

Anna Barczak

Received: 15.01.2018

Accepted: 14.05.2018

Published: 29.06.2018

Wczesne rozpoznawanie choroby Alzheimera

The early diagnosis of Alzheimer's disease

Zakład Badawczo-Lecznicy Chorób Żywotnościowych CUN, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa, Polska
Adres do korespondencji: Dr n. med. Anna Barczak, Oddział Alzheimerowski, Klinika Neurologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 14 20, faks: +48 22 508 14 30, e-mail: ankabarczak@gmail.com

Department of Neurodegenerative Disorders, Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland
Correspondence: Anna Barczak, MD, PhD, Alzheimer's Disease Division, Clinic of Neurology, Central Clinical Hospital of the Ministry of the Interior and Administration in Warsaw, Wołoska 137, 02-507 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 508 14 20, fax: +48 22 508 14 30, e-mail: ankabarczak@gmail.com

Streszczenie

Wczesne i trafne rozpoznanie choroby Alzheimera, będącej najczęstszą przyczyną otępienia, ma ogromne znaczenie z uwagi na możliwość zastosowania farmakoterapii u pacjentów z otępieniem w przebiegu tego schorzenia. Niestety, obecnie proces diagnostyczny ma niekiedy charakter długotrwały, głównie ze względu na brak dostępu do specjalistów, ograniczone możliwości badań dodatkowych oraz – przede wszystkim – niedostatek wiedzy o tym schorzeniu. Zdarza się, również z powodu nietypowej manifestacji klinicznej, że ustalenie rozpoznania opóźnia się w czasie, uniemożliwiając zastosowanie interwencji farmakologicznych i pozafarmakologicznych. Uzyskanie diagnozy w okresie przedklinicznym choroby pozwala na wdrożenie metod opóźniających pojawienie się otępienia, głównie poprzez zwiększenie aktywności poznawczej i fizycznej, dbałości o stan somatyczny i psychiczny oraz zmianę sposobu odżywiania na zdrowszy. Są to jedyne modyfikowalne czynniki ryzyka rozwoju otępienia spowodowanego chorobą Alzheimera, obok uwarunkowań genetycznych, wieku, formalnej liczby lat nauki oraz przebytych schorzeń mózgu. Niniejszy artykuł prezentuje obraz kliniczny choroby Alzheimera w jej najczęstszej postaci, przebiegającej głównie z zaburzeniami pamięci epizodycznej, niemniej zawarto w nim również informacje na temat rzadkich, atypowych wariantów tego schorzenia: zaniku korowego tylnego, logopenicznej pierwotnej afazji postępującej oraz wariantów czołowego i apraktycznego. W opracowaniu przedstawiono najnowsze kryteria diagnostyczne wytyczające sposób postępowania przy rozpoznawaniu otępienia, jak również wskazówki ułatwiające diagnozę. Szczególną uwagę poświęcono roli wywiadu uzyskanego od opiekuna, czynnikom dekompensacyjnym oraz praktycznemu wykorzystaniu popularnych narzędzi oceny przesiewowej. Omówiono najczęstsze przyczyny trudności diagnostycznych z uwzględnieniem wpływu naturalnego procesu starzenia się, obciążeń somatycznych i zaburzeń nastroju na stan poznawczy.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, otępienie, pamięć epizodyczna, starzenie się, zaburzenia nastroju

Abstract

Early and accurate diagnosis of Alzheimer's disease, which is the most common cause of dementia, is of great importance, as it allows pharmacological treatment of patients with dementia due to this disease. Unfortunately, it is often a long-term process, mainly because of the lack of access to specialists, limited possibilities of additional tests and, above all, the lack of knowledge about the nature of this disease. Sometimes, due to an atypical clinical manifestation, the diagnosis is delayed, preventing timely introduction of pharmacological and non-pharmacological therapy. Obtaining a diagnosis in the preclinical stage of the disease enables the implementation of methods delaying the onset of dementia, mainly by increasing cognitive and physical activity, caring for the physical and mental health and adjusting the diet. These are the only modifiable risk factors for the development of dementia caused by Alzheimer's disease, as opposed to genetic conditions, age, the number of years of formal education, and a history of brain disorders. The article presents the clinical picture of Alzheimer's disease in its most common form, mainly presenting with episodic memory disorders, while also providing information about rare, atypical variants of this disease, such as posterior cortical atrophy, logopenic primary progressive aphasia, and the frontal and variant with corticobasal syndrome (dominant apraxic symptoms). The latest diagnostic criteria and the detailed diagnostic workup for dementia are described, and tips facilitating correct diagnosis are given. Particular attention has been paid to the role of information provided by the patient's caregiver, decompensation factors and the practical use of popular cognitive screening methods. The paper also discusses the most common causes of diagnostic difficulties, including the influence of the natural aging process, somatic burden, and mood disorders on the cognitive state.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, episodic memory, ageing, mood disorders

WPROWADZENIE

Choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) jest najczęstszą przyczyną otępienia na świecie. Jej typowe objawy to dominujące deficyty funkcji poznawczych, zaburzenia zachowania i trudności w codziennym funkcjonowaniu. Obraz ten dotyczy klinicznej postaci AD, czyli otępienia, niemniej zarówno zmiany neuropatologiczne, jak i poznawcze pojawiają się znacznie wcześniej. Mimo tej samej przyczyny – zmian neuropatologicznych w mózgu w postaci złożeń β -amyloidu i splątków (tangli) neurofibrylarnych – nie jest to choroba jednorodna klinicznie⁽¹⁾ i w zależności od jej wariantu charakteryzuje się innym przebiegiem, odmienną manifestacją kliniczną, zróżnicowanym obrazem radiologicznym oraz różną lokalizacją zmian neuropatologicznych. Pełne zróżnicowanie obserwuje się jedynie na początku schorzenia. W późnych stadiach choroby, niezależnie od jej wariantu, obraz kliniczny jest bardzo podobny. Istnieją liczne klasyfikacje i podziały AD. Najczęstszy jest podział ze względu na wiek zachorowania, w którym wyróżnia się AD o późnym początku (po 65. roku życia; *late onset AD*, LOAD) oraz AD o wczesnym początku (przed 65. rokiem życia; *early onset AD*, EOAD). Chorobę Alzheimera rozpoznaje się u ponad połowy wszystkich osób z otępieniem (nawet u 75%), a wraz z wiekiem pacjentów ten odsetek rośnie⁽²⁾. U osób poniżej 65. roku życia, stanowiących około 20–30% wszystkich osób z otępieniem⁽³⁾, AD stanowi najczęstszą przyczynę otępienia⁽⁴⁾.

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE I OBRAZ KLINICZNY CHOROBY ALZHEIMERA

Rozpoznanie AD opiera się na stwierdzeniu obecności następujących czynników (A): u pacjenta występują wczesne i znaczące zaburzenia pamięci epizodycznej, obejmujące stopniowe i postępujące zaburzenia pamięci zgłaszane przez chorego lub informatora, trwające dłużej niż 6 miesięcy (1); zaburzenia pamięci epizodycznej są obiektywnie potwierdzone w testach, polegają przede wszystkim na upośledzeniu przypomnienia, po wcześniejszym, skutecznym zapamiętaniu materiału przez pacjenta (2); zaburzenia pamięci epizodycznej mogą być izolowane lub mogą im towarzyszyć także inne dysfunkcje poznawcze, zarówno obecne na początku choroby, jak i pojawiające się wraz z jej rozwojem (3). Ponadto niezbędne jest (B) stwierdzenie zaniku przyśrodkowych części płata skroniowego, głównie w postaci zmniejszenia objętości hipokampa, kory śródwęchowej, jąder migdałowatych udokumentowane w badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI). Diagnoza opiera się również na (C) stwierdzeniu nieprawidłowych stężeń biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR): niskie stężenie β -amyloidu 1–42, wzrost stężenia całkowitego białka tau i/lub wzrost wartości nieprawidłowo ufosforylowanego białka tau, ewentualnie skojarzenie wszystkich wymienionych, a także (D) odnotowaniu swoistego wzorca w obrazowaniu czynnościowym

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia worldwide. The typical symptoms include predominant cognitive deficits, behavioural changes and difficulties in daily functioning. This is how the clinical form of AD, i.e. dementia, manifests, yet neuropathological processes and cognitive changes begin much earlier.

Despite the common underlying reason, i.e. the formation of β -amyloid plaque and neurofibrillary tangles in the brain, AD is a heterogeneous disorder⁽¹⁾. Depending on its subtype, it is characterised by a different course, clinical manifestations, a diverse radiological picture and varying location of the neuropathological lesions. This diversification is only seen in the early stages of the disease. In its advanced stages, the clinical picture of AD is very similar regardless of its variant. Numerous AD classifications exist. The most common one distinguishes types of AD based on the patient's age at onset, i.e. late onset AD (LOAD) – after the age of 65 years, and early onset AD (EOAD) – before the age of 65 years. Over 50% of all patients suffering from dementia (up to 75%) are diagnosed with AD, with the percentage increasing with age⁽²⁾. In patients younger than 65 years old, who make up 20–30% of all dementia patients⁽³⁾, AD accounts for the vast majority of cases⁽⁴⁾.

DIAGNOSTIC CRITERIA AND CLINICAL MANIFESTATION

The diagnosis of AD is based on the presence of the following factors (A): the patient suffers from early and significant episodic memory impairments, including gradual and progressing memory deficit reported by the patient and/or their family members, with a history of at least 6 months (1); episodic memory deficits confirmed in relevant tests, and primarily involves impairment in learning and recall of recently learned information (2); episodic memory impairments may be isolated, or coexist with other cognitive dysfunctions, either in the initial stage of the disease, or as it progresses (3). Moreover, (B) medial temporal lobe atrophy must be confirmed, typically as a decrease in hippocampal, entorhinal cortex and amygdala volume visualised in magnetic resonance imaging (MRI). The diagnosis also relies on (C) abnormal cerebrospinal fluid (CSF) biomarker levels, such as reduced amyloid β 1–42 level or elevated T-tau and/or P-tau levels (sometimes a combination of all of these) as well as (D) a specific pattern found in functional positron emission tomography (PET) results, with bilaterally decreased regional glucose metabolism in the temporoparietal junction and other well-recognised, specific findings in imaging with Pittsburgh compound B (PIB). The diagnosis of AD is also made on the basis of (E) the presence of a familial autosomal dominant mutation in one of three genes: amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PS1) or presenilin 2 (PS2)^(5,6).

w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography*, PET): obniżenie metabolizmu glukozy obustronnie w płatach skroniowo-ciemiennych i stwierdzenie obecności innych dobrze i swoiście opisanych znalezisk uwidocznionych przez znakowanie PIB (*Pittsburgh compound B*). O diagnozie AD przesądza (E) wykazanie w rodzinie obecności dziedzicznej autosomalnie dominująco mutacji genów: białka prekursorowego amyloidu (*amyloid precursor protein*, APP), preseniliny 1 (PS1) lub preseniliny 2 (PS2)^(5,6).

Ze względu na dominujące w obrazie klinicznym dysfunkcje poznawcze w całym spektrum AD można wyróżnić między innymi **wariant amnestyczny** (klasyczny), z dominującymi zaburzeniami pamięci epizodycznej, na początku względnie izolowanymi, później ze współtowarzyszącymi dysfunkcjami pozostałych procesów poznawczych oraz typowymi problemami w codziennym funkcjonowaniu. **Wariant wzrokowy**, czyli zanik korowy tylny (*posterior cortical atrophy*, PCA), z dominującymi zaburzeniami wzrokowo-przestrzennymi, a także **wariant językowy**, z logopeniczną afazją postępującą, przejawiający się trudnościami w powtarzaniu dłuższych fraz i lukami słownymi w wypowiedziach, występują znacznie rzadziej. Zaburzenia zachowania i niewspółmiernie nasilone, wczesne zaburzenia funkcji wykonawczych są typowe dla **wariantu czołowego** AD. Dominujące zaburzenia działań dowolnych (praksji) mogą wskazywać na bardzo rzadki **wariant apraktyczny**⁽⁷⁾. Relatywnie często mamy również do czynienia z **postacią mieszaną** (pierwotnie: zwyrodnieniowo-naczyniową). Wydzielenie wariantów jest możliwe tylko w przedklinicznej i początkowej fazie AD, ponieważ później dochodzi do uogólnienia zaburzeń i obraz kliniczny ulega ujednoliceniu.

ROZPOZNAWANIE CHOROBY ALZHEIMERA

W przypadku AD proces chorobowy zaczyna się najczęściej nawet kilkadziesiąt lat przed wystąpieniem klinicznych objawów otępienia. Choroba ma charakter postępujący, zwykle rozwija się powoli, a jej symptomy są nieuchwytnie dla otoczenia i niedoświadczonych klinicystów.

Pierwszymi objawami klinicznymi AD są najczęściej postępujące trudności w zapamiętywaniu nowych informacji, utrudniające funkcjonowanie w życiu codziennym. Są one spowodowane uszkodzeniem neuronów odpowiedzialnych za formowanie nowych wspomnień. W miarę trwania choroby zanikają neurony w innych obszarach mózgu i dołączają się kolejne symptomy, takie jak: trudności w planowaniu i rozwiązywaniu problemów, trudności z realizacją obowiązków domowych czy zadań związanych z aktywnością zawodową i hobby, dezorientacja w czasie i w znanych miejscach, trudności z aktualizacją słów, gubienie przedmiotów, wycofywanie się z kontaktów społecznych i spadek aktywności, pogorszenie zdolności oceny sytuacji, zaburzenia zachowania, obniżony nastrój i podwyższony poziom niepokoju i pobudzenia, apatia czy zaburzenia snu.

Based on the clinically predominant cognitive dysfunctions, several variants or subtypes may be distinguished within the AD spectrum. The **amnestic subtype** is the most prevalent, involving predominant episodic memory deficits, initially relatively isolated, later with co-occurring dysfunctions of other cognitive processes and typical problems in daily functioning. The **visual variant**, associated with posterior cortical atrophy, characterised by predominant visual-spatial disorders, and the **logopenic variant**, with logopenic progressive aphasia, manifested by difficulties in repeating longer phrases and omitting words when speaking, are both sporadic. Behavioural and mood changes and early and prominent executive dysfunctions are typical for the **frontal subtype** of AD, whilst predominant apraxia may indicate the extremely rare **corticobasal syndrome variant**⁽⁷⁾. The mixed AD subtype, formerly referred to as degenerative-vascular, is also relatively common. Distinct AD variants may only be observed in the preclinical and prodromal AD stage, as later all dysfunctions become generalised and the clinical picture becomes uniform.

ALZHEIMER'S DISEASE DETECTION

In AD, the pathological processes start many years prior to the occurrence of clinical dementia. The disease is progressive in nature, and typically develops slowly, with its early symptoms being elusive for the patient's family and less experienced clinicians.

The initial clinical hallmarks of AD include growing difficulties with remembering new information, interfering with the patient's normal daily functioning. The memory impairments are caused by damage to the neurons responsible for the formation of new memories. As the disease progresses, neuron loss continues, involving other parts of the brain, whereupon also other symptoms become prominent, such as decline in planning and solving problems, difficulties with completing everyday tasks at work, at home or at leisure, confusion with time and space, difficulties with remembering proper nouns, misplacing objects, social withdrawal and becoming less active, decreased or poor judgement, behaviour changes, depressed mood and increased anxiety, apathy or sleep disorders. The symptoms interfere with normal daily functioning, and in subsequent stages of AD the patient became dependent on other people's care. The rate of progression varies from patient to patient⁽⁸⁾.

The stage that precedes dementia is known as mild cognitive impairment (MCI). MCI is typically diagnosed if the patient is concerned about their decreased cognitive capacity (1) and their cognitive functioning is found to be objectively impaired in one or several cognitive domains (2), yet they are still fully independent in daily life (3) and there is no dementia present⁽⁹⁾.

The rapid advancement of the diagnostic methods (such as genetic testing, functional neuroimaging or biomarker

Opisane objawy prowadzą do nieprawidłowego funkcjonowania w życiu codziennym i w kolejnych etapach choroby pacjent wymaga pomocy osób trzecich. Tempo progresji objawów jest zróżnicowane⁽⁸⁾.

Fazą poprzedzającą wystąpienie otępienia jest okres łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment*, MCI), który może zostać rozpoznany, jeśli: u pacjenta występuje niepokój związany ze zmianami w zakresie sprawności poznawczej (1), obiektywnie stwierdza się obecność pogorszenia funkcjonowania poznawczego dotyczącego jednego lub kilku obszarów poznawczych (2), ale pacjent cechuje się w pełni zachowaną samodzielną zdolnością codziennego funkcjonowania (3) i nie stwierdza się otępienia⁽⁹⁾.

Dzięki szybkiemu rozwojowi metod diagnostycznych (badania genetyczne, neuroobrazowanie czynnościowe czy ocena biomarkerów) możliwe jest wczesne rozpoznanie AD – jeszcze w fazie MCI lub niekiedy w okresie zupełnie bezobjawowym⁽⁶⁾. Przeciętny czas konwersji MCI do otępienia w AD wynosi około 3 lat⁽¹⁰⁾, natomiast u osób z subiektywnymi skargami poznawczymi, u których podłożem zmian jest AD – nawet kilkanaście lat⁽¹¹⁾.

Ze względu na częsty brak dostępności wyżej wymienionych badań należy zwrócić szczególną uwagę na czynniki ryzyka AD, takie jak: wiek, obecność allelu ApoE4 genu kodującego apolipoproteinę E, rodzinne występowanie AD, urazy głowy z utratą przytomności, a także czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, np. niekontrolowane wysokie ciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, otyłość⁽⁶⁾.

Należy podkreślić, że szybkie ustalenie właściwego rozpoznania AD jest niezwykle istotne z punktu widzenia farmakoterapii, interwencji nefarmakologicznych oraz opieki nad pacjentem, sprawowanej najczęściej przez jego rodzinę.

POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

Postępowanie diagnostyczne przebiega w kilku etapach. Pierwszym krokiem jest zebranie wywiadu na temat specyfiki zaburzeń, czasu ich trwania oraz ich wpływu na codzienne funkcjonowanie chorego. Niezwykle istotne jest zwrócenie uwagi na rodzaj skarg zgłaszanych przez pacjenta oraz ewentualną rozbieżność ich treści z innymi informacjami.

Większość osób powyżej 65. roku życia skarży się na zaburzenia pamięci, ale raczej nie dotyczą one pamięci epizodycznej – kluczowej w AD, lecz zaburzeń koncentracji i aktualizacji nazw własnych. Najczęściej są to problemy z przypomnieniem sobie, co miało się do zrobienia, po co poszło się do innego pomieszczenia, gdzie położyło się konkretne przedmioty albo z przywołaniem w pamięci rzadko używanej nazwy własnej (np. nazwy leku czy nazwiska). Są to przejawy zmian związanych z wiekiem, głównie zaburzeń koncentracji, osłabienia dostępu do nazw własnych i dysfunkcji tzw. pamięci prospektywnej, która jest bardziej wykładnikiem zdolności planowania i wdrażania planu (funkcji wykonawczych) niż pamięci. W takich przypadkach pacjenci najczęściej zgłaszają się do

measurements) has facilitated early AD diagnosis, sometimes already in the MCI or even an asymptomatic stage⁽⁶⁾. The average time of MCI progression to AD is approximately 3 years⁽¹⁰⁾, whilst in patients reporting subjective cognitive symptoms, in whom AD is the pathology underlying the experienced changes, it may take up to over a dozen years for clinical AD to develop⁽¹¹⁾.

As frequently the diagnostic methods listed above are inaccessible, special attention should be paid to such AD risk factors as the patient's age, the presence of an ApoE4 allele, a family history of AD, a head injuries involving a loss of consciousness as well as cardiovascular risk factors, such as uncontrolled hypertension, diabetes, smoking and obesity⁽⁶⁾.

It must be highlighted that timely AD diagnosis is crucial as it allows to institute relevant pharmacological and non-pharmacological treatment and adequate care provided in most cases by the patient's family.

DIAGNOSTIC WORKUP

The diagnostic protocol involves several stages. The first step is obtaining detailed information regarding the type of the patient's disorders, their duration and influence on the person's daily functioning. It is especially important to carefully review the patient's complaints and their potential inconsistency or discrepancy with any additional information.

Most people over 65 years old report deteriorating memory, yet these complaints rarely involve episodic memory impairments essential to AD, whilst revolving around attention deficits and difficulties with retrieving proper nouns. This may include forgetting what one was about to do, why they came into a given room, where they put a given object, or recalling a rarely used proper noun, such as a name of a drug or somebody's surname. These are typical age-related memory problems, mostly involving attention deficits, problems in lexical access to proper names and dysfunctions of the so-called prospective memory, which is more of a reflection of the ability to plan and execute plans (executive functions) rather than of memory itself. In such cases, patients most often consult a physician out of their own initiative, and do not experience difficulties in daily functioning, despite the reported, often disproportionately severe problems caused by increased distractibility due to attention deficits. In such cases, the patient looks well-groomed, does not present with other difficulties in daily functioning, whilst refusing to accept the natural symptoms of cognitive aging⁽⁷⁾.

Episodic memory impairments typical for AD are more frequently reported by the patient's family than patients themselves. They typically involve doing the same things all over again, repeating the same information/news, continuously asking about the same things, forgetting recent arrangements or deadlines, losing track of dates.

gabinetu z własnej inicjatywy i nie mają żadnych trudności w codziennym funkcjonowaniu, mimo zgłaszanych, często nieadekwatnie nasilonych i prezentowanych problemów spowodowanych nadmiernym rozpraszaniem się w wyniku zaburzeń koncentracji. W takim wypadku pacjent jest zadbany, nie przejawia żadnych innych trudności w zakresie codziennego funkcjonowania, nie potrafi jednak zaakceptować fizjologicznych zmian związanych z poznawczym starzeniem się⁽⁷⁾.

Typowe dla AD zaburzenia pamięci epizodycznej są zgłaszane częściej przez osoby towarzyszące niż przez samego pacjenta. Najczęściej dotyczą one wielokrotnego powtarzania tych samych czynności lub informacji, częstego pytania o te same rzeczy, zapominania o niedawnych ustaleniach czy terminach, pomyłek w bieżących datach. W wielu przypadkach pacjent nie dostrzega swoich problemów, bagatelizuje (dysymuluje) ich częstotliwość lub nasilenie, często twierdzi, że wszystko z nim w porządku, ale uległ presji rodziny i dlatego znalazł się u lekarza – aby udowodnić, że jest zupełnie zdrowy⁽¹²⁾. Charakterystyczne dla AD jest występowanie apatyczności, bez odczuwania smutku, często mylonej z depresją, jako że chory coraz częściej porzuca swoje zainteresowania, wycofuje się z dotychczasowych aktywności, również towarzyskich i społecznych, ma coraz większe trudności w przygotowaniu złożonych posiłków, nie radzi sobie ze skomplikowanymi pracami domowymi oraz zaprzestaje dawnej dbałości o wygląd zarówno swojej osoby, jak i otoczenia⁽⁷⁾.

Dane uzyskane od wiarygodnego członka rodziny (opiekuna) mają kluczowe znaczenie dla diagnostyki. Staranny i we właściwy sposób przeprowadzony wywiad z opiekunem służy obiektywizacji informacji zebranych od pacjenta i przede wszystkim stanowi niekiedy jedyne źródło wiedzy o badanym, zwłaszcza gdy cechuje się on znacznego stopnia ograniczeniami fizycznymi i poznawczymi. Wywiad zawsze powinien prowadzić do uzyskania jak najbardziej szczegółowych danych na temat charakteru zaburzeń funkcji poznawczych u pacjenta, jego ogólnej kondycji zdrowotnej, przyjmowanych leków, ewentualnych zaburzeń zachowania oraz funkcjonowania społecznego^(7,13).

Następnym krokiem powinna być przesiewowa ocena stanu poznawczego, służąca również obiektywizacji skarg pacjenta. Analiza funkcjonowania poznawczego w zależności od wybranej metody może być źródłem informacji o obecności lub braku otępienia, jego rodzaju oraz stopniu zaawansowania. Umożliwia również monitorowanie skuteczności leczenia, pozwala na śledzenie progresji choroby i na prognozowanie kolejnych objawów^(13,14).

Przesiewowe metody oceny funkcjonowania poznawczego mają zróżnicowany charakter – od bardzo prostych, niewymagających wiele czasu, możliwych do przeprowadzenia przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (np. Mini-Cog)⁽¹⁵⁾, przez powszechnie używane narzędzia rekomendowane dla lekarzy specjalistów, np. test rysowania zegara CLOX⁽¹⁶⁾ i Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination, MMSE)⁽¹⁷⁾, metody

Commonly, the patient is unaware of their own problems, undermines or dissimulates their notoriety or seriousness, claims to be perfectly fine, and cites their family's whim as the reason for consulting the doctor, simply to prove that he/she is actually in good health⁽¹²⁾. It is also typical for AD patients to present with apathy without feeling sad, which is frequently confused with depression, as the patient tends to give up their hobbies, withdraw from earlier forms of activity, including social withdrawal, struggles with preparing more complex meals, does not handle more complex chores, and begins to neglect their own appearance and home⁽⁷⁾.

Information provided by a reliable family member or caregiver is crucial for the diagnosis. Careful and accurate history obtained from the patient's relatives helps to verify the information provided by the patient himself/herself, and may be the sole source of reliable information about them, especially if they present with significant physical and cognitive limitations. The interview should always be aimed at obtaining as detailed information as possible concerning the type of cognitive dysfunctions experienced by the patient, their overall health, taken medication, possible behavioural changes and social functioning^(7,13).

The next step is cognitive screening, aimed also at verifying the patient's complaints. Depending on the selected method, cognitive assessment helps detect or rule out dementia as well as identify its type and severity. It also allows to monitor the effectiveness of treatment and the disease's progression and predict subsequent symptoms^(13,14). Cognitive screening tests vary from very simple tools, requiring minimal time and possible to perform even by a general practitioner or family doctor (e.g. Mini-Cog)⁽¹⁵⁾, to popular specialist-recommended tools such as the clock drawing test (CLOX)⁽¹⁶⁾ and the Mini-Mental State Examination (MMSE)⁽¹⁷⁾, to less popularised and more time-consuming methods allowing to obtain more detailed data, such as Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE III) and a specialist neuropsychological examination⁽⁷⁾.

Despite the commercialisation of MMSE, it remains the most popular tool used for the diagnosis of dementia, primarily AD. A score of ≤ 24 points suggests dementia, which should be then confirmed or ruled out by other studies. The scale is effective in identifying AD patients, however, it is less helpful in identifying patients with other types of dementia, who may score higher than suggested by the information provided by the patient's caregiver or the patient's complaints. Apart from the overall score, an analysis of the profile reflected by the scores achieved in given MMSE items is important when differentiating AD patients. The latter are primarily characterised by confusion with time and problems with recalling previously repeated words⁽¹⁹⁾.

AD diagnosis is not complete without the evaluation of social functioning. Apart from identifying dementia or its absence,

rzadziej wykorzystywane i nieco bardziej czasochłonne, ale pozwalające na uzyskanie dokładniejszych danych, np. ACE III (Addenbrooke's Cognitive Examination III)⁽¹⁸⁾, po specjalistyczne badanie neuropsychologiczne⁽⁷⁾.

Mimo komercjalizacji skali MMSE jest to nadal najpopularniejsza metoda wykorzystywana w diagnozie otępień, przede wszystkim AD. Wynik ≤ 24 punktów wskazuje na proces otępienny, co trzeba oczywiście potwierdzić i/lub wykluczyć w innych badaniach. Skala ta dobrze różnicuje pacjentów z AD, ale w znacznie mniejszym stopniu pozwala zidentyfikować osoby z innymi rodzajami chorób otępiennych, które mogą uzyskiwać wyższe wyniki, niż sugerowałyby to wywiad uzyskany od opiekuna i zgłaszane skargi. W diagnostyce różnicowej AD oprócz wyniku liczbowego ważna jest analiza profilu na podstawie wyników w poszczególnych podpunktach skali MMSE. Pacjenci z AD mają przede wszystkim problemy w orientacji w czasie i znaczne trudności w przypomnieniu wcześniej powtórzonych słów⁽¹⁹⁾.

Diagnoza AD powinna również uwzględniać ocenę funkcjonowania społecznego. Poza stwierdzeniem obecności lub braku otępienia określa się także sprawność badanego w wykonywaniu codziennych czynności, co umożliwi dodatkowo określenie jego potrzeb w zakresie opieki. Najbardziej użyteczne są dane uzyskane podczas rozmowy z opiekunem, niezbędne informacje szybko i łatwo zdobywa się także przy zastosowaniu Kwestionariusza Aktywności Funkcjonalnej (Functional Activity Questionnaire, FAQ)⁽²⁰⁾ lub skali AD8⁽²¹⁾, które zawierają pytania o charakterystyczne dla AD problemy w codziennych czynnościach.

Ustalając rozpoznanie AD, należy również wziąć pod uwagę, że uzyskane wysokie wyniki w skalach przesiewowych niemal zawsze wymagają wyjaśnienia, co wynika stąd, że u niektórych pacjentów, zwłaszcza z wysokim przedchorobowym poziomem funkcjonowania, uzyskujących w skali MMSE wynik bliski prawidłowemu, znaczące deficyty pamięci epizodycznej, typowe dla początku AD, mogą pozostać niewykryte.

Jakiegokolwiek pogorszenie stanu poznawczego również warto zweryfikować w badaniach laboratoryjnych. Jeśli ich wyniki są prawidłowe, następnym etapem powinny być konsultacja lekarza specjalisty (neurologa, psychiatry lub geriatry) oraz badania neuroobrazowe (w zależności od wskazań i dostępności może to być tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny).

Część skal przesiewowych jest powszechnie znana i dostępna, więc wszelkie rozbieżności pomiędzy danymi z wywiadu i obserwacji oraz informacji od opiekuna a uzyskanym wynikiem liczbowym powinno się zweryfikować. W takim przypadku badanie neuropsychologiczne staje się nieodzowne, a konsultacja lekarza psychiatry może wyjaśnić obecność nasilonych zaburzeń koncentracji lub wykazać istnienie zaburzeń natury psychicznej⁽¹⁹⁾.

Odpowiedni wywiad, wnikliwa ocena stanu poznawczego i zastosowanie technik różnicowych pozwalają na w miarę trafne rozpoznanie otępienia w przebiegu AD, o ile mamy

the patient's competence in completing daily tasks is evaluated to find out their needs in terms of care. The information provided by the person's caregiver is the most helpful in this respect, yet the necessary information may also be easily obtained with the Functional Activity Questionnaire (FAQ)⁽²⁰⁾ or AD8 scale⁽²¹⁾, which contain questions about problems with daily tasks typical for AD patients.

High scores in screening tests nearly always warrant further analysis and confirmation, as it is easy to miss the diagnosis of AD in some patients with nearly normal MMSE scores, whose cognitive performance previous to the development of AD was high.

Any cognitive decline is also worth verifying by laboratory tests. If the laboratory findings are normal, the next step involves consultation by a specialist (neurologist, psychiatrist or geriatrician) and neuroimaging results (computed tomography or MRI, depending on the indications and the availability).

Since some of the screening scales are widely used, any discrepancies between the patient's history, observation and information provided by the person's caregiver and the achieved score should be verified. In such cases, neuropsychological evaluation becomes necessary, with psychiatric consultation helping to explain the presence of increased attention deficits or detect possible psychiatric disorders⁽¹⁹⁾. Taking detailed history, performing thorough cognitive evaluation and applying relevant differential protocol facilitate a relatively accurate diagnosis of dementia due to AD in typical cases, i.e. in the amnesic variant. The classic form of AD, with predominant episodic memory impairments, which are initially relatively isolated, but in later stages co-exist with other cognitive dysfunctions and typical problems in daily functioning (as described above), is a model example of dementia. In atypical forms of the disease, the diagnosis may be challenging due to the absence of predominant memory impairments and early presence of cognitive impairments not characteristic for classic AD.

DISTINGUISHING ALZHEIMER'S DISEASE FROM OTHER FORMS OF COGNITIVE DECLINE

Natural aging

As pointed out above, not all cognitive impairments manifest dementia. While taking history, it is necessary to analyse thoroughly what type of lapses the patient experiences and in what situations they occur, instead of relying solely on the patient's general complaints about "forgetfulness." The popular idea of general memory decline differs from the actual episodic memory impairments specific for AD.

Mood changes

Changes in mood are invariably associated with problems with cognitive functioning, primarily attention

do czynienia z jej typowym przebiegiem, czyli z wariantem amnestycznym. Klasyczna postać AD, w której dominują zaburzenia pamięci epizodycznej, na początku względnie izolowane, później ze współtowarzyszącymi dysfunkcjami pozostałych procesów poznawczych oraz typowymi problemami w codziennym funkcjonowaniu (opisanymi wcześniej), jest modelowym przykładem otępienia. W przypadku atypowych postaci choroby diagnoza może być utrudniona z powodu braku dominujących zaburzeń pamięci i wczesnej obecności zaburzeń poznawczych nietypowych dla tego schorzenia.

RÓŻNICOWANIE CHOROBY ALZHEIMERA Z INNYMI PRZYCZYNAMI GORSZEJ SPRAWNOŚCI POZNAWCZEJ

Fizjologiczne starzenie się

Jak wspomniano wcześniej, nie wszystkie doświadczane przez pacjenta zaburzenia poznawcze są przejawem toczącego się procesu otępiennego. W trakcie zbierania wywiadu warto głębiej przeanalizować, z czym tak naprawdę pacjent ma problemy i w jakich sytuacjach się one pojawiają, zamiast opierać się tylko na zgłaszanych skargach na „kiepską pamięć”. Kolokwialne rozumienie zaburzeń pamięci odbiega od rzeczywistych dysfunkcji pamięci epizodycznej, stanowiących neuropsychologiczny marker AD.

Zaburzenia nastroju

Zaburzenia nastroju nierozdzielnie wiążą się z problemami w zakresie funkcjonowania poznawczego, głównie w postaci zaburzeń koncentracji, pogorszenia pamięci i osłabienia w zakresie kontroli wykonawczej. Dane epidemiologiczne wskazują, że depresja występuje u 15–20% osób w podeszłym wieku, a wśród osób starszych korzystających z pomocy medycznej – nawet u 30%⁽²²⁾, co znacznie przewyższa odsetek pacjentów z AD w tej grupie wiekowej⁽²³⁾. Depresja u osób w starszym wieku ma odmienny obraz kliniczny niż w populacji młodszej, cechuje się bardziej zróżnicowaną i zwykle złożoną etiologią, z częstym współwystępowaniem objawów somatycznych. Najczęściej jest to stan przewlekły, obciążony ryzykiem rozwoju poważnych konsekwencji dla zdrowia i życia pacjenta. Uważa się, że przypadki depresji wieku podeszłego wciąż nie są w dostatecznym stopniu rozpoznawane (a co za tym idzie – leczone), a ze względu na znaczne rozpowszechnienie oraz poważne skutki stanowią obecnie coraz większy problem społeczno-medyczny⁽²⁴⁾. Z uwagi na występowanie w obrazie klinicznym AD apatyczności depresja wieku podeszłego jest często mylona z tym typem otępienia. Obok depresji wieku podeszłego powszechnym zjawiskiem są zaburzenia lękowe, występujące nawet u 21,6% populacji osób w starszym wieku. Zaburzenia lękowe są częstsze u kobiet, osób chorujących somatycznie, osób z niższym wykształceniem (z powodu podeszłego wieku są to również osoby z niższymi dochodami)

deficits, memory impairments and declined executive function. According to epidemiological data, the prevalence of depression in the elderly population is 15–20%, with the number as high as 30% among seniors receiving medical care⁽²²⁾, significantly exceeding AD prevalence in this age group⁽²³⁾. The clinical manifestation of depression in elderly patients differs from that seen in younger population, with the condition being characterised by a more diverse and usually complex aetiology, and frequently co-occurring with somatic symptoms. Most frequently it is a chronic condition, and is associated with an increased risk of death and illness. It is believed that geriatric depression remains underdiagnosed (and thereby left untreated), whilst its growing prevalence and serious consequences make it an emerging public health problem⁽²⁴⁾. As apathy is a part of the clinical picture of AD, geriatric depression tends to be confused with this type of dementia.

Aside from geriatric depression, anxiety is a common condition in this age group, affecting up to 21.6% of the elderly population. Anxiety disorders are more common in women, individuals suffering from medical conditions, those with a low education level (due to their advanced age they often live on low income) and people with a history of psychological trauma (such as war-time experiences or death of family members). The coexistence of these two types of psychiatric disorders is frequent and clinically significant, and in the elderly population it affects as many as 60% of patients presenting with mood changes⁽²²⁾.

Malingering dementia

Malingering or feigning dementia increasingly often becomes a way of seeking tangible benefits associated with being considered ill. Despite the broad awareness that AD is the most common cause of dementia, many specialists lack adequate, in-depth knowledge concerning its clinical picture and course. AD diagnosis tends to be challenging, complaints about cognitive decline are difficult to verify, there is a scarcity of clinicians specialising in dementia-related conditions, whilst popular knowledge is readily available from many sources. It is, therefore, necessary to ensure a close collaboration of specialists in different fields, careful surveillance of the patient's behaviour, verification of the reported problems by an experienced psychologist and specialist testing⁽⁷⁾.

Medical conditions that mimic or cause dementia

Elderly patients commonly present with multiple comorbidities that may result with cognitive dysfunctions. As a result, they may develop a type of dementia distinct from AD, with a different clinical picture. The typical challenges of geriatric medicine include comorbidity,

oraz u osób po traumatycznych doświadczeniach życiowych (przeżycia okresu wojny, śmierć członków rodziny). Współwystępowanie obu tych zaburzeń jest częste i istotne klinicznie, a w populacji osób w podeszłym wieku dotyczy nawet 60% pacjentów z zaburzeniami nastroju⁽²²⁾.

Symulowanie

Otępienie coraz częściej staje się sposobem na uzyskanie wymiernych korzyści z bycia chorym. Mimo świadomości, że AD stanowi najczęstszą przyczynę otępienia, wielu specjalistów nie ma rzetelnej wiedzy na temat obrazu klinicznego i przebiegu tej choroby. Jej rozpoznanie bywa problematyczne, skargi na zaburzenia poznawcze trudno jest zobiektywizować, niewielu lekarzy specjalizuje się w rozpoznawaniu chorób przebiegających z otępieniem, a wiedza popularnonaukowa jest łatwo dostępna. W takiej sytuacji konieczne są ścisła współpraca wszystkich specjalistów, wnikliwa obserwacja zachowania pacjenta, obiektywizacja zaburzeń dokonana przez doświadczonego psychologa oraz wykonanie specjalistycznych badań⁽⁷⁾.

Schorzenia somatyczne

Pacjenci w podeszłym wieku najczęściej są obciążeni licznymi schorzeniami somatycznymi, które wtórnie mogą prowadzić do problemów poznawczych. W konsekwencji może się u nich rozwinąć typ otępienia inny niż AD, o odmiennym obrazie klinicznym. Typowe cechy medycyny geriatrycznej to przede wszystkim: wielochorobowość, polipragmatyzacja, brak typowej symptomatologii oraz występowanie wielkich problemów geriatrycznych. W populacji pacjentów w podeszłym wieku najczęściej spotyka się niewydolność układu sercowo-naczyniowego, niewydolność krążenia mózgowego i choroby metaboliczne. Choroby przewlekłe, częste w tej grupie, wpływają na zaburzenia czynności całego organizmu, a dysfunkcje w sferze biologicznej rzutują również na stan poznawczy, psychiczny i społeczny pacjenta⁽²⁵⁾, mylnie wskazując na AD jako przyczynę gorszego funkcjonowania.

PRZYCZYNY NIEROZPOZNAWANIA CHOROBY ALZHEIMERA

Jako że AD najczęściej dotyczy osób w wieku podeszłym, któremu przypisywane są objawy zaburzeń poznawczych, trudności w samodzielnym funkcjonowaniu i obecność zaburzeń zachowania, niewątpliwym utrudnieniem jest zbyt późne zgłaszanie się pacjentów do lekarza, co wynika z braku wiedzy o różnicach pomiędzy starzeniem się fizjologicznym i patologicznym. Problem ten dotyczy niestety również sporej grupy lekarzy, którzy nie są w stanie zweryfikować, które ze zmian wynikają z procesu chorobowego, a które są wynikiem normalnego starzenia się. Kolejną przyczynę nierozpoznawania AD stanowi brak wiedzy o jej obrazie klinicznym, który w powszechnej opinii kojarzy się wyłącznie z bardzo zaawansowanym otępieniem.

polypharmacy, atypical symptomatology and the so-called geriatric giants. In the elderly population, the most commonly encountered medical problems include cardiovascular disease, decreased cerebral blood flow and metabolic diseases. Chronic diseases, frequent in this age group, result with systemic dysfunctions, and affect the patient's cognitive, mental and social status⁽²⁵⁾, which is sometimes misattributed to AD as the underlying cause of the deteriorated functioning.

MISSED AND DELAYED DIAGNOSIS

Elderly age is generally attributed with cognitive dysfunctions, difficulties with independent functioning and behaviour changes, hence the major obstacle in the timely diagnosis of AD is delaying consultation due to a lack of awareness concerning the differences in natural and pathological aging. Unfortunately, also many clinicians are not competent enough to distinguish changes that are the result of a pathological process from those caused by natural aging. Another reason why AD diagnosis is often missed is the lack of awareness about its clinical picture, in popular belief associated with severe dementia only.

Also, even if the patient seeks consultation having been persuaded by their family to seek help, if they are not accompanied by a caregiver/family member, they may dissimulate and downplay their symptoms, which is a common occurrence in the initial stages of dementia related to AD⁽¹²⁾.

Not all specialists are knowledgeable about the correct diagnostic workup for AD (the necessity of verifying the information provided by the patient, performing additional tests). The diagnostic process tends to be costly and time-consuming for both the patient and the clinician, often requiring multiple consultations with various specialists (geriatrician, internal medicine specialist, neurologist, neuropsychologist, speech therapy specialist) that are frequently inaccessible or available only at long waiting periods, which may delay the correct diagnosis up to well over a year's time.

Also atypical AD variant contribute to delayed and missed diagnosis. Patients with visual manifestations may for many years keep seeking ophthalmological help. Patients with apraxia are frequently misdiagnosed with corticobasal degeneration, thus not receiving adequate pharmacological therapy. Patients with logopenic and mixed variants of AD are often misdiagnosed with vascular disorders and are medicated with drugs improving cerebral circulation, whilst patients with the frontal variant and those with EOAD, due to changes in behaviour are often treated for psychiatric conditions, without considering neurodegenerative aetiology of their problems.

SUMMARY

A prompt and accurate diagnosis of dementia in AD facilitates the implementation of pharmacological therapy

Nawet jeśli pacjent zostanie namówiony przez rodzinę do zgłoszenia się do lekarza specjalisty, to znajdując się w gabinecie bez opiekuna, może dyssymulować objawy, co jest charakterystyczne dla początku procesu otępiennego w przebiegu AD⁽¹²⁾.

Nie wszyscy lekarze specjaliści mają wystarczającą wiedzę o schemacie procesu diagnostycznego (konieczność obiektywizacji informacji uzyskanych od pacjenta i wykonanie niezbędnych badań dodatkowych). Niekiedy proces ten jest kosztowny, czasochłonny zarówno dla pacjenta, jak i lekarza; niejednokrotnie wymaga wielu wizyt u różnych specjalistów (geriatra, internista, psychiatra, neurolog, neuropsycholog, neurologopeda), często niedostępnych lub dostępnych w odległych terminach, co powoduje wydłużenie procesu uzyskania właściwej diagnozy nawet do kilkunastu miesięcy.

Kolejnym problemem jest atypowa prezentacja AD, która opóźnia lub utrudnia ustalenie właściwego rozpoznania. Pacjenci z wariantem wzrokowym przez wiele lat szukają pomocy u lekarza okulisty. U osób z zaburzeniami praktyki często mylnie stwierdza się zwyrodnienie korowo-podstawne i nie otrzymują one stosownej farmakoterapii. Chorym z językowym i mieszanym wariantem AD przypisuje się naczyniowe podłoże trudności, włączając preparaty usprawniające krążenie mózgowe, a pacjentów z wariantem czołowym i postacią o wczesnym początku z powodu obecności zaburzeń zachowania traktuje się jako przypadki psychiatryczne, bez uwzględnienia choroby pierwotnie neurozwyrodnieniowej.

PODSUMOWANIE

Szybka i trafna diagnoza otępienia w AD pozwala na włączenie tradycyjnej farmakoterapii o udowodnionej skuteczności, która ma za zadanie łagodzić objawy otępienia⁽⁶⁾. Na tym etapie pacjent najczęściej pozostaje samodzielny, nie wymaga pełnej opieki ze strony opiekuna; opiekun zaś, mając świadomość przyczyn występujących problemów, znacznie lepiej radzi sobie z codziennymi trudnościami wynikającymi z choroby podopiecznego.

Ustalenie rozpoznania AD w fazie przedklinicznej pozwala na wprowadzenie metod interwencyjnych, których zadaniem jest odroczenie w czasie manifestacji pełnego otępienia. Do najważniejszych spośród nich należą interwencje żywieniowe – zmiana sposobu odżywiania na bardziej przyjazne sercu⁽²⁶⁾ i wprowadzenie specjalistycznych nutraceutyków⁽²⁷⁾ – oraz wzmożenie aktywności poznawczej, społecznej i fizycznej, a także dbałość o stan somatyczny i emocjonalny⁽²⁶⁾.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji. Jednocześnie pragnie poinformować, że jest członkiem międzynarodowego panelu ekspertów oraz konsultantem firmy Nutricia Medyczna Sp. z o.o.

effective in lessening the symptoms of dementia⁽⁶⁾. At this stage, the patient most typically remains independent and does not require full-time care, whilst the patient's family gains awareness of the root of the person's problems, and is thereby better equipped to handle daily problems related to the person's condition.

AD diagnosis made in the preclinical stage of the disease also allows to take advantage of non-pharmacological measures aimed at delaying full-blown dementia. These strategies primarily consist in a more heart-healthy diet⁽²⁶⁾, use of specialist nutrition supplements, motivating the patient for greater cognitive, social and physical activity as well as ensuring their physical health and emotional wellbeing⁽²⁶⁾.

Conflict of interest

The author does not declare any financial or personal links to other persons or organisations that could adversely affect the content of this publication. She wishes to inform, nonetheless, that she is a member of an international expert panel and consultant for Nutricia Medyczna Sp. z o.o.

Piśmiennictwo / References

1. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA et al.: Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 785–796.
2. Braak H, Del Tredici K: Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin? *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 708–714.
3. Ducharme S, Dickerson BC: The neuropsychiatric examination of the young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am* 2015; 38: 249–264.
4. Vieira RT, Caixeta L, Machado S et al.: Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2013; 9: 88–95.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al.: Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614–629.
6. Gabryelewicz T, Mandecka M: Wyzwania terapii otępienia w chorobie Alzheimera. *Aktualn Neurol* 2013; 13: 103–108.
7. Barczak A: Jak rozpoznać pierwsze objawy otępienia? *Med Dypł* 2017; 26 (2): 60–67.
8. Alzheimer's Association: 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 332–384.
9. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–279.
10. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M: Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 252–265.
11. Garcia-Portecak S, Eriksdotter M, Jelic V et al.: Subjective cognitive impairment: towards early identification of Alzheimer disease. *Neurologia* 2016; 31: 562–571.
12. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ et al.: The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136–1139.
13. Barczak A, Gorzkowska A, Klimkowicz-Mrowiec A: Ocena zaburzeń funkcjonowania poznawczego. In: Diagnostyka i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. *Medisfera, Otwock* 2012: 11–29.
14. Barczak A, Mandecka M: Badania przesiewowe w diagnostyce łagodnych zaburzeń poznawczych i otępienia. *Med Dypł Zeszyt Edukacyjny: Otępienie* 2012; 2: 9–11.
15. Borson S, Scanlan J, Brush M et al.: The Mini-Cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1021–1027.
16. Royall DR, Cordes JA, Polk M: CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 588–594.
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198.
18. Hsieh S, Schubert S, Hoon C et al.: Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013; 36: 242–250.
19. Barczak A: Jak rozpoznać otępienie? Wskazówki neuropsychologa. *Med Dypł Zeszyt Edukacyjny* 2013; 2: 4–7.
20. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr et al.: Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982; 37: 323–329.
21. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK et al.: The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology* 2005; 65: 559–564.
22. Zwyrtak E, Rymaszewska J: Zaburzenia depresyjne a zaburzenia lękowe u osób w podeszłym wieku, różnicowanie, diagnostyka i leczenie. *Geriatrics* 2015; 9: 39–49.
23. Kiejna A, Frydecka D, Biecek P et al.: Epidemiologia zaburzeń otępiennych w Polsce – przegląd badań. *Post Nauk Med* 2011; 8: 676–681.
24. Dobrzyńska E, Rymaszewska J, Kiejna A: Depresje u osób w wieku podeszłym. *Psychogeriatrics Polska* 2007; 4: 51–60.
25. Muszalik M, Biercewicz M: Problemy opiekuńcze u osób w starszym wieku. In: Kędziora-Kornatowska K, Muszalik M, Skolmowska E (eds.): *Pielęgniarstwo w opiece długoterminowej*. PZWL, Warszawa 2017: 131–139.
26. Barczak A: Wykształcenie, aktywność umysłowa i socjalna jako czynniki protekcyjne otępienia. *Aktualn Neurol* 2014; 14: 161–166.
27. Barczak A: Skuteczność kliniczna doustnego preparatu Souvenaid® jako wsparcia nefarmakologicznego osób z chorobą Alzheimera – przegląd badań. *Aktualn Neurol* 2017; 17: 115–120.