

Kliiniline küsimus nr 3:

Kas kõikidele dementsussündroomi kahtlusega isikutele on vajalik teha kõik diferentsiaaldiagnostilised laboratoorsed analüüsid vs. mitte?

- biokeemia,
- B12,
- kilpnäärme analüüsid,
- borrelioos,
- HIV,
- süüfilis

Kriitilised tulemusnäitajad: ravitavate dementsuste diagnoosimine, teiste dementsussündroomi põhjustavate haiguste välistamine

Otsingustrateegia: AGREE-ga hinnatud ravijuhendid, millele lisaks otsisin WHO ravijuhendite, NICE-i, Cochrane'i andmebaasist, PubMedist ning Google Scholarist juurde materjali otsingusõnadega „Alzheimer disease OR Alzheimer OR dementia AND laboratories OR laboratory OR blood tests AND suspected“.

Relevantsetest juhenditest leidsin lisaks Ameerika perearstidele mõeldud juhise ning American Academy of Neurology soovitusel (2001a)

Lisaks ravijuhenditele otsisin PubMedist ning Google Scholarist süstemaatilisi ülevaateid ning meta-analüüse kõikide ülalnimetatud analüüside kohta eraldi, kuid neid viimase 10 aasta jooksul on avaldatud väga vähe – teemakohastest vaid subkliinilise hüpootüreoosi, kõrvalkilpnäärme haigusseisundite ning homotsüsteiini kohta. Rohkem on avaldatud läbilõikeuuringuid, prospektiivseid vaatlusuuringuid ja juhuanalüüse, vähem randomiseeritud uuringuid.

Neuroborrelioosi ja dementsuse kohta leidsin ühe prospektiivse uuringu.

Süstemaatilised ülevaated:

Meta-analüüsi põhjal on potentsiaalselt ravitavate dementsuste osakaal vähenenud (13,2% -> 9%; nii metaboolsed kui struktuursed põhjused on kokku arvestatud) tänu heale üldmeditsiinilisele käsitlusele, mistõttu leitakse rohkem metaboolseid nihkeid, depressiooni ning struktuurseid ajupatoloogiaid üles varem, kui need rasket kognitiivset defitsiiti põhjustavad. Väga väike osa potentsiaalselt ravitavatest dementsustest on adekvaatse raviga täielikult (0,3%) või osaliselt (0,3%) taaspöörduvad. Suurema tõenäosusega on kognitiivne defitsiit ravitav noorematel inimestel (20-60a), kellel on anamnees pigem lühike (alla 2 aasta) [1].

Hüperparatüreoosi kirurgilise ravi järgselt on täheldatud kognitiivse funktsiooni paranemist, kuid erinevates uuringutes on saadud vastuolulisi tulemusi. Süstemaatilises ülevaates (2015a) uuriti seost nii primaarse kui sekundaarse hüperparatüreoosi ning kognitiivse düsfunktsiooni ja dementsuse vahel. Leiti 27 madala või mõõduka kvaliteediga uuringut. Primaarse hüpertüreoosi kirurgilise ravi efekti hindas 13 uuringut, millest selgeid järeldusi teha ei saa – mõnes uuringus puudub kontrollgrupp, patsiente on jälgitud lühikese aja jooksul peale primaarse hüperparatüreoosi kirurgilist ravi. Uuringud on väga heterogeensed, kasutatud on mitmeid erinevaid kognitiivseid teste hindamaks kognitiivse funktsiooni erinevaid domeene. Tulemused on erinevates uuringutes vastuolulised ning raskesti võrreldavad.

Primaarse hüperparatüreoosi mitte-kirurgilise ravi kohta leiti 6 uuringut, millest vaid üks oli prospektiivne, ülejäänud läbilõikeuuringud ning juht-kontrolluuringud. Prospektiivses uuringus (n=514) leiti, et kõrge PTH tasemega inimestel on 2-kordselt tõusnud risk kognitiivse häire või dementsuse kujunemiseks. 36%-l valimist oli juba algselt kognitiivne häire, mistõttu ei pruugi PTH tõusu ja kognitiivse häire kujunemise seos olla põhjuslik. Teistes uuringutes leiti mõningaid seoseid kõrge PTH ja kehva üldise kognitiivse võimekuse ning täidesaatvate funktsioonide häire vahel. Kokkuvõttes on mõningaid viiteid, et eksisteerib seos kõrge PTH ja kognitiivse düsfunktsiooni vahel, kuid uuringute tulemused on vastuolulised.

Sekundaarse hüperparatüreoosi uuringute (kokku 6 uuringut) põhjal on viiteid, et selle haigusseisundi ning kognitiivse düsfunktsiooni vahel on mingil määral seos. Ei saa välja tuua konkreetset kognitiivse häire mustrit, mis sel puhul kujuneb [2].

Väljendunud hüpootüreoosi ning kognitiivse düsfunktsiooni vaheline seos on teada, kuid ebaselgem on subkliinilise hüpootüreoosi ja kognitiivse häire vaheline seos. Meta-analüüsi põhjal (15 uuringut) leiti, et olemasolevate andmete põhjal ei esine seost subkliinilise hüpootüreoosi ning kehva üldise kognitiivse võimekuse, täidesaatvate funktsioonide häire ega mäluhäire vahel [3].

[Type text]

Kõrgenenud homotsüsteiini taset on seostatud kognitiivse düsfunktsiooniga. Süstemaatilise ülevaate ning meta-analüüsi põhjal (19 uuringut) ei leitud, et homotsüsteiini taset langetav ravi B-grupi vitamiinidega mõjutaks kognitiivset funktsiooni neil, kel on kognitiivne düsfunktsioon, ega ka neil, kel seda ei ole [4]. Krooniline neuroborrelioos, mis avaldub kesknärvisüsteemi nähtudega, on väga harv. Kognitiivset häiret on seostatud kroonilise kesknärvisüsteemi borrelioosiga, kuid juhtumeid on vähe kirjeldatud. 2014a prospektiivses uuringus vaadati neuroborrelioosi ja dementsuse vahelist seost. Uuriti 1594 patsienti, kellest 20-l diagnoositi neuroborrelioos (positiivse intratekaalse anti-borrelia antikehade indeksi põhjal). Neist 7-l (0,44%) peale antibakteriaalset ravi dementsus kas stabiliseerus või tekkis kerge kognitiivse funktsiooni paranemine. 13-l patsiendil (0,81%) kognitiivne funktsioon halvenes vaatamata antibakteriaalsele ravile – neil diagnoositi jälgimisperioodi lõpuks (5.0 ± 2.9) neurodegeneratiivne dementsus (Alzheimeri tõbi neljal, Alzheimeri tõbi koos Lewy kehakeste haigusega ühel, Lewy kehakeste haigus ühel, frontotemporaalsagara degeneratsioon ühel, hipokampaalne skleroos ühel ning vaskulaarne dementsus ühel patsiendil). Kokkuvõttes soovitatakse dementsel inimestel, kel seerumis on borrelia-vastased antikehad, teha liikvorianalüüs borrelia-vastaste antikehade indeksi määramiseks [5].

Viited

Kokkuvõtte (abstract või kokkuvõtlikum info)	Viide kirjandusallikale
1. <u>Meta-analüüs:</u> 39 uuringut, kokku 7042 patsienti (kellest 5620 olid dementsed). <u>Tulemused:</u> 9%-l patsientidest oli potentsiaalselt ravitav dementsuse põhjus (metaboolsed ja strukturealsed põhjused on kokku arvestatud). Neist aasta pärast adekvaatset ravi oli kognitiivne defitsiit täiesti taandunud 0.3%-l ning osaliselt taandunud 0.3%-l. <u>Kõige sagedasemad ravitavad põhjused olid:</u> metaboolsed häired (1.1%), normaalarõhu hüdroseefalus (1.0%), depressioon (0.9%) ja ajutuumor (0.9%). <u>Kokkuvõtte:</u> potentsiaalselt ravitavate dementsuste osakaal on vähenenud (1982a meta-analüüsis 13.2%, millest 7.0% osaliselt või täielikult taandus raviga), tänu patsientide heale üldmeditsiinilisele käsitlusele – leitakse rohkem metaboolseid nihkeid, depressiooni ning strukturealseid ajupatoloogiaid üles varem, kui need rasket kognitiivset defitsiiti põhjustavad. Inimestel, kellel on depressioon koos kognitiivse düsfunktsiooniga, tekib ka vaatamata adekvaatsele depressiooniravile suurema tõenäosusega „pöördumatu“ kognitiivne defitsiit. Äärmiselt harvad on juhtumid, kus dementsus on puhtalt sekundaarne hüpofüüsi (1 juhtum 2781-st) ning seejuures ravitav. B12 defitsiidi adekvaatse raviga paranevad vereanalüüsi tulemused, kuid 84%-l patsientidest püsib kognitiivne defitsiit 3 ja 24-kuu pärast. Suurema tõenäosusega on kognitiivne defitsiit ravitav noorematel inimestel (20-60a), kellel anamnees on pigem lühike (alla 2 aasta). Neil on ravimatu dementsuse risk (Alzheimer, vaskulaarne) väiksem. Enamasti on kas anamneesis või kliinilises leius midagi, mis viitab sekundaarsele dementsuse põhjusele. Autor rõhutab, et kuna vanemaealistel on ravitava dementsuse põhjus väga haruldane, ei peaks neist kõikidel otsima kõikvõimalikke dementsuse põhjuseid, kuna valepositiivsete tulemuste tõenäosus ja patsiendi koormamine uuringutega on suur. Samas, iga kognitiivse defitsiidi/demensuse juhtumi puhul tuleb ikkagi patsienti uurida potentsiaalselt ravitavate põhjuste osas.	The Decreasing Prevalence of Reversible Dementias. An updated Meta-analysis. <i>Clarfield, AM. Arch Intern Med.2003; 163:2219-2229</i> AMSTAR 4/11 (üks autor; meta-analüüsiks valitud artiklite tõendus põhjus ei ole hinnatud; ei ole statistiliselt arvutatud publication bias't (kuigi selle üle on arutletud); ei ole märgitud huvide konflikti) Lisasin, kuna potentsiaalselt ravitavate dementsuste teemalistes artiklites sageli viidatakse sellele meta-analüüsile ja paremat ei ole veel tehtud.
2. Süstemaatiline ülevaade, mille eesmärk on hinnata PTH ja	Parathyroid Hormone, Cognitive Function and Dementia: A

kõrvalkilpnäärme funktsioonihäire ning kognitiivse funktsiooni ja dementsuse vahelist seost.

Leiti 27 madala ja mõõduka kvaliteediga uuringut. Kuna uuringutulemused olid ebapiisavalt esitatud ning uuringud väga heterogeensed (erinevates uuringutes kasutati erinevaid kognitiivseid teste), ei saanud nende põhjal meta-analüüsi teha.

Tulemused:

1. Primaarne hüperparatüreoos

1.1. kirurgiline ravi

- 13 uuringut, millest 1 on randomiseeritud kliiniline uuring (9 patsienti) ning 12 pre- ning post-op seisundi võrdlevat uuringut (millest 8-l oli kontrollrühm ning 5-l ei olnud).

- RCT-s on tulemused ebatäpselt esitatud. 6 kuud peale operatsiooni nimetatakse olulist muutust **Scoop sõnade testis**, kuid jääb ebaselgeks, millisel grupil muutus esines ning kas see muutus oli positiivses või negatiivses suunas võrreldes preoperatiivse testi tulemustega.

- Kontrollrühmaga vaatlusuuringud: 5/8-st uuringul kirurgilise ravi patsientidel tulemused vähemalt ühes kognitiivses testis paranesid oluliselt. 3-s uuringus, kus hinnati globaalset kognitiivset funktsiooni, leiti erinevaid tulemusi („mixed results“); 2-s uuringus muutust ei leitud; 1-s uuringus leiti postoperatiivselt oluliselt paranenud globaalne kognitiivne funktsioon.

Mälufunktsioon paranes 5-s uuringus 1...3 mälu alaliigi testis, kuid 19-s mälu alatestis muutust ei olnud.

Täidesaatvaid funktsioone hinnati 5-s uuringus, millest üheski postoperatiivselt tulemused ei paranenud.

Tähelepanuvõime paranes 1-s uuringus 4-st.

Abstraktne mõtlemine, visuaalne töötlemine, ja ruumitaju paranes mõnes uuringus postoperatiivselt (hinnati WAIS skaalal).

- Ilma kontrollrühmata vaatlusuuringud: 3/5-st uuringust raporteeriti vähemalt ühe kognitiivse funktsiooni näitaja paranemist postoperatiivselt.

1-s uuringus ei paranenud globaalne kognitiivne võimekus.

Mälu paranes oluliselt kahes uuringus.

Täidesaatev funktsioon paranes ühes uuringus.

Tähelepanu paranes kahes uuringus.

Ühes uuringus leiti 40%-l opieelselt kognitiivse düsfunktsiooniga inimestest postoperatiivselt paranenud kognitiivne funktsioon. 18,6%-l patsientidest aga oli post.op kognitiivse funktsiooni langus – põhiliselt mälu ja täidesaatvate funktsioonide osas.

-> Despite that these studies [31–35] support a beneficial effect of parathyroidectomy and therefore reduction of PTH levels on cognitive outcomes, the lack of a control group and the short-term follow-up do not allow differentiation between improvements due to surgery and improvements due to practice effects. Taken together, studies of primary hyperparathyroidism provide mixed evidence to support an association with poorer memory and other cognitive domains.

1.2. mitte-kirurgiline ravi: 6 uuringut, milles vaadati seerumi PTH ja kognitiivse funktsiooni või dementsuse vahelist seost. Neist ainsas prospektiivses uuringus leiti, et kõrgeenenud PTH tasemega inimestel oli 2-kordselt tõusnud risk kognitiivseks häireks või dementsuse kujunemiseks 1 ja 5 aasta, kuid mitte 10-aasta pärast (selleks ajahetkeks oli ka valim väga väike). Kuna 36%-l valimist oli juba algselt kognitiivne häire, ei pruugi PTH tõusu ja kognitiivse häire kujunemise seos olla põhjulik.

Systematic Review. Ilianna Lourida et al.

PLOS ONE |

DOI:10.1371/journal.pone.0127574

May 26, 2015

AMSTAR 9/11

[Type text]

1 läbilõikeline uuring demonstreeris seost kõrgeenenud PTH ja kehvema globaalse kognitiivse ning täidesaatvate funktsioonide osas. 2-s juht-kontrolluuringus ei leitud olulist PTH taseme erinevust kontrollrühma, kognitiivse häire, Alzheimeri tõvega patsientide ega teiste dementsustega patsientide seas. Ka ei olnud PTH taseme erinevust Alzheimeri tõvega patsientide ega teiste dementsuste või psühhiaatriliste haigustega patsientide vahel. 2-s juht-kontrolluuringus aga leiti, et dementsedel naistel on oluliselt kõrgem PTH tase võrreldes kontrollrühmaga. Neis uuringutes ei olnud statistilise olulisuse andmed täielikult või adekvaatselt esitatud. In summary, mixed findings for both cognitive function and dementia were suggestive of an association with higher PTH levels though equivocal. 2. Sekundaarne hüperparatüreoos: 2.1. kirurgiline ravi 2 pre- ja post.op seisundi võrdlusuuringut, millest ühes leiti globaalse kognitiivse funktsiooni paranemine (eeskätt mälu osas), teises aga täidesaatvate funktsioonide, visuaalmotoorsete oskuste ning üldintelligentsuse näitajate osas. 2.2. mitte-kirurgiline ravi 4 uuringut, mis vaatasid sekundaarse hüperparatüreoosi ning kognitiivse düsfunktsiooni vahelist seost. 3 uuringut oli läbi viidud kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kuid seda tulemuste analüüsis arvesse ei võetud. 2-s läbilõikeuuringus leiti, et kõrgem PTH tase on oluliselt seotud kehvema kognitiivse võimekusega. Kõrgema PTH tasemega patsiendid sooritasid mäluteste (töömälu) ning tähelepanuteste kehvemini. Samuti näis olevat verbaalne võimekus neil kehvem. 2-s uuringus ei leitud seost kõrgeenenud PTH taseme ja täidesaatvate funktsioonide vahel, kuid ühes läbilõikelises uuringus leiti. -> Taken together, evidence from non-surgical studies suggests some degree of cognitive impairment in patients with secondary hyperparathyroidism. No consistent pattern related to specific cognitive domains could be identified in this condition.	
3. Süsteemne ülevaade ning meta-analüüs, mille eesmärk on hinnata üle 60-aastastel enam-vähem tervetel inimestel subkliinilise hüpötüreoosi ning kognitiivse düsfunktsiooni vahelist seost. Leiti 15 uuringut – 9 läbilõikeuuringut ning 6 prospektiivset uuringut. Kokku oli valim 19 944 inimest, kellest 1199-l oli subkliiniline hüpötüreoos (TSH ülemine piir varieerus 3,6-10mIU/L). Uuriti erinevate testide abil mitmeid kognitiivse funktsiooni domeene, mis jaotati kolmeks – üldine kognitsioon, täidesaatvad funktsioonid ning mälu. 12/15-st uuringust, kus kokku osales 1109 inimest subkliinilise hüpötüreoosiga (92.5% valimist), ei leitud olulist seost subkliinilise hüpötüreoosi ega kognitiivse düsfunktsiooni vahel. 2/15-st uuringust leiti oluline seos: esimeses osales 15 inimest subkliinilise hüpötüreoosiga, kel leiti seos kõrgeenenud TSH ja kehvema verbaalse mälu ning MMSE skoori vahel. Teises uuringus (42 inimest subkliinilise hüpötüreoosiga) leiti, et subkliinilise hüpötüreoosiga inimestel oli madalam MMSE skoor ning Prose mälutesti tulemused kehvemad. Ühes uuringus jäi ebaselgeks, kas logaritmitud TSH ja MMSE kehvema soorituse vaheline seos oli kliinise või subkliinilise hüpötüreoosiga patsientidel.	Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. Front Aging Neurosci. 2015; 7: 150. AMSTAR 9/11

[Type text]

Meta-analüüsi põhjal leiti, et olemasolevate andmete põhjal ei esine seost subkliinilise hüpotüreooosi ning kehvema üldise kognitsiooni, täidesaatvate funktsioonide häire ega mäluhäire vahel.	
4. Elevated total plasma homocysteine has been linked to the development of cognitive impairment and dementia in later life and this can be reliably lowered by the daily supplementation of vitamin B6, B12, and folic acid. We performed a systematic review and meta-analysis of 19 English language randomized, placebo-controlled trials of homocysteine lowering B-vitamin supplementation of individuals with and without cognitive impairment at the time of study entry. We standardized scores to facilitate comparison between studies and to enable us to complete a meta-analysis of randomized trials. In addition, we stratified our analyses according to the folate status of the country of origin. Results: B-vitamin supplementation did not show an improvement in cognitive function for individuals with (SMD = 0.10, 95%CI -0.08 to 0.28) or without (SMD = -0.03, 95%CI -0.1 to 0.04) significant cognitive impairment. This was irrespective of study duration (SMD = 0.05, 95%CI -0.10 to 0.20 and SMD = 0, 95%CI -0.08 to 0.08), study size (SMD = 0.05, 95%CI -0.09 to 0.19 and SMD = -0.02, 95%CI -0.10 to 0.05), and whether participants came from countries with low folate status (SMD = 0.14, 95%CI -0.12 to 0.40 and SMD = -0.10, 95%CI -0.23 to 0.04). Supplementation of vitamins B12, B6, and folic acid alone or in combination does not appear to improve cognitive function in individuals with or without existing cognitive impairment. It remains to be established if prolonged treatment with B-vitamins can reduce the risk of dementia in later life.	Systematic review: Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ford, AH et al. J Alzheimers Dis. 2012;29(1):133-49. Kättesaadav ainult abstrakt.

Randomiseeritud kliinilised uuringud:

Kokkuvõtte (abstract või kokkuvõtlikum info)	Viide kirjandusallikale
5. Prospektiivne uuring, mille eesmärgiks on kirjeldada dementseid patsiente neuroborreliosisiga (patsiendid, kel on positiivne intratekaalne anti-borrelia antikeha indeks). METHODS: Among 1,594 patients seen for dementia, we prospectively identified and studied 20 patients (1.25%) with dementia and a positive AI. Patients underwent a battery of neuropsychological tests brain, MRI, FDG-PET, and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. An etiological diagnosis of the dementia was made at the end of the follow-up of 5.0 ± 2.9 years. RESULTS: We found two groups of patients with dementia, the first (n = 7, 0.44%) with certain neuroborreliosis and stability or mild improvement of dementia after treatment by antibiotics and the second (n = 13, 0.81%) with progressive worsening of dementia, despite the antibiotics. In the second group, the final diagnoses were Alzheimer's disease (AD) (n = 4), AD and Lewy body disease (LBD) (n = 3), LBD (n = 1), FTLN (n = 3), hippocampal sclerosis (n = 1), and vascular dementia (n = 1). We did not observe any differences in cognitive test between the two patient groups at baseline. Brain MRI showed more focal atrophy and FDG-PET showed more frontal hypometabolism in the second group. Tau, p-tau, and Aβ42 concentrations in the CSF were normal in the neuroborreliosis group, and	Lyme neuroborreliosis and dementia. Blanc F et al. J Alzheimers Dis. 2014;41(4):1087-93. Kättesaadav ainult abstraktina.

[Type text]

coherent with diagnosis in the second.

CONCLUSION:

Pure Lyme dementia exists and has a good outcome after antibiotics. It is advisable to do Lyme serology in demented patients, and if serology is positive, to do CSF analysis with AI.

Neurodegenerative dementia associated with positive AI also exists, which may have been revealed by the involvement of *Borrelia* in the CNS.

Ravijuhendid

Kokkuvõte ravijuhendites leiduvast:

Iga dementsuse juhtumi korral soovitatakse teha vereanalüüsid, mille eesmärgiks on:

1. kaasuvate haigusseisundite tuvastamine, mis halvendavad kognitiivset funktsiooni (nt elundi puudulikkus, infektsioon)

2. potentsiaalselt ravitava kognitiivse häire põhjuste tuvastamine

Vereanalüüse soovitatakse teha mitte ainult dementsuse diagnoosimisel, vaid ka juhtudel, kui dementsel inimesel tekib järsk kognitiivse funktsiooni halvenemine või käitumis- ning psüühikahäire.

Ravijuhendites tuuakse välja järgnevad analüüsid: täisvere analüüs, ESR, folaat, kaltsium, glükoos, maksa- ning neerufunktsiooni näitajad. Mainitakse ka elektrolüüte ja homotsüsteiini.

Riskigrupis olevatel inimestel, kelle puhul tekib kliinilise läbivaatuse käigus kahtlus metaboolsele, infektsioossele või ravimimürgistusega seotud kognitiivsele häirele, soovitatakse määrata ka süüfilise testid, borrelia seroloogia, HIV, toksikoloogia.

EFNS juhistes (nii 2007 kui 2010) on kirjas, et ei ole tõenduspõhiseid andmeid selle kohta, et üldnimetatud haigusseisundite ravi parandab kognitiivset funktsiooni.

American Academy of Neurology soovib rutiinsetest analüüsides vaid TSH-d ning vitamiin B12.

Soovitused on konsensus, ekspertsoovituste ning hea kliinilise tava tasemel.

AGREE-ga hinnatud ravijuhendid:

1. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's Disease (2010)

There exist no evidence-based data to support the usefulness of specific routine blood tests for evaluation of those with dementia but these are useful in excluding co-morbidities. Most expert opinion advises to screen for vitamin B12, folate, thyroid stimulating hormone, calcium, glucose, complete blood cell count, renal and liver function abnormalities. Serological tests for syphilis, Borrelia and HIV should be considered in individual cases at high risk or where there are suggestive clinical features.

2. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease and Other Dementias (APA 2007).

Kuna dementsussüdroomi etioloogiast võivad sõltuda raviotsused, tuleb dementsusega patsiente põhjalikult uurida. Uuringutega tuleb välja selgitada, kas tegemist võiks olla ravitava psühhiaatrilise häire või somaatilise haigusega – näiteks depressioon, skisofreenia; kilpnäärme talitluse häire, vitamiin B12 defitsiit, hüdrotsefalus või struktuuralne ajukahjustus, mis võiks põhjustada või süvendada dementsust.

Soovitavad laboratoorsed analüüsid: täielik hemogramm, biokeemiast Glc, elektrolüüdid, Ca, maksa- ning neerufunktsiooni näitajad, B12 vitamiin, kilpnäärme hormoonid.

Mõndadele patsientidele: toksikoloogia, süüfilise seroloogia, ESR, HIV, seerumi homotsüsteiin, lumbaalpunktsioon, EEG võib olla näidustatud.

3. Guideline for Alzheimer's Disease Management. California Workgroup (2008).

Ravijuhend keskendub diagnoosimise järgsele käsitlusele. Küll aga toonitatakse, et kui Alzheimeri diagnoosiga patsiendil kognitiivne funktsioon või igapäevane funktsioneerimine järsult halveneb, ei peaks seda kohe panema Alzheimeri arvele, vaid uurida ka kaasuvate haiguste dekompensatsiooni või uue somaatilise või psühhiaatrilise haiguse osas – nt kilpnäärme talitluse häire, jämesoole kasvaja (kaalum muutuse korral), südamepuudulikkuse dekompensatsioon (käitumishäire tekkel), infektsioon (uimasus), depressioon;

[Type text]

samuti vaadata üle igapäevased ravimid (kõrvaltoimed? Koostoimed? Kas ravim võiks kognitiivset häiret süvendada?).

Kas kognitiivse funktsiooni halvenemine või agiteeritus või muu käitumishäire võiks olla deliiriumist?

TEISED RAVIJUHENDID:

1. Practice Parameter: Diagnosis of Dementia (An Evidence-Based Review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *NEUROLOGY* 2001; 56:1143-1153.

What comorbidities should be screened for in elderly patients undergoing an initial assessment for dementia?

The prior Practice parameter (1994) recommended a number of laboratory tests (including complete blood count, serum electrolytes, glucose, blood urea nitrogen/creatinine, folate, B12, thyroid function, and syphilis serology) as routine assessment in patients undergoing assessment for dementia. **Since that time, no studies were identified that evaluated these recommendations.** However, **since 1994, several studies have been published that specifically addressed the diagnostic value of vitamin B12 levels, thyroid function analysis, and syphilis screening. No studies were identified that addressed the utility of such tests as 24-hour urine collection for heavy metals or serum toxicology screens.**

Vitamin B12. Vitamin B12 deficiency is common in the elderly. Reports of improvement in cognitively impaired individuals with B12 deficiency are equivocal. **Patients with B12 deficiency have had slightly lower cognitive performance than nond deficient subjects, but low vitamin B12 levels in nondemented subjects carried no risk for the subsequent development of dementia. The number of patients with dementia caused by B12 deficiency states has been very small in prevalence studies or meta-analyses of clinic samples.** Diagnostic algorithms for refined diagnoses of vitamin B12 deficiencies have been published.

Thyroid functions. Hypothyroidism is common in the elderly. Nondemented patients with hypothyroidism had lower mental status test scores, word fluency, visuospatial abilities, and learning than euthyroid controls, but two other studies found no relationship between TSH and cognitive function. **The vast majority of patients with clinically significant hypothyroidism in these studies lacked dementia.** On the other hand, elevated TSH levels carried an increased risk for dementia in a population-based study. **In dementia prevalence studies and clinic sample metaanalyses, there were only a very small number of patients with dementia attributable to hypothyroidism, which was either partially or completely reversed with treatment of hypothyroidism.**

Other common metabolic abnormalities possibly associated with dementia. Other metabolic disturbances are also sometimes included in the differential diagnosis of dementia. In the series of Clarfield and Weytingh, **hypoparathyroidism and hepatic encephalopathy were mentioned as illnesses that with treatment resulted in complete resolution of dementia.**

Tests for syphilis. There are only a few areas in the United States, mainly in the southern tier of the country and in some regions of the Midwest, with high numbers of syphilis cases. Thirty-one U.S. counties account for 50% of all reported cases of primary and secondary syphilis. **Within the last 20 years, there have been no reported cases of tertiary syphilis in any of the incidence or prevalence studies conducted in North America.** Except in these highincidence regions, screening for the disorder in patients with dementia without an increased pretest probability would appear to be ill-supported because positive serum Venereal Disease Research Laboratory, rapid plasma reagin, and fluorescent treponemal antibody tests are nonspecific.

Conclusions. Depression, B12 deficiency, and hypothyroidism are comorbidities that are likely to appear in the elderly and in patients with suspected dementia in particular. **Although treatment of these disorders may not completely reverse cognitive dysfunction, they should be recognized and treated. No new evidence has appeared since 1994 to support or refute the recommendation to perform "routine" blood tests in patients being evaluated for dementia.**

Practice recommendations.

- Depression is a common, treatable comorbidity in patients with dementia and should be screened for (Guideline).
- B12 deficiency is common in the elderly, and B12 levels should be included in routine assessments of the

[Type text]

elderly (Guideline).

- Because of its frequency, hypothyroidism should be screened for in elderly patients (Guideline).
- Unless the patient has some specific risk factor or evidence of prior syphilitic infection, or resides in one of the few areas in the United States with high numbers of syphilis cases, screening for the disorder in patients with dementia is not justified (Guideline).

2. Evaluation of Suspected Dementia. American Academy of Family Physicians (2011).

Soovitused põhinevad Ameerika Neuroloogide Assotsiatsiooni soovitusel – kõikidel patsientide, kellel kahtlustatakse dementsust, peaks rutiinselt määrama laborianalüüsid nagu TSH ning B12, lisaks folaat ning täisveri, täielik metaboolne paneel (täpsustamata), kaltsium. Soovituse tõenduspõhisus on C (konsensus, disease-oriented evidence, ekspertarvamus, tavapärane praktika).

Riskigruppi kuuluvatel patsientidel soovitatakse määrata ka süüfilise seroloogia, HIV. Tugeva kliinilise kahtluse korral lisaks uriinianalüüs, uriinikülv, raskmetallid.

Liikvoriuuringud juhul, kui on kahtlus neurosüüfilisele, HIV-ile, neuroborrelioosile, vaskuliidile.

Rõhutatakse, et ainsad rutiinsed vereanalüüsid, mida American academy of Neurology soovitab kõikidele dementsuse kahtlusega inimestele määrata, on vitamiin B12 ja TSH.

3. Recommendations for the Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease and Other Disorders Associated with Dementia: EFNS guideline (2007).

Assessment of co-morbidity

Co-morbidities are frequent, particularly in elderly patients (IV), and may rapidly worsen the cognitive and functional status of the patient. There is a strong association between medical co-morbidity and cognitive status in AD (IV), and optimal management of medical illnesses may offer potential to improve cognition [52]. Depression, cardiovascular disease, infections, adverse effects of drugs, delirium, falls, incontinence, and anorexia are frequently observed co-morbidities or complications. Some of the co-morbid conditions which were identified in a large postmortem study of patients with dementia would have affected the clinical management of the patient, had they been known antemortem (IV) [53].

Recommendation: assessment of co-morbidity

Assessment of co-morbidity is important in the evaluation of the patient with dementia, and should be performed not only at the time of diagnosis, but throughout the course of the disease, with particular attention to episodes of sudden worsening of cognitive or behavioural symptoms (Good Practice Point).

Blood tests

Laboratory screening with blood tests is recognized as an important integral part of the general screening of a patient presenting with cognitive disturbances. The aims of blood tests include (1) to identify co-morbidity and/or complications; (2) to reveal potential risk factors; (3) to explore the background of frequently associated confusional states; and (4) more rarely to identify the primary cause of dementia. Cognitive disturbances may be associated with a wide range of metabolic, infectious, and toxic conditions, which should be identified and treated. For most of these conditions, there is no specific evidence from randomized controlled trials that treatment will reverse cognitive symptoms. Yet, the specialist physician is often dealing with patients with confusional states, rapid progression or atypical presentation, in whom blood tests may be of diagnostic value.

Recommendations: blood tests

The following blood tests are generally proposed as mandatory tests for all patients at first evaluation, both as a potential cause of cognitive impairment or as co-morbidity: blood sedimentation rate, complete blood cell count, electrolytes, calcium, glucose, renal and liver function tests, and thyroid stimulating hormone. More extensive tests will often be required, e.g. vitamin B12 and serological tests for syphilis, HIV, and Borrelia, in individual cases (Good Practice Point).

*

[52]. Doraiswamy M, Leon J, Cummings JL, Martin D, Neumann PJ. Prevalence and impact of medical comorbidity in Alzheimer's disease. The journals of gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences 2002; 57: 73–77.

[Type text]

[53]. Fu C, Chute DJ, Farag ES, Garakian J, Cummings JL, Vinters HV. Comorbidity in dementia: an autopsy study. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2004; 128: 32–38.