunktioner, nedsat mental fleksibilitet, vurderingsevne, tendens til at forstå udsagn bogstaveligt. <u>Sproglige varianter:</u> Udpræget (og ofte langt hen i sygdomsforløbet) isoleret påvirkning af sprogfunktionerne. Med tiden dog også påvirkning af andre kognitive funktioner

Den tidligste symptomatiske fase i sygdommen, vil typisk være karakteriseret af en så let kognitive svækkelse, at den ikke opfylder kriterierne for demens (da der ikke er påvirkning af dagligdags funktioner). Denne fase af sygdommen betegnes let kognitiv svækkelse (24). Efterhånden vil patienten udvikle sig til demensstadiet, der opdeles i 3 stadier (Se figur 1) (baseret på WHO's kriterier (26)):

Let demens: Karakteriseret af lettere symptomer, men med begyndende besvær med dagligdags funktioner. Patienten vil typisk kunne bo alene og fungere med minimal støtte og hjælp. Symptomerne kan være enkelte forglemmelser, håndtering af IT bliver sværere, men kan varetages, problemer med at følge opskrifter, lettere orienteringsvanskeligheder, øget brug af kalendere

Moderat demens: Omfattende kognitive svigt, der nødvendiggør betydelig hjælp i hverdagen i form af støtte fra pårørende eller plejepersonale. Tendens til at glemme hurtigt (så patienten vil spørge om det samme igen og igen), svært ved at lave mad og handle ind, skal have hjælp til at huske aftaler og at tage medicin. Betydelige orienteringsvanskeligheder og problemer med at finde rundt.

Svær demens: Afhængig af hjælp døgnet rundt og vil næsten altid have behov for at bo i en plejebolig. Har brug for hjælp til personlig pleje, komme i tøj osv.

Skelnen mellem de forskellige demensstadier kan i praksis være svært. Der kan ikke opsættes klare, objektive milepæle for overgangen fra det ene til det næste stadie, og derfor vil vurderingen af sygdomsstadiet være behæftet med en vis usikkerhed.

Udover den kognitive svækkelse og tab af evnen til at udføre dagligdags funktioner vil der være en række andre symptomer, der ofte ses ved demenssygdomme. Alle patienter med en demenssygdom vil f.eks. udvikle ændringer i adfærd og personlighed og i mange tilfælde også psykiske symptomer (27). Forskellige begreber er blevet brugt igennem tiden såsom Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) og udfordrende adfærd. Disse samlebegreber dækker over adfærd, der kan spænde over irritabilitet, nedsat initiativ og apati, manglende interesse, nedsat empati, vrede, aggressiv adfærd, urolig adfærd, angst, vrangforestillinger og hallucinationer (28). Decideret depression og angst er også en hyppig komplicerende faktor i et demensforløb. Disse, samt førnævnte symptomer kan både være smertefulde for patienterne, men medfører også ofte pårørendebelastning, og er en hyppig medvirkende årsag til, at patienter med demens flytter i en plejebolig (29). Et andet hyppigt symptom, der også medfører betydelig pårørendebelastning, er nedsat sygdomserkendelse (30). Mange patienter vil have nedsat erkendelse af demenssymptomerne, men også for symptomer på andre sygdomme. Dette bunder formentligt i en påvirkning af de kognitive processer (herunder hukommelse), der er nødvendige for at have indsigt i egen tilstand og symptomer, men kan også i et vist omfang være en psykologisk mekanisme, hvor patienten som en forsvarsmekanisme benægter eller underdriver betydelig

ningen og omfanget af symptomerne. Den nedsatte indsigt kan vanskeliggøre behandlings- og plejemæssige indsatser, da patienten vil være ude af stand til at erkende behovet herfor. Derudover kan det også medføre, at patienten ikke rapporterer symptomer som smerter, depressive symptomer, bivirkninger til medicin eller andre alvorlige symptomer til deres læge eller andet relevant sundhedspersonale. Tab af habilitet og autonomi er andre, alvorlige konsekvenser af sygdommene.

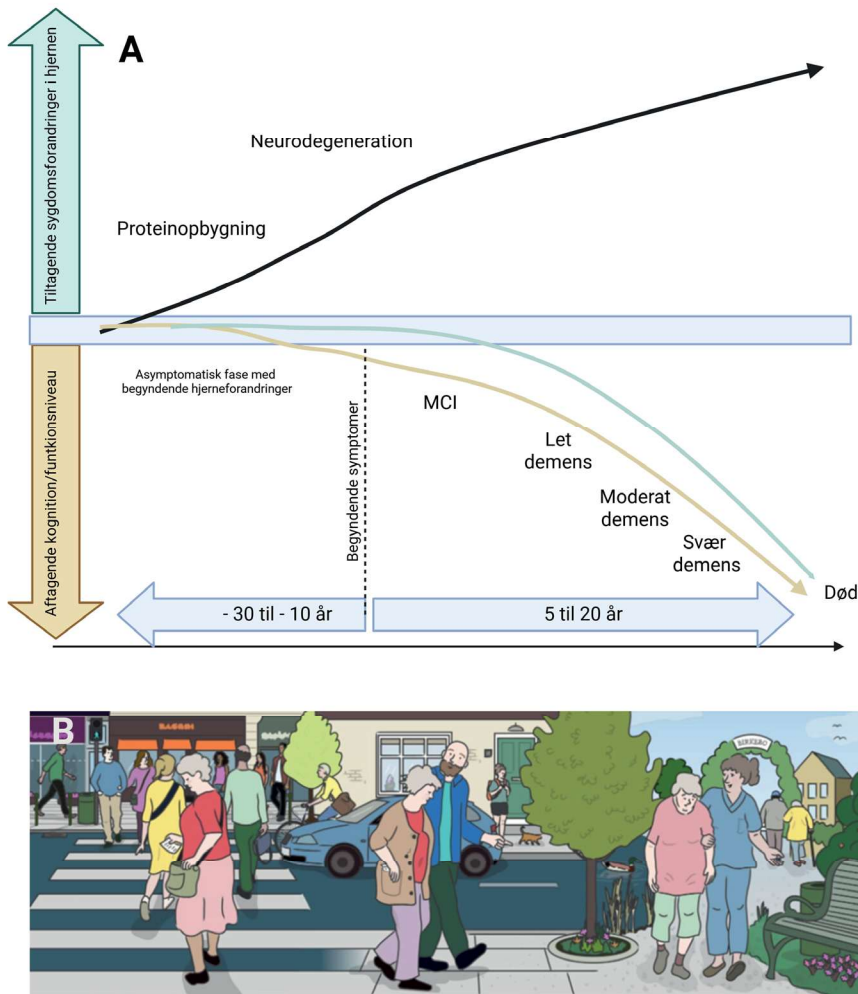
Udredning og diagnostik af demenssygdomme

De fleste henvendelser fra patienter med klager over kognitiv svækkelse vil ske til egen læge, men henvisninger til udredningsenheder kan også komme fra privatpraktiserende speciallæger eller andre hospitalsafdelinger. Selvom det sker, at patienter henvender sig på eget initiativ til egen læge med demenssymptomer, er det reglen snarere end undtagelsen, at det sker på opfordring fra en pårørende. Ved den praktiserende læge vil formålet med undersøgelsen være først at fastslå, om der foreligger en kognitiv svækkelse, og herefter at identificere/udelukke andre årsager til den kognitive svækkelse end en demenssygdom. Det kan være depression, alkoholmisbrug, sværere medicinske tilstande og mangeltilstande (f.eks B12-vitamin) (se figur 1 og figur 3).

Med henblik på at fastslå eventuel kognitiv svækkelse, findes der forskellige korte kognitive screeningstests, hvoraf tre anvendes i almen praksis. Det drejer sig om Mini Mental State Examination (MMSE) (31), Basic Assessment of Impaired Cognition (BASIC) (32) og urskivetesten (33). Disse tager typisk fra 5 til 15 minutter at administrere. Disse vil sammen med oplysninger fra patienten og en pårørende være afgørende for at opspore patienter med kognitiv svækkelse. Hvis den initiale udredning i primærsektoren vækker mistanke om en demenssygdom, henvises patienten til udredning i hospitalsregi.

Udredningen i de hospitalsbaserede udredningsenheder tager i højere grad sigte på at afklare, om der foreligger en demenssygdom. Langtfra alle henviste vil dog vise sig at have en demenssygdom. Udredningen vil tage udgangspunkt i at afklare sygehistorien via information fra patienten og pårørende, der kender patienten og dennes hverdag. Forskellige skalaer, herunder kognitive screeningstests og skalaer til måling af dagligdags funktionsniveau anvendes hyppigt. Lægen vil udføre en fysisk og neurologisk undersøgelse. Derudover vil der udføres en eller flere hjerneskanninger (for at se efter ændringer i hjernens struktur eller funktion), rygmarvsvæskeundersøgelse (til måling af beta-amyloid og tau) og evt. andre supplerende undersøgelser.

Figur 2: Sygdomsmodel for demenssygdomme



Panel A viser en generel sygdomsmodel for demenssygdomme. Et langt asymptomatisk forløb med proteinophobning, hvorefter neurodegeneration følger, og det symptomatiske fase af sygdommen begynder. Sort streg indikerer sygdomsforandringer, der begynder mange år før symptomdebut. Gul streg indikerer ændring i kognitive funktioner og blå streg ændring i funktionsniveauet.

Panel B illustrerer de 3 stadier i demens (fra venstre mod højre) fra let over moderat til svær demens. Illustrationen er fra ABC Demens, en serie af e-læringsprogrammer til sundhedspersonale om demens. Udviklet af Nationalt Videnscenter for Demens.

Lavet i Biorender.com

Organisering af udredningsindsatsen i Danmark

Baseret på tal, der indikerer et betragteligt lavere antal patienter registreret med en demensdiagnose end det forventede antal (baseret på overførsel af internationale prævalenstal til Danmark), er der en formodet underdiagnosticering af demens, som medfører, at patienter aldrig diagnosticeres og heller ikke modtager den rette behandling og pleje.

I 2016 blev National Handleplan for Demens lanceret (41), der blandt andet udstak retningslinier og mål for demensudredningen. Udredningen skulle gå fra at varetages i mindre enheder til at foregå i større, centraliserede enheder

med en tværfaglig bemanning (speciallæger i neurologi, geriatri og psykiatri, psykologer og sygeplejersker) med nem adgang til ovennævnte undersøgelser.

De fleste enheder er forankret i neurologien, men kan også være forankret indenfor psykiatrien eller geriatrien. Centraliseringen er lykkedes med varierende grad på tværs af regionerne. Det er således f.eks. i Region Nordjylland lykkedes at samle udredningen i en udredningsenhed der dækker hele regionen, mens man i Region Midtjylland har 12 udredningsenheder (opgjort som antal udredningsenheder, der har indrapporteret til kvalitetsdatabasen for demens (DANDEM) i 2023 (42)).

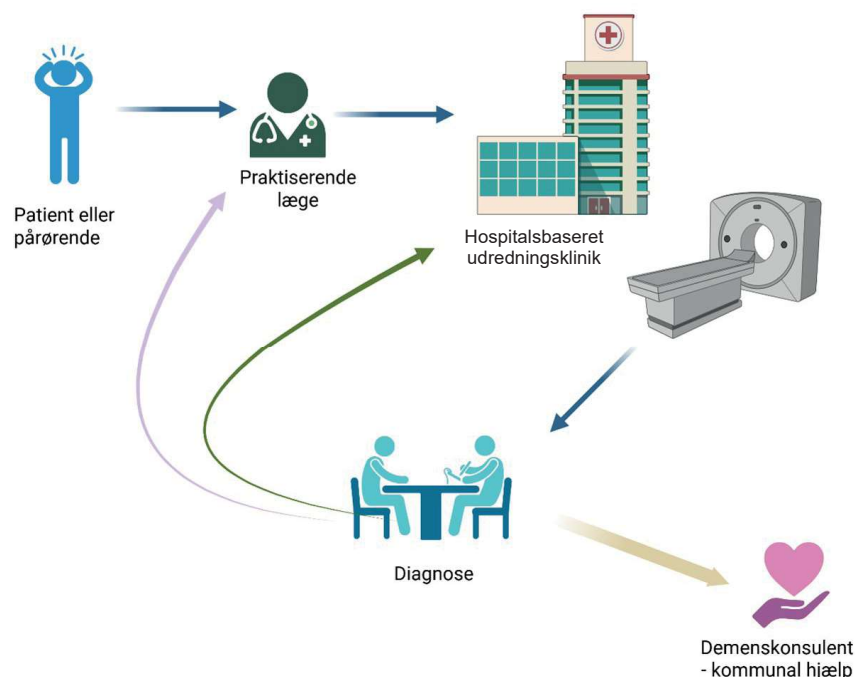
I 2022 (seneste år fra hvilket der foreligger tal for et helt kalenderår) viste tal fra DANDEM, at 9021 patienter blev set med henblik på udredning i udredningsklinikker i Danmark. Af disse havde 9 % ingen kognitiv svækkelse, mens omkring 50 % havde let kognitiv svækkelse eller let demens. Endvidere var Alzheimers sygdom den hyppigste diagnose (45 %) efterfulgt af vaskulær demens (13 %) (43).

Behandling af demenssygdomme

Aktuelt findes der ingen kurativ behandling til demenssygdomme, men for alle demenssygdomme gælder det, at det er muligt at yde målrettet behandling, støtte og pleje. Behandlingen tager sigte mod at stabilisere den kognitive svækkelse (dvs. forhale udviklingen mest muligt), forbedre funktionsniveauet og forebygge adfærdsforstyrrelser med henblik på bedst mulig livskvalitet. Der findes specifik anti-demens medicin, som kan anvendes ved Alzheimers sygdom, Lewy body demens og demens ved Parkinsons sygdom (44-46). For alle demenssygdomme vil behandling dog også omfatte støtte og pleje samt behandling af komplicerende tilstande (f.eks. depression, psykotiske symptomer, epilepsi og påvirket motorik) og risikofaktorer for progression (f.eks. forhøjet blodtryk og inaktivitet). Hvad angår behov og type af pleje og støtte, vil dette i høj grad variere, afhængigt af sygdomsstadiet og den specifikke demenssygdom. I de tidlige stadier vil der i højere grad være behov for viden om sygdommen og mestringsstrategier, hvorved man kan lære at tilrettelægge hverdagen under hensyntagen til de funktionstab, som demenssygdommen medfører. Dette samles til tider under begrebet ”den demensvenlige hverdag” (47). Der er desuden evidens for, at interventioner som kognitiv stimulationsterapi (typisk i grupper faciliteret af en terapeut, hvor mennesker med demens mødes om en aktivitet, diskuterer aktualiteter etc.) (48) og fysisk aktivitet kan mindske symptomer (49). I de senere stadier vil de støttende tiltag bevæge sig mod pleje og praktisk hjælp i hverdagen, f.eks. hjemmehjælp eller at flytte i en plejebolig. I moderate og svære stadier er der en risiko for, at helt basale behov, såsom tilstrækkelig indtag af mad og drikke og tilstrækkelig hygiejne, ikke dækkes, eller at patientens sikkerhed kommer i fare, f.eks. ved uforvarende at komme til at glemme et tændt stearinlys eller kogeplade, spise fordærvet mad eller forlade hjemmet i for lidt tøj eller tage for meget eller for lidt medicin. I

langt de fleste kommuner findes der nu demenskoordinatorer (særligt uddannet personale, ofte med en sundhedsfaglig baggrund, der er vidende om demenssygdomme og kender til den enkelte kommunes tilbud til borgere med demens), der blandt andet agerer bindeled mellem patienter med demens og kommunen, ofte i samarbejde med udredningsenhederne eller patientens egen læge.

Figur 3: Patientforløb



Figuren viser et typisk patientforløb, hvor patienten henvender sig til den praktiserende læge. Herefter kan der ske henvisning til en hospitalsbaseret udredningsenhed og yderligere undersøgelser, hvorefter patient og pårørende informeres om diagnose. Der gives information om sygdom, behandling (hvis relevant), arvelighed (i den forbindelse evt. genetisk rådgivning og undersøgelse af arveanlæg), og der sendes besked til det kommunale system (demenskonsulent og/eller visitation). Der informeres om støtte- og plejeindsatser. Mange patienter tilbagehenvises herefter til den praktiserende læge. Opfølgning vil variere på tværs af landet og diagnose.

Lavet i Biorender.com

Medicinsk behandling

Af anti-demensmedicin findes der aktuelt lægemidlet memantin (45), der er godkendt til behandling af Alzheimers sygdom i det moderate og svære stadium, og acetylkolinesterasehæmmere, der er godkendt til Alzheimers sygdom, Lewy body demens og demens ved Parkinsons sygdom i let til moderat stadium (44-46). Begge præparater har været på markedet i mere end 20 år og er såkaldt symptomatisk behandling. Effekten af begge behandlinger er nogenlunde ens, idet der kan ses en stabilisering eller forhaling af udviklingen i symptomerne. Bivirkninger er ofte milde, forbigående og ofte ikke alvorlige.

Igennem mange år har en meget høj andel (omkring 20 %) af demenspopulationen i plejeboliger været behandlet med antipsykotika (52). Antipsykotika

er en gruppe lægemidler oprindeligt udviklet til behandling af psykotiske lidelser som skizofreni og bioplar sindslidelse, men som har vundet indpas til behandling af BPSD. Dette på trods af at der i snart 20 år har været klar evidens for en betragtelig oversygelighed (morbiditet) og overdødelighed (mortalitet) hos ældre med demens behandlet med antipsykotika (53) og en begrænset evidens for en effekt (54). Et dansk studie fra 2016 viste endvidere, at der var stor geografisk variation på tværs af kommuner i brugen af antipsykotika i denne patientpopulation, hvilket indikerede en varierende praksis (55). Både i Den Nationale Handlingsplan for Demens fra 2016 (41) og via andre tiltag har der fra de danske sundhedsmyndigheder og fra politisk hold været fokus på at nedbringe brugen af antipsykotika uden held (41).

Forebyggelse af demens

Den øgede fokus på forebyggelse af sygdomme, har også gjort sig gældende på demensområdet. Flere forskellige tiltag har bidraget til dette. I 2021 udkom en stor, international rapport, der kortlagde risikofaktorer og forebyggelsespotentialer ved demens (17), som senere er blevet overført til danske forhold (56). Sideløbende hermed er begrebet ”hjernesundhed” blevet lanceret, der fordrer en holistisk tilgang til primær forebyggelse af hjernesygdomme (57). Dette har i høj grad haft sit afsæt indenfor demensforskningsområdet med grundlæggelse af ”hjernesundhedsklinikker” i forbindelse med hukommelsesklinikker. Disse klinikker skal generere forskningsresultater, f.eks. for forebyggende tiltag, der kan overføres til hele befolkningen (58). Det har dog indtil videre været svært at demonstrere effekter af forebyggende tiltag i forhold til demens, og effekterne har vist sig meget små. Et eksempel er FINGER-studiet, hvor deltagere blev behandlet med en kombination af gode råd om kost, motion, sociale aktiviteter, mentalt stimulerende aktiviteter og behandling af hjerte-karsygdomsrisikofaktorer (f.eks. forhøjet blodtryk), som viste en lille og begrænset effekt i forhold til at forhindre kognitiv svækkelse (62). Den manglende eller lille effekt er ikke nødvendigvis, fordi behandlingerne ikke er effektive, men kan skyldes, at den langsomme sygdomsudvikling af demenssygdomme koblet med upræcise redskaber til måling af effekter kan gøre det svært at demonstrere en effekt på risikoen for kognitiv svækkelse (63). Ikke desto mindre er der over de sidste 10-20 år observeret et fald i incidensen af demens (64). Det er blevet foreslået, at dette kunne skyldes, at de fremskridt, der er sket i forhold til en overordnet sundere levevis (f.eks. fald i rygere) og forbedrede behandlingsmuligheder for blandt andet type 2 diabetes og hjerte-karsygdomme, har medført den utilsigtede, men meget ønskelige effekt, at en del demenstilfælde er blevet forebygget (65). Den generelle aldring af befolkningen vil dog medføre, at det samlede antal af mennesker med demens (prævalens) vil stige.

Aktuelle forskningsområder

Der er stadig et betydeligt behov for forskning indenfor demensområdet, såsom i sygdomsmekanismer, diagnostiske redskaber og ny behandling. I det nedenstående vil de forskningsområder, der de seneste år har været i fokus, blive gennemgået.

Blodbaserede biomarkører

På trods af de senere års fremskridt indenfor biomarkører er der stadig betydelige mangler, før tidlig og præcis diagnostik på tværs af demenssygdomme, er mulig. Måling af biomarkører i blodet for Alzheimers sygdom (beta-amyloid og tau), der ellers aktuelt kun er muligt at gøre i rygmarvsvæsken eller ved hjerneskaninger, er et vigtigt indsatsområde (66). Både rygmarvsvæskeundersøgelse og hjerneskaninger er i varierende grad invasive og kan være byrdefulde for patienten, hvilket blodbaserede biomarkører kan afhjælpe.

Måling af andre proteiner

For andre demenssygdomme er det endnu ikke muligt at måle de relevant proteiner. Udvikling af denne kapacitet vil som for Alzheimers sygdom betyde en mere præcis diagnose, der kan stilles tidligere. Aktuelt er det i forskningsmæssige sammenhæng nu muligt at måle alpha-synuclein, som er det protein, der aflejres ved Lewy body demens (19).

Nye behandlinger

Det er mere end 20 år siden, at ny behandling til en demenssygdom kom på markedet i Danmark. På globalt plan er der dog indenfor de sidste par år blevet introduceret nye behandlinger, specifikt såkaldte antistoffer mod beta-amyloid. Selvom denne type behandling har vist sig at kunne reducere mængden af beta-amyloid i hjernen hos patienter med Alzheimers sygdom (67), ses der ikke en fuldstændig opbremsning i symptomudviklingen, men en betydelig forhaling af udviklingen (11,12). Dette ses både ved en effekt på den kognitive svækkelse, funktionsniveau, pårørende belastning og livskvalitet (11,12). Behandlingen har som bivirkning en øget risiko for små blødninger og lokaliseret hævelse i hjernen (68). Disse forandringer er dog ofte asymptomatiske, men kan i mindre hyppige tilfælde give symptomer og er også blevet forbundet med dødsfald hos patienter (11,12). Aktuelt er et lægemiddel (lecanemab) godkendt i EU. Der afventes i skrivende stund afgørelse fra Medicinrådet i Danmark, om behandlingen skal tilbydes danske patienter via det offentlige sundhedsvæsen.

Konklusion

Demenssygdomme er alvorlige, dødelige hjernesygdomme, for hvilke der aktuelt ikke findes helbredende behandling. Der er over de sidste årtier sket betragtelige fremskridt i forståelsen af demenssygdomme, så man kan diagnosti-

cere sygdommene tidligere og med større præcision. Ny behandling er blevet godkendt i visse dele af verden, men endnu ikke i Danmark. Der er behov for yderligere udvikling af nye behandlinger på tværs af demenssygdomme samt bedre og mindre ressourcetunge udredningsværktøjer.

Referencer

- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C.E. et al. Alzheimer's disease. *Lancet* [Internet]. 2021 Apr;397(10284):1577–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620322054>
- Management of Patients with Dementia The Role of the Physician. Springer Nature, Switzerland, 2021. Editors: Kristian Steen Frederiksen & Gunhild Waldemar.
- Bateman, R.J., Xiong, C., Benzinger, T.L.S., Fagan, A.M., Goate, A., Fox, N.C. et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):795–804.
- Møllergaard, C., Waldemar, G., Vogel, A., Frederiksen, K.S. Characterising the prodromal phase in dementia with Lewy bodies. *Park Relat Disord* [Internet]. 2023;107(December 2022):105279. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105279>
- Hardy, J.A., Higgins, G.A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* [Internet]. 1992 Apr 10;256(5054):184–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1566067>
- Yang, H.D., Kim, D.H., Lee, S.B., Young, L.D. History of Alzheimer's Disease. *Dement Neurocognitive Disord*. 2016;15(4):115.
- Glenner, G.G., Wong, C.W. Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1984 May;120(3):885–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X84801904>
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Quinlan, M., Tung, Y.C., Zaidi, M.S., Wisniewski, H.M. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem* [Internet]. 1986 May 5;261(13):6084–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3084478>
- Jack, C.R., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Shaw, L.M., Aisen, P.S., Weiner, M.W. et al. Hypothetical Pathological Cascade in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):1–20.
- Cummings, J., Zhou, Y., Lee, G., Zhong, K., Fonseca, J., Cheng, F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. 2023;9(2).
- Van Dyck, C.H., Swanson, C.J., Aisen, P., Bateman, R.J., Chen, C., Gee, M. et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Jan 5;388(1):9–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36449413>
- Sims, J.R., Zimmer, J.A., Evans, C.D., Lu, M., Ardayfio, P., Sparks, J.D. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;330(6):512–27.
- Heneka, M.T., van der Flier, W.M., Jessen, F., Hoozemans, J., Thal, D.R., Boche, D. et al. Neuroinflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2024 Dec 9; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-024-01104-7>
- Karran, E., Mercken, M., Strooper, De, B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2011 Sep 19;10(9):698–712. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrd3505>
- Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M. et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: Prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):664–70.
- Huynh, T.-P. V., Davis, A.A., Ulrich, J.D., Holtzman, D.M. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: The influence of apolipoprotein E on amyloid- β and other amyloidogenic proteins. *J Lipid Res*. 2017;58(5):824–36.
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S.G., Huntley, J., Ames, D. et al. The Lancet Commission Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* [Internet]. 2017;390(17):2673–734. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
- Borghammer P. The α -Synuclein Origin and Connectome Model (SOC Model) of Parkinson's Disease: Explaining Motor Asymmetry, Non-Motor Phenotypes, and Cognitive Decline. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(2):455–74.
- Bellomo, G., De Luca, C.M.G., Paoletti, F.P., Gaetani, L., Moda, F., Parnetti, L. α -Synuclein Seed Amplification Assays for Diagnosing Synucleinopathies: The Way Forward. *Neurology*. 2022;99(5):195–205.
- MacKenzie, I.R.A., Munoz, D.G., Kusaka, H., Yokota, O., Ishihara, K., Roeber, S. et al. Distinct pathological subtypes of FTL-D-FUS. *Acta Neuropathol*. 2011;121(2):207–18.
- Frederiksen KS. Vaskulær demens. *Ugeskr Laeger*. 2017;179(6):516–21.

22. Barnes, J., Bartlett, J.W., Wolk, D.A., van der Flier, W.M., Frost, C. Disease Course Varies According to Age and Symptom Length in Alzheimer's Disease. Kumfor F, editor. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2018 Jun 19;64(2):631–42. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/JAD-170841>
23. Kvello-Alme, M., Bråthen, G., White, L.R., Sando, S.B. Time to diagnosis in young onset alzheimer's disease: A population-based study from central Norway. *J Alzheimer's Dis*. 2021;82(3):965–74.
24. Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V. et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58(12):1985–92.
25. Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.O. 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(3):240–6.
26. <https://icd.who.int/browse10/2019/en>.
27. Kwon, C.Y., Lee, B. Prevalence of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Community-Dwelling Dementia Patients: A Systematic Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 Oct 21;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.741059/full>
28. Van Der Linde, R.M., Denning, T., Matthews, F.E., Brayne, C. Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(6):562–8.
29. Toot, S., Swinson, T., Devine, M., Challis, D., Orrell, M. Causes of nursing home placement for older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2017 Feb;29(2):195–208. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104161022400958X>
30. Feast, A., Moniz-Cook, E., Stoner, C., Charlesworth, G., Orrell, M. A systematic review of the relationship between behavioral and psychological symptoms (BPSD) and caregiver well-being. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2016 Nov;28(11):1761–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1041610224009359>
31. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. "Mini-mental state." *J Psychiatr Res* [Internet]. 1975 Nov;12(3):189–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022395675900266>
32. Jørgensen, K., Nielsen, T.R., Nielsen, A., Waldorff, F.B., Høgh, P., Jakobsen, S. et al. Brief Assessment of Impaired Cognition (BASIC)—Validation of a new dementia case-finding instrument integrating cognitive assessment with patient and informant report. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2019 Nov 19;34(11):1724–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.5188>
33. Pinto, E., Peters, R. Literature Review of the Clock Drawing Test as a Tool for Cognitive Screening. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2009;27(3):201–13. Available from: <https://karger.com/DEM/article/doi/10.1159/000203344>
34. Jørgensen, K., Kristensen, M.K., Waldemar, G., Vogel, A. The six-item Clock Drawing Test – reliability and validity in mild Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychol Cogn* [Internet]. 2015 May 4;22(3):301–11. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13825585.2014.932325>
35. Jørgensen, K., Nielsen, T.R., Nielsen, A., Waldorff, F.B., Waldemar, G. Validation of the Brief Assessment of Impaired Cognition and the Brief Assessment of Impaired Cognition Questionnaire for identification of mild cognitive impairment in a memory clinic setting. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2020 Aug 26;35(8):907–15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.5312>
36. Mitchell, A.J. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2009 Jan;43(4):411–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002239560800112X>
37. Frederiksen, K.S., Hasselbalch, S., Waldemar, G. Undersøgelse af spinalvæske ved udredning for kognitiv svækkelse og demens. *Ugeskr Læger*. 2020;(182):1–8.
38. Villemagne, V.L., Mulligan, R.S., Pejoska, S., Ong, K., Jones, G., O'Keefe, G. et al. Comparison of 11C-PiB and 18F-florbetaben for Aβ imaging in ageing and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(6):983–9.
39. Villemagne, V.L., Doré, V., Burnham, S.C., Masters, C.L., Rowe, C.C. Imaging tau and amyloid-? proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2018;14(4):225–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2018.9>
40. Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Shannon, B.J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A.F. et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*. 2005;25(34):7709–17.
41. Livet med demens – styrket kvalitet i indsatsen © Sundhedsstyrelsen, 2016. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse. Sundhedsstyrelsen Islands Brygge 67 2300 København S www.sst.dk Sprog: Dansk Version: 1,0 Versionsdato: 27.06.2016 Form.
42. <https://www.sundk.dk/media/u4aziewv/d4f98b0547794c95984ad762ab345950.pdf>.
43. <https://www.sundk.dk/media/41iop50g/1d32abd0cd954c8d9a80a820c87da521.pdf>.
44. Di Santo, S.G., Prinelli, F., Adorni, F., Caltagirone, C., Musicco, M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2013;35(2):349–61.
45. Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C., Baldwin, A., Barber, R. et al. Donepezil and Memantine

- for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2012;366(10):893–903.
46. Wild, R., Pettit, T., Burns, A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2003;2003(3):CD003672. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917981>
47. Lin, S.Y., Lewis, F.M. Dementia Friendly, Dementia Capable, and Dementia Positive: Concepts to Prepare for the Future. *Gerontologist* [Internet]. 2015 Apr;55(2):237–44. Available from: <https://academic.oup.com/gerontologist/article/656112/Dementia>
48. Aguirre, E., Woods, R.T., Spector, A., Orrell, M. Cognitive stimulation for dementia: A systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2013;12(1):253–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2012.07.001>
49. Hoffmann, K., Sobol, N.A., Frederiksen, K.S., Beyer, N., Vogel, A., Vestergaard, K. et al. Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *J Alzheimer's Dis*. 2016;50(2):443–53.
50. Johnson, J., Kotermanski, S. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2006 Feb;6(1):61–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489205001876>
51. Frederiksen, K.S., Cooper, C., Frisoni, G.B., Frölich, L., Georges, J., Kramberger, M.G. et al. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *Eur J Neurol*. 2020;27(10):1805–20.
52. Nørgaard, A., Jensen-Dahm, C., Gasse, C., Hansen, E.S., Waldemar G. Psychotropic Polypharmacy in Patients with Dementia: Prevalence and Predictors. *J Alzheimer's Dis*. 2017;56(2):707–16.
53. Kales, H.C., Valenstein, M., Kim, H.M., McCarthy, J.F., Ganoczy, D., Cunningham, F. et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1568–76.
54. Tan, L., Tan, L., Wang, H.F., Wang, J., Tan, C.C., Tan, M.S. et al. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drug treatment for dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Res Ther*. 2015;7(1):1–15.
55. Zakarias, J.K., Jensen-Dahm, C., Nørgaard, A., Stevnsborg, L., Gasse, C., Andersen, B.G. et al. Geographical Variation in Antipsychotic Drug Use in Elderly Patients with Dementia: A Nationwide Study. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2016 Oct 4;54(3):1183–92. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/JAD-160485>
56. Jørgensen, K., Nielsen, T.R., Nielsen, A., Waldemar, G. Potential for prevention of dementia in Denmark. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2023 Oct 18;19(10):4590–8. Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13030>
57. Frisoni, G.B., Ribaldi, F., Allali, G., Bieth, T., Brioschi Guevara, A., Cappa, S. et al. Brain health services for the secondary prevention of cognitive impairment and dementia: Opportunities, challenges, and the business case for existing and future facilities. *J Prev Alzheimer's Dis* [Internet]. 2025 Mar;100098. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2274580725000421>
58. Frisoni, G.B., Altomare, D., Ribaldi, F., Villain, N., Brayne, C., Mukadam, N. et al. Dementia prevention in memory clinics: recommendations from the European task force for brain health services. *Lancet Reg Heal - Eur* [Internet]. 2023 Mar;26:100576. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666776222002721>
59. Chen, Y., Grodstein, F., Capuano, A.W., Wang, T., Bennett, D.A., James, B.D. Late-life social activity and subsequent risk of dementia and mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2025 Jan;21(1):e14316. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39727247>
60. Zhou, Z., Wang, P., Fang, Y. Social Engagement and Its Change are Associated with Dementia Risk among Chinese Older Adults: A Longitudinal Study. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Jan 24;8(1):1551. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29367696>
61. Kelly, M.E., Duff, H., Kelly, S., McHugh Power, J.E., Brennan, S., Lawlor, B.A. et al. The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. 2017 Dec 19;6(1):259. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-017-0632-2>
62. Marengoni, A., Rizzuto, D., Fratiglioni, L., Antikainen, R., Laatikainen, T., Lehtisalo, J. et al. The Effect of a 2-Year Intervention Consisting of Diet, Physical Exercise, Cognitive Training, and Monitoring of Vascular Risk on Chronic Morbidity—the FINGER Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2018;19(4):355–360.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.09.020>
63. Qiu, C., Johansson, G., Zhu, F., Kivipelto, M., Winblad, B. Prevention of cognitive decline in old age-varying effects of interventions in different populations. *Ann Transl Med* [Internet]. 2019 Jul;7(Suppl 3):S142. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31576349>
64. Taudorf, L., Nørgaard, A., Islamoska, S., Jørgensen, K., Laursen, T.M., Waldemar, G. Declining incidence of dementia: A national registry-based study over 20 years. *Alzheimer's Dement*. 2019;15(11):1383–91.
65. Mukadam, N., Wolters, F.J., Walsh, S., Wallace, L., Brayne, C., Matthews, F.E. et al. Changes in prevalence and incidence of dementia and risk factors for dementia: an analysis from cohort studies. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2024 Jul;9(7):e443–60. Available

- from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468266724001208>
66. Hansson, O., Edelmayer, R.M., Boxer, A.L., Carrillo, M.C., Mielke, M.M., Rabinovici, G.D. et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2022;18(12):2669–86.
 67. Avgerinos, K.I., Ferrucci, L., Kapogiannis, D. Effects of monoclonal antibodies against amyloid- β on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: A systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021;68(November 2020):101339. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101339>
 68. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>.