

Tabell 3 Risk- och skyddsfaktorer för demens rapporterade enligt bakomliggande hypotes och nuvarande vetenskaplig evidens som beräknats i litteraturgranskningen. Faktorer som antas öka risken av demens anges i normal stil, faktorer som reducerar risken anges med kursiv stil.

	Hypoteser				
	Genetisk	Vaskulär	Inflammation	Toxisk oxidant	Psykosocial
Stark evidens					
Måttligt stark evidens	ApoEε4-allelen Släktskap	Högt blodtryck i medelåldern Diabetes <i>Blodtryckssänkande läkemedel</i>			Hög utbildning Fritidsaktiviteter (intellektuella)
Begränsad evidens		<i>Måttlig alkoholförtäring</i>	Yrkesexponering		
Otillräcklig evidens		Rökning Högt blodtryck i hög ålder Högt BMI/fetma Hjärt-kärlsjukdomar Åderförkalkning Högt homocystein <i>Behandling med statin</i> Hormonsättning	NSAID Inflammatoriska markörer	Skallskador Aluminium Kost Folsyra/B12-brist	Depression Låg SES <i>Rikt socialt nätverk</i> Personlighet

BMI = Body Mass Index; NSAID = Icke steroida antiinflammatoriska medel; SES = Socioekonomiskt status

för Alzheimers sjukdom är högre hos personer med obehandlat högt blodtryck i medelåldern och hos äldre personer som är inaktiva och socialt isolerade.

För närvarande finns det två tänkbara förebyggande strategier:

- att ha en bra kontroll av blodtrycket i medelåldern
- att möjliggöra för äldre människor att bibehålla ett aktivt liv.

Samhällsekonomiska aspekter

Största andelen av samhällskostnaderna för demens avser icke-medicinska kostnader för särskilt boende och vårdinsatser i hemmet, i andra hand kommer värdet av anhörigas vanligtvis obetalda informella vård. Behovet av omvårdnads- och stödinsatser är omfattande. Enligt beräkningar uppgår resursbehovet i Sverige till 40 miljarder kronor årligen (år 2001) inklusive anhörigas omvårdnadsinsatser, varav mer än 80 procent avser kommunernas kostnader. Samhällskostnaderna förväntas öka när antalet demenssjuka ökar.

Diagnostiska metoder

Frågeställningar

- När under sjukdomsförloppet ska utredning ske?
- Kan Mini Mental Test (MMT) användas för "demens-screening"?
- Hur bra är den kliniska undersökningen – anamnes från patient och anhörig/närstående, psykiatrisk och neurologisk bedömning, MMT, blodkemi – för att fastställa demens, respektive för att skilja olika demenssjukdomar åt?

Utredning av kognitiva symtom

Kognitiva symtom kan bero på normalt åldrande eller på ett brett spektrum av neurologiska, psykiatriska eller invärtesmedicinska tillstånd. En diagnostisk bedömning bör göras av alla med självupplevd kognitiv svikt, där den antingen är bestående eller har

förräts. Detta gäller inte minst då besvären är relaterade till andra kognitiva förändringar, beteendeförändringar eller nedsatt förmåga att klara daglig livsföring. Vissa personer med demens har försämrade insikt om egna mentala problem. Om närstående ofta talar om minnesförlust eller kognitiv svikt hos en anhörig, bör en diagnostisk bedömning göras.

Utredning av kognitiva besvär och symtom är en tvärvetenskaplig uppgift som inbegriper läkare inom olika specialiteter, psykologer, arbetsterapeuter, logoped, sjukgymnaster och annan hälso- och sjukvårdspersonal såväl som personal inom socialtjänsten.

För den diagnostiska utredningen används olika informationskällor, men patientens sjukhistoria och status vid klinisk undersökning är viktigast. Dessa uppgifter bör kompletteras med information från anhöriga eller andra närstående. En säker diagnos ställer krav på kliniska belägg med viss varaktighet, sex månader enligt det internationella klassificeringssystemet ICD-10. Mer sällsynta eller svårbedömda demenstillstånd förekommer i upp till 20 procent av fallen, varför utvidgad diagnostisk utredning erfordras. Att utreda demenssjukdomar och fastställa differentialdiagnoser är svårast i ett tidigt skede av sjukdomsförloppet.

Förekomst av demens hos patienter remitterade till minneskliniker är oftast ganska hög, mellan 50 och 100 procent, eftersom dessa patienter vartefter har remitterats från primärvården. Förekomst av demens i primärvården är mycket lägre än på minneskliniker och motsvarar förekomsten i hela befolkningen i respektive åldersgrupper.

Diagnostiska undersökningar

De vanligaste diagnostiska undersökningarna för identifiering av dominerande orsaker till demens har granskats:

Intervju med anhörig/vårdare, enkla kognitiva test, neuropsykologiska test, laboratorieundersökningar (vitamin B12, folsyra, homocystein, sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) samt test

för neurosyfilis och apolipoprotein), datortomografi (DT) och magnetkameraundersökning (MR) av hjärnan, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), elektroencefalografi (EEG), genotypning samt undersökning av protein i ryggmärgsvätska.

Neurosyfilis (enstaka fall per år) anges utgöra en möjlig reversibel orsak till nedsatt kognitiv förmåga.

Kvalitetsbedömning av studier

Granskade studier har kvalitetsindelats efter undersökningens utformning, patienturval, kontroll- och jämförelsegrupper och i vilken vårdform den har genomförts, t ex på universitetssjukhus, på minneskliniker, eller inom den öppna vården. De studier som har bedömts motsvara högt bevisvärde är prospektiva studier där ett brett spektrum av patienter ingår med kontrollgrupper. Vidare ska grupperna ha följts upp med återkommande kliniska diagnostiska bedömningar och postmortem-undersökningar. Den lägsta graden av bevisvärde har underlag från tvärsnittsstudier av noga utvalda patienter och kontrollpersoner.

Likelihood-kvot ("Likelihood-ratio", LR) – ett centralt begrepp för diagnostik

I en ordinär grupp av 65-åringar har 1 procent någon form av demenssjukdom, bland 80-åringar 20 procent och bland 90-åringar 50 procent. När en person genomgår ett test för demenssjukdom erhålls en skattning av sannolikheten att personen ifråga har demens. Om det fanns en perfekt undersökning skulle den korrekt identifiera alla sjuka personer respektive alla friska. Sådana perfekta undersökningar förekommer mycket sällan i sjukvården.

Vid diagnostisk utredning talar man om *sensitivitet*, som anger hur stor procentuell andel av sjuka individer som har ett onormalt undersökningsresultat ("positivt utfall"). Den procentuella andelen av friska individer som har ett normalt undersökningsresultat ("negativt utfall") benämns *specificitet*.

Faktaruta 2 Likelihood-kvot (LR) – beräkning, riktlinjer för tolkning.

Det finns några riktlinjer för tolkning av storleken av Likelihood-kvot, dvs LR+ och LR–, och betydelsen för ökningen av den diagnostiska säkerheten:

Om LR+ är över 10, eller LR– är under 0,1:
testet ökar på ett *signifikant* sätt den diagnostiska säkerheten.

Om LR+ är mellan 5–10, eller LR– är mellan 0,1–0,2:
testet ökar på ett *måttligt* sätt den diagnostiska säkerheten.

Om LR+ är mellan 2–5, eller LR– är mellan 0,2–0,5:
testet *kan* öka den diagnostiska säkerheten.

Likelihood-kvot för ett positivt test beräknas =
sensitivitet/(1– specificitet).

Likelihood-kvot för ett negativt test beräknas =
(1– sensitivitet)/specificitet.

Likelihood-kvot är ett sammanvägt mått av sensitivitet och specificitet. Vid kännedom om sannolikheten för att patienten har sjukdomen i fråga före testning ("pretest probability") ger LR sannolikheten för att patienten har sjukdomen efter testning ("posttest probability"). Positiv Likelihood-kvot, förkortat LR+, anger styrkan i den diagnostiska säkerheten för att patienten efter ett positivt utfall av undersökningen har en viss sjukdom.

Test som ska användas i primärvården, där prevalensen för demenssjukdom är förhållandevis låg, måste resultera i ett högt positivt prediktivt värde (alltså få falskt positiva). Prevalensen av demenssjukdom i undersökningsgruppen är av betydelse för vilket test man väljer.

Tabell 4 Positiv Likelihood-kvot (LR+) baserad på medianvärden för olika undersökningar för Alzheimers sjukdom jämfört med kontroller.

	LR+		
	<5	5–10	>10
Närstående intervju		5,0	
Neuropsykologiska test*			14
Enstaka test			
MMT**			
Klocktest			12,4
ApoEε4	2,0		
MR/DT*		9,0	
SPECT/PET*	4,2		
EEG*	3,9		
CFS Aβ		6,2	
– T-tau			11,8
– P-tau		9,6	

* Medianvärden från dessa metoder är beräknade från studier där metoderna kan ha varierat något i sitt utförande.

** För MMT kunde endast en studie inkluderas varför evidens saknas.

CFS = Ryggmärgsvätska; DT = Datortomografi; EEG = Elektroencefalografi; MMT = Mini Mental Test; MR = Magnetkameraundersökning; SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography; PET = Positronemissionstomografi

En sammanfattning av granskningen av diagnostiska test redovisas i Tabell 4 och 5.

Tabell 5 Negativ Likelihood-kvot (LR-) baserad på medianvärden för olika undersökningar för Alzheimers sjukdom jämfört med kontroller.

	LR-		
	<0,1	0,1–0,2	>0,2
Närstående intervju		0,20	
Neuropsykologiska test*		0,18	
Enstaka test			
MMT**			
Klocktest		0,14	
ApoEε4			0,64
MR/DT*		0,21	
SPECT/PET*		0,18	
EEG*			0,25
CFS Aβ		0,18	
– T-tau		0,10	
– P-tau		0,12	

* Medianvärden från dessa metoder är beräknade från studier där metoderna kan ha varierat något i sitt utförande.

** För MMT kunde endast en studie inkluderas varför evidens saknas.

CFS = Ryggmärgsvätska; DT = Datortomografi; EEG = Elektroencefalografi; MMT = Mini Mental Test; MR = Magnetkameraundersökning; SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography; PET = Positronemissionstomografi

Test för att fastställa sekundär demens och eventuellt reversibel kognitiv svikt

Sköldkörtelsjukdomar och demens

Hypotyreos (låg halt av sköldkörtelhormon i blodet) kan ge upphov till gradvis långsammare mentala funktioner, demensliknande

symtom och depression. Hypertyreos (hög halt av sköldkörtelhormon i blodet) kan ge upphov till oro, rastlöshet, subjektivt upplevda kognitiva symtom, och ibland depression och psykos.

Det finns ingen evidens för att hypotyreos eller hypertyreos orsakar demens. Det finns av etiska skäl heller inga placebokontrollerade studier för att ta reda på om behandling kan få kognitiva symtom att upphöra eller minska. Både hypotyreos och hypertyreos är vanliga och kan orsaka kognitiva och psykiska symtom varför sjukdomarna är viktiga differentialdiagnoser som alltid ska behandlas.

Neurosyfilis och demens

Några få sjukhusbaserade studier finns av patienter remitterade för kognitiva symtom. Neurosyfilis identifierades hos mindre än 1 procent av patienterna som hade blivit remitterade för misstanke om demenssjukdom.

Vitamin B12, folsyra och homocystein, kognitiv svikt och Alzheimers sjukdom

Låg nivå av vitamin B12 har länge antagits orsaka kognitiv svikt, men det saknas stöd för det antagandet. Däremot finns ett visst samband mellan låg nivå av folsyra och nedsatt kognitiv funktion, men man vet ännu inte i vilken utsträckning detta samband är orsak eller verkan. Många studier har påvisat ett samband mellan höga halter av homocystein i blodet hos personer och nedsatt kognitiv funktion. Åsikten har framförts att homocystein skulle kunna vara neurotoxiskt. Den bakomliggande orsaken till detta är dock inte kartlagd.

Det nuvarande kunskapsläget ger inget stöd för att behandling med vitamin B12 eller folsyra skulle förbättra den kognitiva funktionen hos personer med nedsatt kognitiv funktion.

Test för att fastställa demenssyndrom

Samtal med närstående vid diagnostisk bedömning av demenssjuka

Vid den diagnostiska bedömningen inbegriper det första samtalet med patienten ofta även ett samtal med en närstående. Vid detta samtal kan viktig information om tidigare sjukdom, medicinering osv kontrolleras och kompletteras. Den närstående kan ofta bidra med viktig information om rådande tillstånd och symtom hos patienten, och har ofta noterat förändringar hos patienten under lång tid t ex kognitiva funktioner och hur detta påverkar det dagliga livet. Sådan information kan vara en viktig källa till kompletterande data för upptäckt av demens. Fördelarna med att inbegripa samtal med vårdgivare/närstående är många, bl a för att få en bedömning av förändringar över tid.

Det finns också nackdelar med att använda sig av samtal med vårdgivare. Resultatet beror på hur tät och bra kontakten mellan patient och vårdgivare har varit och på vårdgivarens emotionella tillstånd. Alla vårdgivare är inte tillförlitliga som observatörer av förändringar.

Resultat

Standardiserade intervjuskalor bidrar i begränsad omfattning till att fastställa demens (LR+ 4–8; LR– 0,20) (Evidensstyrka 2). På grund av brist på studier kan inga slutsatser dras angående värdet av intervjuskalor på personer med lindrigt nedsatt kognitiv förmåga. Intervjuer med närstående är dock ett värdefullt komplement till kognitiva test i primärvården.

Enstaka kognitiva test

Både Mini Mental Test (MMT) och klocktest är lätta att tillämpa för sjukvårdspersonal då ingen omfattande utbildning i testets användning behövs. CAMCOG (Cambridge Cognitive Examination) fordrar mer omfattande utbildning.

Graden av kognitiv nedsättning för personer med demens kan variera mellan olika studier. Stora skillnader mellan jämförda

grupper ger ett högre LR+ för den undersökning som utvärderas. Det är därför viktigt att jämförda referensgrupper är representativa för den studerade populationen. Valet av lämplig nivå för brytpunkt (sjuk/frisk) har också stor betydelse för LR+, som kan bli både över- och underskattad.

Resultat

Klocktest bidrar i hög grad till att ställa diagnosen Alzheimers sjukdom jämfört med kontroller (LR+ 12,4; LR– 0,14) (Evidensstyrka 2), och CAMCOG bidrar måttligt till att ställa diagnosen demenssjukdom (LR+ 9,7; LR– 0,13) (Evidensstyrka 2).

Endast en studie av det kognitiva testet MMT kunde inkluderas varför evidens saknas. Övriga test saknade evidens då data var bristfälliga.

Neuropsykologiska test

Med neuropsykologiskt test avses en uppgiftsinriktad bedömning av kognitiva funktioner, vilken omfattar dokumenterade poängskalor och normer med utgångspunkt från normalbefolkningen. Vid en neuropsykologisk bedömning av individer gäller, liksom för kognitiva test, att valet av brytpunkt får stor betydelse för testets specificitet och därmed för LR+. Den viktigaste kognitiva funktionen att bedöma tycks vara det episodiska minnet.

Neuropsykologiska test som täcker flera kognitiva domäner bidrar i hög grad till att ställa diagnosen Alzheimers sjukdom jämfört med kontroller (LR+ 13,8; LR– 0,18), och demenssjukdom jämfört med kontroller (LR+ 16,4; LR– 0,19) (Evidensstyrka 1).

Apolipoprotein E4 som en diagnostisk markör för Alzheimers sjukdom

Man anser att genetiska faktorer kan samverka med hjärnans åldrande och olika miljöfaktorer, och på så sätt bidra till utvecklingen av Alzheimers sjukdom.

ApoE-genotypning bidrar emellertid inte till att ställa diagnosen Alzheimers sjukdom. Metoden urskiljer heller inte Alzheimers

sjukdom från andra demenssjukdomar. Ingen studie hade 80 procent eller högre sensitivitet, eller en LR+ på 5 eller högre. Det finns därför ingen evidens för tillämpning av genotypning med ApoE ϵ 4-allelen vid diagnos, eller för differentialdiagnostik av Alzheimers sjukdom.

Test som identifierar specifika demenstillstånd

Strukturella avbildningar

De strukturella avbildningsmetoderna (datortomografi, magnetkamera) används som verktyg för att upptäcka sekundära sjukdomstillstånd som t ex tumörer, subduralhematom och vattenskalle. Den aspekten har inte uppmärksammats i denna rapport eftersom det är uppenbart att modern datortomografi och magnetkamera är effektiva metoder för att upptäcka sådana sjukdomar.

Slutsatsen är att det finns stark evidens för att atrofi av tinninglobområdet (hela tinningloben, hippocampus och med omgivande strukturer), bedömda med datortomografi och magnetkamera, bidrar måttligt till det diagnostiska arbetet med att urskilja personer med Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar (LR+ 9; LR- 0,21) (Evidensstyrka 1).

Slutsatsen baseras på studier där klinisk diagnos använts som standardiserad norm ("gold standard"). Däremot har inga studier kunnat inkluderas där histopatologi använts som norm.

Funktionella avbildningar

Funktionell avbildning i form av SPECT och PET används som en del i det diagnostiska arbetet, särskilt på specialiserade minneskliniker, och som ett komplement till strukturell avbildning vid svåra diagnostiska bedömningar.

Det finns måttligt starkt stöd (Evidensstyrka 2) för att SPECT/PET kan identifiera reducerade blodflöden i hjärnan eller reducerad glukosmetabolism, och kan bidra till det diagnostiska arbetet med att skilja personer med Alzheimers sjukdom från kontrollindivider, och Alzheimers sjukdom från personer som inte har

Alzheimers sjukdom. SPECT/PET har emellertid begränsat värde som diagnostiskt test (LR+ 4–8; LR- 0,18).

Litteraturgranskningen visar också att det inte är uppenbart att PET är bättre än SPECT på att skilja Alzheimers sjukdom från kontrollindivider, och Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar.

EEG (kvantitativ EEG och visuellt tolkad EEG)

EEG har använts i det diagnostiska arbetet av demens under många år. Frekvensen i användning av dessa metoder varierar, men de förknippas med relativt låg kostnad och anses vara mindre obehagliga för patienterna jämfört med andra metoder, som t ex magnetkamera, datortomografi, SPECT och PET.

Visuellt bedömt EEG respektive kvantitativt EEG bidrar endast i begränsad omfattning till det diagnostiska arbetet med att skilja Alzheimers sjukdom från kontrollindivider, och Alzheimers sjukdom från andra demenssjukdomar (LR+ 4–8; LR- 0,18) (Evidensstyrka 3).

Biomarkörer från ryggmärgsvätska vid Alzheimers sjukdom och lindrig kognitiv svikt

Ryggmärgsvätskan (CSF) har direkt kontakt med hjärnans hålrum. Då Alzheimers sjukdom begränsas till hjärnan är ryggmärgsvätskan en källa för analys av biomarkörer för Alzheimers sjukdom. Ett flertal möjliga biomarkörer för Alzheimers sjukdom i ryggmärgsvätskan har utvärderats, men här görs en avgränsning till enbart tau och β -amyloid. Halten T-tau (Total tau) i ryggmärgsvätskan återspeglar antagligen intensiteten hos nervcellernas nedbrytning.

CSF T-tau (Cerebrospinal Fluid Total tau), CSF A β 42 (beta-amyloid) och kombinationen av CSF T-tau och A β 42 bidrar starkt till det diagnostiska arbetet med att urskilja Alzheimers sjukdom från kontrollgrupper och andra demenstillstånd (LR+ 11,8; LR- 0,10) (Evidensstyrka 1).

CSF P-tau (Phosphorylated tau) bidrar måttligt starkt till det diagnostiska arbetet med att urskilja Alzheimers sjukdom från kontrollgrupper och andra demenstillstånd (LR+ 9,6; LR- 0,12) (Evidensstyrka 2).

Kombinationer av undersökningar

För att komma fram till en slutgiltig diagnos i fall av misstänkt demenssjukdom föreligger evidens för flera diagnostiska undersökningar var för sig. Det saknas däremot kliniska studier som visar om olika kombinationer av undersökningar kan förbättra det diagnostiska arbetet.

Diagnostiska metoder – kostnadsaspekter

Det finns ett antal modellstudier från USA med kostnadsaspekter på diagnostiska metoder. Då kostnaderna för undersökningar är väsentligt olika i USA och i Sverige kan de tillgängliga studierna inte möjliggöra någon slutsats angående kostnadseffektivitet för svenska förhållanden.

Den årliga kostnaden i Sverige för diagnostik kan emellertid beräknas uppgå till mindre än 1 procent (<400 miljoner kronor) av den totala samhällskostnaden för demenssjukdomar.

Etik i demensvården

Frågeställningar

- Vad beskrivs som etiska dilemman, respektive problem?
- Hur beskrivs etisk attityd, känsla, känslighet?

Synen på människan med demenssjukdom påverkar de etiska värderingarna

Om den organiska *hjärnskan* sätts i fokus tenderar synen att domineras av värderingar styrda av t ex möjligheter till farmakologisk behandling.

Om ett mer *personinriktat* synsätt dominerar, kommer frågorna om autonomi, liksom livshistorien och tidigare ställningstaganden hos individen, att väga tungt.

Om däremot människans roll som *social varelse* dominerar vårt synsätt, kommer värderingar om betydelsen för anhöriga, vårdare och samhället att bli tydliga.

Om tonvikt läggs vid *existentiella frågor* kan frågor om mänskliga rättigheter bli centrala. Till detta område hör också sådana frågor som: Är en person med demens fortfarande en person med bevarat socialt jag eller inte? Ska i så fall information lämnas om sjukdomen? Kan personer med demens ge sitt informerade samtycke till att medverka i forskningsstudier, eller saknar de egen vilja och därmed beslutskapacitet?

Vem fattar beslut och på vilka grunder?

En viktig fråga som diskuteras inom så kallad normativ etik är vem som ska fatta beslut för personer med demens när de inte längre själva kan det. Det kan röra sig om enkla beslut i det dagliga livet, eller svåra beslut som att avsluta livsuppehållande behandling. En uppfattning är att personerna själva ska fatta beslut så länge de kan göra det ("advance directive" eller "living will"). Det finns argument mot detta, t ex att friska personer inte har någon erfarenhet av att lida av