

DEMENCIJA - ETIOLOGIJA I KLINIČKA SLIKA

DEMENTIA - ETIOLOGY AND CLINICAL PRESENTATION

Marija Lazarević¹

¹ Zdravstveni centar „Dr Milenko Marin“ Loznica

Korespondencija sa autorom:

Prim. dr sci. Marija Lazarević

Zdravstveni centar „Dr Milenko Marin“, Bolnička 65, Loznica, Srbija

marijalazarevicsil@gmail.com

Sažetak

Demencija označava perzistentnu deterioraciju intelektualnih i kognitivnih funkcija sa malo ili nimalo poremećaja svesti/svesnosti ili percepcije. Postoji više vrsta demencija, ali se u svakodnevnoj praksi najčešće susreću: Alchajmerova bolest (Alzheimer's Disease, AD), demencija sa Levičevim telima (Dementia with Lewy Bodies, DLB), frontotemporalna demencija (Frontotemporal Dementia, FTD), vaskularna demencija i demencija usled hidrocefalusa. U 10-15% slučajeva demencije su reverzibilne jer su nastale kao klinička manifestacija neke druge bolesti koja se može lečiti i izlečiti. Ovo je od posebnog značaja za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti koji bi trebalo da prepoznaju takve poremećaje i leče ih, ili upute na lečenje u sekundarnu ili tercijarnu zdravstvenu ustanovu. U radu je prikazana etiologija i klinička slika demencije koja pomaže u postavljanju dijagnoze. Prikazane su karakteristike najčešćih demencija neurodegenerative, vaskularne i infektivne etiologije.

Ključne reči: Alchajmerova bolest, frontotemporalne demencije, Hantingtonova bolest, vaskularni kognitivni poremećaj, infektivne demencije

Uvod

Demencija je stečeni i trajni poremećaj koji narušava funkcionalnost pacijenata. Označava perzistentnu deterioraciju intelektualnih i kognitivnih funkcija sa malo ili nimalo poremećaja svesti/svesnosti ili percepcije. Sastoji se od gubitka nekoliko različitih, ali preklapajućih intelektualnih sposobnosti i prezentuje se u velikom broju različitih kombinacija. Mnoštvo je pokušaja preciznog definisanja ove bolesti. Jedna od definicija kaže da je demencija stečeni i

perzistentni poremećaj kognitivnih funkcija sa deficitom u najmanje tri od sledećih kognitivnih funkcija: pamćenje, jezik (govor), vidno-prostorne sposobnosti, ličnost i ponašanje, druge kognitivne sposobnosti (apstraktno mišljenje, računanje, prosuđivanje, planiranje). Ključno u svim definicijama je da kognitivne promene moraju biti stečene i dovoljno izražene da remete socijalni i profesionalni život bolesnika.

Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (*International Classification of Diseases*, ICD) i Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM) kriterijumi demencija uključuju poremećaj memorije, najmanje jedno od sledećih poremećaja: afazija, apraksija, agnozija, poremećaj egzekutivnih funkcija, a svaki od navedenih kognitivnih deficita uzrokuje značajno oštećenje u socijalnom ili profesionalnom funkcionisanju. Takođe, po ovoj definiciji postoji značajan pad u odnosu na prethodni nivo funkcionalnosti i ne javlja se samo tokom delirijuma¹.

DSM-V kriterijumi za veliki neurokognitivni poremećaj (ranije demencija) podrazumevaju značajan kognitivni pad sa prethodnih nivoa u jednom ili više kognitivnih domena: učenje i memorija, jezik, egzekutivna funkcija, kompleksna pažnja, perceptualno-motorna sposobnost, socijalna kognicija. Kognitivni deficit remeti samostalnost i nezavisnost u svakodnevnom funkcionisanju i ne javlja se samo u toku delirijuma. Takođe je značajno, da kognitivni deficit ne može bolje biti objašnjen nekim psihijatrijskim poremećajem (veliki depresivni poremećaj, šizofrenija i sl.).

Demencija je dakle stečeni poremećaj koji remeti funkcionalnost, ali se tokom vremena menjalo shvatanje o tome koje kognitivne funkcije su oštećene. Nasuprot ranijem shvatanju da je neophodno da pacijent ima oštećenje pamćenja da bi se postavila dijagnoza demencije, danas se smatra da oštećenje pamćenja nije obavezan pratilac početka bolesti².

U radu lekara na primarnom nivou zdravstvene zaštite neophodno je pravovremeno prepoznavanje ranih znakova demencije kako bi se bolest na vreme dijagnostikovala i sprovele adekvatne mere lečenja. U članku su prikazane etiologija i klinička slika demencije, koje pomažu u postavljanju dijagnoze, kao i karakteristike najčešćih demencija neurodegenerativne, vaskularne i infektivne etiologije.

Etiologija demencija

Najčešći oblici demencije su: Alchajmerova bolest, demencija sa Levičevim telima, frontotemporalna demencija, vaskularna demencija i demencija usled hidrocefalusa. Oni

čine gotovo 99% svih demencijskih sindroma sa neurološkom etiologijom. Oko 50% demencija čine cerebralne atrofije - uglavnom Alchajmerova bolest, FTD, DLB, 10% multiinfarktna demencija, intrakranijalni tumori, normotenzivni hidrocefalus, Huntingtonova horea, hronična intoksikacija drogom, cerebralna trauma, AIDS demencija, pseudodemencija³⁻⁵.

U većini slučajeva degenerativne demencije mogu da se razlikuju po jednoj ili dve karakteristične kliničke osobine, ali ove razlike mogu se teško raspoznati u ranoj fazi bolesti. Dešava se, da se postavi dijagnoza Alchajmerove demencije, a da se radi o drugom tipu demencije. U 10-15% demencija radi se o potencijalno reverzibilnim, izlečivim demencijama, što je od velikog značaja sa terapijskog stanovišta. Stoga je neophodno kod bolesnika sa demencijama isključiti postojanje deficita vitamina B12, tumore mozga, trovanja lekovima ili toksičnim materijama, hronične infekcije mozga²⁴.

Iako neke degenerativne bolesti mogu dovesti do demencije, to nije uvek slučaj jer kod mnogih neurodegenerativnih bolesti nije prisutno oštećenje kognitivnih funkcija, niti je svaka demencija neurodegenerativne etiologije. Najraniji znaci neurodegenerativnih demencija mogu biti blagi i neupadljivi, da ih čak i najiskusniji lekari ne primeće, ali osobe koje su bliske sa pacijentom mogu primetiti određen gubitak inicijative, interesovanja za uobičajene aktivnosti, uključujući i posao, odustajanje od stvari koje su ranije pričinjavale zadovoljstvo itd. što se može pripisati zamoru, depresiji, starenju. Češći rani znak demencije je postepen razvoj zaboravnosti (imena, snalaženje sa finansijama, zaboravljanje na sastanke, zaboravljanje skorih razgovora). Kasnije pacijent postaje lako rasejan, teško donosi odgovarajuće odluke, a može biti i zabrinut bez razloga, teško ostvaruje višestruke zadatke. U nekim slučajevima rani znak može biti emocionalna nestabilnost, labilnost afekta. Neki pacijenti se mogu žaliti na fizičke smetnje (vrtoglavica, nestabilnost, nejasne glavobolje), a javljaju se i smetnje sa spavanjem. Nekada ove mentalne smetnje postanu jasne prilikom neke infekcije, operacije, povrede glave ili uvođenja nekog novog leka. Moguća je pojava zanemarivanja socijalnih pravila, nepažnje prema drugima, zatim paranoja, sumnjičavost, halucinacije, lutanje, besciljne aktivnosti. Kako stanje napreduje, kod većine demencija oštećena je i memorija. Apraksija, agnozija, jezički poremećaji u zavisnosti od tipa demencije mogu se javiti u ranoj fazi ili kasnije, a u kasnim stadijumima dolazi i do slabljenja i poremećaja somatskih funkcija^{6,7}.

Degenerativne demencije su vezane za očigledne strukturne poremećaje cerebralnog korteksa, ali su ovde uključeni i diencefalon i bazalne ganglije. Retko izolovane lezije talamusa mogu biti uzrok demencije (zbog veza talamusa sa korteksom, naročito kad je u pitanju memorija). Čak i kada određena bolest neproporcionalno zahvati određeni deo mozga obično i još neke, dodatne areje daju svoj doprinos u oštećenju. Primer za ovo je Alchajmerova bolest, gde je glavno mesto oštećenja hipokampus, ali je degeneracija

prisutna i u holinergičkim jedrima bazalnog frontalnog dela mozga koji se projektuje ka hipokampusu i značajno pojačava deterioraciju pamćenja⁸⁻¹⁰.

Kod demencije za koju se smatra da je uzrokovana teškom cerebralnom traumom, lezije se mogu naći u vijugama temporalnih i frontalnih polova, *corpus callosumu* i talamusu. U nekim slučajevima postoji raširena degeneracija u dubokoj beloj masi cerebralnih hemisfera - zbog aksonalnog kidanja. Većina traumatskih lezija koje izazivaju demenciju su prilično obimne. Moguće je da su kritične talamičke lezije, kao i aksonalno kidanje.

Difuzni inflamatorni proces je bar delimično uzrok demencije u sifilisu, kriptokokozi, drugim hroničnim meningitisima, virusnim infekcijama, kao što je HIV encefalitis, HSV encefalitis i subakutni sklerozirajući panencefalitis. Verovatno se ovde radi o gubitku nekih neurona i inflamatornom remećenju funkcije preostalih neurona. Difuzni gubitak kortikalnih neurona može da uzrokuju i prionske bolesti. Na tom mestu dolazi do glioze i spongioformnih promena, pa nastaje specijalni obrazac kognitivne disfunkcije. Nekoliko metaboličkih i toksičnih poremećaja mogu da utiču na nervnu funkciju tokom vremena i da daju kliničku sliku, sličnu ili identičnu demencijama.

Alchajmerova bolest

Alchajmerova bolest je najčešća neurodegenerativna demencija, a nosi ime autora koji je prvi opisao (Alois Alzheimer, 1906. godine). Prevalenca obolelih je < 1% pre 65. godine života, približno 5% oko 65. godine života, dok se posle 60. godine učestalost udvostručava svakih 5 godina, a približno 40% kod osoba starijih od 85 godina¹¹.

Osnovne patološke promene u AD su atrofija mozga, praćena gubitkom ćelija i sinapsi i pojavom takozvanih „senilnih plakova“ i neurofibrilarnih klupka. Navedene promene se javljaju u: neokorteksu (naročito asocijativnim regionima), hipokampusu, kompleksu amigdala, u *nucleus basalis* - Meinert, a ponekad se javljaju u medijalnim i lateralnim jedrima talamusa, dorzalnom tegmentumu, u *locus ceruleus*, paramedijalnoj retikularnoj areji¹².

Prve tegobe (osim u atipičnim varijantama) se po pravilu odnose na poremećaje pamćenja što se smatra vodećim simptomom. U ranoj fazi bolesti najviše je pogođeno epizodično pamćenje za novije događaje, a sa napredovanjem bolesti, i za starije događaje. Radna i semantička memorija su dugo očuvane. U srednjem stadijumu AD javlja se apraksija, afazija, agnozija. Apstraktno mišljenje i donošenje odluka su otežani ili onemogućeni, kako bolest napreduje. U ranoj fazi javlja se blaga/umerena depresija, apatija, anksioznost, iritabilnost, anozognozija, a u kasnoj fazi sumanute ideje (obično paranoidno strukturisane), vidne halucinacije, poremećaji apetita. Poremećaji ponašanja često fluktuiraju¹³.

Osim promena mentalnog statusa, menja se i neurološki nalaz, koji je na početku AD normalan. U kasnijoj fazi bolesti mogu se javiti simptomi parkinsonizma, a mogući su i dezinhibicioni fenomeni. U poslednjem stadijumu pacijenti su mutistični, inkontinentni, vezani za krevet, u generalizovanom rigoru. Javljaju se mioklonički trzajevi i generalizovani epileptički napadi. Smrt nastupa usled infekcija i sepse, neishranjenosti, poremećaja rada srca ili embolije pluća. Prosečno trajanje bolesti je 8 do 10 godina, mada postoje podaci da je interval trajanja bolesti od nekoliko meseci do 21 godinu. Pacijenti sa AD žive duže od pacijenata sa vaskularnom demencijom (6,7 godina) ili mešovitom demencijom (MIX, 6,2 godine)²⁴.

Frontotemporalne demencije

Frontotemporalne demencije su grupa neurodegenerativnih poremećaja u kojima se u prvi plan ističe progresivna deterioracija ponašanja ili govora što je povezano sa patologijom u frontalnom i temporalnom delu mozga. Postoji šest podtipova: biheioralna varijanta (*Behavioral Variant Frontotemporal Dementia*, bvFTD), Primarna progresivna afazija (*Primary Progressive Aphasia*, PPAs) - semantička varijanta, PPA - nefluentna agramatička varijanta, kortikobazalni sindrom, progresivna supranuklearna paraliza (*Progressive Supranuclear Palsy*, PSP), FTD povezana sa bolešću motornog neurona (*Motor Neurone Disease*, MND). Varijacije u kliničkoj prezentaciji između podtipova FTD se pripisuju razlikama u moždanim regionima koji su zahvaćeni FTD patologijom. Obično se javljaju u 50-im ili 60-im godinama života, ali su prijavljeni i slučajevi da se FTD javlja u 30-im, do životnog doba iznad 90 godina. Procenjena prevalencija FTD je najveća u grupi između 45. i 64. godine života i iznosi 15-22 na 100.000. Oko 10% FTD se javlja pre 45. godine, a u 30% slučajeva, FTD se javlja posle 65. godine. Smatra se da je prevalenca verovatno potcenjena zbog neprepoznavanja i nedijagnostikovanja FTD od strane lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. FTD zahvata oba pola podjednako¹⁴.

Simptomi FTP su dezinhibicija, apatija, gubitak empatije, repetitivno ponašanje, psihotične karakteristike. Tipičan nalaz prilikom neuropsihološkog testiranja je deficit u egzekutivnim funkcijama, uz relativno očuvanu memoriju i vidnoprstorne sposobnosti. Međutim, u ranoj fazi, mnogi mogu i dalje dobro izvoditi egzekutivne zadatke, naročito pacijenti sa predominantno desnom temporalnom atrofiom. Sada se zna i da neki pacijenti sa bvFTD mogu imati i značajno oštećenje epizodične memorije. Postižu slabije rezultate na testovima prepoznavanja facijalne ekspresije, naročito kada su u pitanju negativne emocije^{15, 16}.

Hantingtonova horea

Hantingtonova horea je progresivna bolest koju čini trijada: dominantno nasleđivanje, horeoatetozna i demencija. Bolest nosi ime autora koji je prvi put opisao (George

Huntington, 1872. godine). Četvrta i peta decenija je uobičajeno vreme kada bolest počinje, ali kod 3-5% počinje pre 15. godine života, a kod nekih čak i u detinjstvu (kada ima specijalnu formu). Kod oko 30% počinje posle 50. godine. Progresija je sporija kod starijih pacijenata. Postoji gensko testiranje kojim se potvrđuje dijagnoza kod osoba koje imaju simptome. Međutim, pošto nema leka, postavlja se etičko pitanje raširene upotrebe i testiranja asimptomatskih pojedinaca¹⁷.

Mentalni poremećaji se pojavljuju u nekoliko diskretnih formi, mnogo pre no što postane evidentna deterioracija kognitivnog funkcionisanja. U približno polovini slučajeva, prvo se pojavljuju blage promene ličnosti. Pacijenti počinju da u svakom traže krivca, da se konstantno žale i postaju naporni drugim članovima porodice jer im neprestano prigovaraju, a mogu biti i sumnjičavi, iritabilni, impulsivni, ekscentrični, neuredni, preterano religiozni, ili mogu pokazivati lažan osećaj superiornosti. Slaba samokontrola može se ispoljavati kao izliv plahovite naravi, nastup potištenosti, aljkavost, sklonost ka alkoholizmu i seksualnom promiskuitetu. Poremećaji raspoloženja, naročito depresija, su česti i mogu predstavljati najistaknutiji simptom u ranoj fazi bolesti. Uvek, pre ili kasnije, dolazi do globalnog pada intelektualnih sposobnosti. Pacijent postaje manje komunikativan i socijalno povučen. Emocionalni poremećaji i promene ličnosti mogu dostići takav stepen da dovedu do stvarne psihoze sa deluzijama ili halucinacijama. Smanjeno obavljanje poslovnih obaveza, nesposobnost da se izbori, snađe sa kućnim obavezama i poremećaji spavanja mogu biti razlozi zbog kojih je zatražena medicinska pomoć. Postoje teškoće u održavanju pažnje, koncentracije i u prihvatanju novih obaveza. Smanjuje se mentalna fleksibilnost. Istovremeno se javlja gubitak finih manuelnih veština. Testovi inteligencije pokazuju veći pad na verbalnim testovima. Memorija je relativno pošteđena. Ovaj postepeni pad (zapuštenost) intelektualnih funkcija je okarakterisan kao subkortikalna demencija i elementi kao što su afazija, apraksija i agnozija se retko opserviraju, a poremećaj pamćenja nije značajan. Često je proces tako spor, naročito u slučajevima kasnog početka, da se čini da je deo intelektualnih kapaciteta očuvan tokom mnogo godina. Demencija je generalno težeg oblika u slučajevima ranijeg početka (15 - 40 godina) nego kod onih kasnijeg početka (55 - 60 godina)^{18, 19}.

Vaskularni kognitivni poremećaj

Kognitivni poremećaji vaskularne etiologije su drugi po učestalosti razlozi demencije. Ova forme demencije se za razliku od većine drugih formi, može prevenirati i lečiti, u velikom broju slučajeva. Ispoljavaju se posle moždanog udara „*poststroke*” ili nezavisno od moždanog udara „*nonstroke*”, kada je obično u pitanju cerebrovaskularna bolest koja ne daje kliničke manifestacije već se evidentira na kompjuterizovanoj tomografiji ili magnetnoj rezonanci. Dodatno, vaskularni kognitivni poremećaj je čest sastavni deo mešovite

demencije, udružen sa drugim neuropatološkim stanjima kao što je Alchajmerova bolest²⁰.

Najjasnije okolnosti u kojima cerebrovaskularna bolest može biti povezana sa kognitivnim oštećenjem je u *poststroke* vaskularnom kognitivnom poremećaju. Broj, zapremina i lokacija infarkta ili hemoragija je povezan sa rizikom od *poststroke* kognitivnog poremećaja. Pojedinačni moždani udari mogu uzrokovati kognitivni poremećaj, pre svega u pogledu pažnje i pamćenja. Kognitivno oštećenje može takođe da nastane usled kombinovanog efekta ili multiplih moždanih udara koji zahvataju moždane regione kao što su prefrontalni lobus koji je uključen u kognitivni proces. Ovaj termin se naziva multiinfarktna demencija²¹.

Infektivne demencije

Infektivne demencije mogu uzrokovati neuroleze, AIDS demencija kompleks, neurosifilis i druge poremećaje. Neurosifilis obuhvata nekoliko različitih sindroma koji su posledica infekcije moždanog tkiva, kičmene moždine i moždanića i javlja se kod oko 10% nelečenih osoba sa ranim sifilisom. Simptomatski neurosifilis se može javiti u različitim oblicima u zavisnosti od zahvaćenih struktura centralnog nervnog

sistema, pa se tako deli na meningealni, meningovaskularni i parenhimatozni²².

Boreliosa takođe u svom toku može dovesti do demencije, ako je u pitanju treći stadijum kasne perzistentne infekcije. U suštini, neuroboreliosa dovodi do encefalopatije koja ima za posledicu poremećaj pamćenja i drugih kognitivnih funkcija²⁴.

Kognitivni poremećaji su dobro prepoznata komplikacija hronične HIV infekcije i kreću se u rasponu od blagih smetnji koje ne remete funkcionisanje bolesnika do teške demencije. AIDS demencija kompleks se javlja u 15-30% bolesnika inficiranih HIV-om i to obično u odmaklom stadijumu bolesti, kada je prisutan težak stepen imunodeficijencije. Karakteriše se postepenim razvojem demencije, a rani simptomi obuhvataju apatiju, socijalno povlačenje, usporen proces mišljenja, zaboravnost i slabu koncentraciju. Kod ređih bolesnika stanje ne napreduje, već ostaje relativno stabilno, ali kod većine progredira do teškog terminalnog stanja sa akinetičkim mutizmom, globalnim kognitivnim osiromaženjem, gubitkom kontrole sfinktera i vezanošću za postelju²³.

Zaključak

Demencija je stečeni poremećaj koji se odnosi na pogoršavanje ili gubatak nekih, mnogih ili svih kognitivnih funkcija. Na osnovu brojnih etioloških faktora načinjena je klasifikacija demencija. Među mnogim formama demencije najznačajnije i najčešće su one neurodegenerativne etiologije, ali i vaskularni, infektivni i drugi etiološki faktori nisu zanemarljivi. Sa stanovišta lekara - praktičara, posebno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, najznačajnije su one koje se mogu prevenirati i lečiti, a koje su nastale sekundarno, na bazi drugih (lečivih i izlečivih) bolesti i poremećaja. Dobro poznavanje neuroanatomije i patofiziologije ove bolesti, kao i anamnestički i veoma značajni heteroanamnestički podaci, neuropsihološko testiranje i savremena dijagnostika, neophodni su u sprovođenju adekvatne terapije i sprečavanju rizika za njen nastanak.

Abstract

Dementia means persistent deterioration of intellectual and cognitive functions with little or no impairment of consciousness/awareness or perception. There are several types of dementia, but the most common in everyday practice are: Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies (DLT), frontotemporal dementia (FTD), vascular dementia, and dementia due to hydrocephalus. In 10-15% of cases, dementias are reversible because they arose as a clinical manifestation of some other disease that can be treated and cured. This is particularly important for doctors in primary health care, who should recognize such disorders and treat them or refer them to a secondary or tertiary health care facility. The paper presents the etiology and clinical picture of dementia, which helps establish a diagnosis. The characteristics of the most common dementias of neurodegenerative, vascular, and infectious etiology are presented.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, frontotemporal dementias, Huntington's disease, vascular cognitive disorder, infectious dementias

Literatura

1. Widiger TA, Frances AJ, Pincus HAE, Ross RE. DSM-IV sourcebook, Vol. 3. American Psychiatric Publishing, Inc. 1997.
2. Pujol DJ, Azpiazu APD. Dementia DSM-IV/ICD-10 or neurocognitive disorder DSM-5? The European Journal of Psychiatry. 2015;29(1):45-50.
3. Provias J, Jaynes B. Brain pathology brain pathology. Brain Pathology. 2014; 24(1):39-103.
4. Nestor PJ, Altomare D, Festari C, Drzezga A, Rivolta J, Walker Z et al. Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2018; 45(9): 1509-25.
5. Wallukat G, Prüss H, Müller J, Schimke I. Functional autoantibodies in patients with different forms of dementia. PLoS One. 2018; 13(3): e0192778.
6. Matej R, Tesar A, Rusina R. Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias in comorbidity: a clinical and neuropathological overview. Clinical biochemistry. 2019; 73:26-31.
7. Desmarais P, Lancôt KL, Masellis M, Black SE, Herrmann N. Social inappropriateness in neurodegenerative disorders. International psychogeriatrics, 2018. 30(2); 197-207.
8. Sancesario GM, Bernardini S. Diagnosis of neurodegenerative dementia: where do we stand, now?. Annals of translational medicine. 2018;6(17).
9. Cations M, Draper B, Low LF, Radford K, Trollor J, Brodaty H, et al. Non-genetic risk factors for degenerative and vascular young onset dementia: results from the INSPIRED and KGOW studies. Journal of Alzheimer's Disease. 2018; 62(4):1747-58.
10. Wang CSM, Wu JY, Hsu WT, Chien PF, Chen PL, Huang YC, et al. Using Self-Administered Game-Based Cognitive Assessment to Screen for Degenerative Dementia: A Pilot Study. Journal of Alzheimer's Disease, (Preprint). 2022; 1-14.
11. Koychev I, Hofer M, Friedman N. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic staging with amyloid and tau scintigraphic imaging biomarkers. Journal of Nuclear Medicine. 2020; 61(10):1413-8.
12. Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. Dialogues in clinical neuroscience. 2022.
13. Zvěřová M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. Clinical biochemistry. 2019; 72:3-6.
14. Mandić-Stojmenović G, Kostić V, Stefanova E. The clinical spectrum of frontotemporal dementia. Medicinski podmladak. 2018;69(2):9-15.
15. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. Neurologic Clinics. 2017; 35(2):339-74.
16. Finger EC. Frontotemporal Dementias. Continuum: Lifelong Learning in Neurology. 2016; 22(2):464-89.
17. Tabrizi SJ, Ghosh R, Leavitt BR. Huntingtin lowering strategies for disease modification in Huntington's disease. Neuron. 2019; 101(5):801-19.
18. Hong EP, MacDonald ME, Wheeler VC, Jones L, Holmans P, Orth M, et al. Huntington's disease pathogenesis: Two sequential components. Journal of Huntington's Disease. 2021;10(1):35-51.
19. Barnat M, Capizzi M, Aparicio E, Boluda S, Wennagel D, Kacher R, et al. Huntington's disease alters human neurodevelopment. Science. 2020; 369(6505):787-93.
20. Vinciguerra L, Lanza G, Puglisi V, Fisicaro F, Pennisi M, Bella R, et al. Update on the neurobiology of vascular cognitive impairment: from lab to clinic. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(8):2977.
21. Borges MK, Canevelli M, Cesari M, Aprahamian I. Frailty as a predictor of cognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in medicine. 2019; 6:26.
22. Sipilä PN, Heikkilä N, Lindbohm JV, Hakulinen C, Vahtera J, Elovainio M, et al. Hospital-treated infectious diseases and the risk of dementia: a large, multicohort, observational study with a replication cohort. The Lancet Infectious Diseases. 2021;21(11):1557-67.
23. Lam JO, Hou CE, Hojilla JC, Anderson AN, Gilsanz P, Alexeeff SE, et al. Comparison of dementia risk after age 50 between individuals with and without HIV infection. AIDS. 2021;35(5):821-8.
24. Lazarevic M. The relationship of the use of drugs that disturb the metabolism of vitamin B12 and mild cognitive disorders in patients in primary health care. Doctoral dissertation. University of Kragujevac. 2023.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 12. 11. 2024.

Prihvaćeno: 29. 11. 2024.

Onlajn: 31. 12. 2024.