

Er angst, apati og kognitiv sviktprofil assosiert med sykdomsprogresjon ved mild demens?

Med hovedfokus på demens med Lewylegemer

Monica Haraldseid Breitve

Avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.)
Universitetet i Bergen
2018

UNIVERSITETET I BERGEN



Er angst, apati og kognitiv sviktprofil assosiert med sykdomsprogresjon ved mild demens?

Med hovedfokus på demens med Lewylegemer

Monica Haraldseid Breitve



Avhandling for graden philosophiae doctor (ph.d.)
ved Universitetet i Bergen

2018

Dato for disputas: 12.10.2018

© Copyright Monica Haraldseid Breitve

Materialet i denne publikasjonen er omfattet av åndsverkslovens bestemmelser.

År: 2018

Tittel: Er angst, apati og kognitiv sviktprofil assosiert med sykdomsprogresjon ved mild demens?

Navn: Monica Haraldseid Breitve

Trykk: Skipnes Kommunikasjon / Universitetet i Bergen

Forkortelser

AD	Alzheimer's disease/ Demens ved Alzheimers sykdom
ADL	Activities of daily living/ Dagliglivets funksjoner
APSD	Adferds- og psykologiske symptomer ved demens
BEHAVE-AD	Behavioral Pathology in Alzheimer`s Disease Rating Scale
BNT	Boston Naming Test
BPSD	Behavioral and psychological symptoms in dementia
CDR	Clinical Dementia Rating Scale
CLVT-II	California Verbal Learning Test-II
COWAT	Controlled Oral Word Associations Test
CSF	Cerebrospinal fluid/ Cerebrospinalvæske
CT	Computed Tomography/ Computertomografi
DAIR	Dementia Apathy Interview and Rating
DemVest	Demensstudien på Vestlandet
DLB	Dementia with Lewy bodies/ Demens med Lewylegemer
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 th edition
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EAS	Apathy Evaluation Scale
EEG	Elektroencefalografi
FDG	Fludeoxyglucose

GLMM	Generalized linear mixed models/ Generaliserte lineære blandede effektmodeller
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - 10th Revision / Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer, versjon 10.
LME	Linear mixed effects models/ Lineære blandede effektmodeller
MADRS	Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale
MCI	Mild cognitive impairment/ Mild kognitiv svikt
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MMSE	Mini-Mental State Examination/ Mini Mental Status Evaluering
MRI	Magnetic Resonance Imaging/ Magnetresonanstomografi
MS	Multipel sklerose
NINCDS-ADRDA	The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPI	Neuropsychiatric Inventory/ Nevropsykiatrisk inventorium
NSD	Norsk senter for forskningsdata
PD	Parkinson's disease/ Parkinsons sykdom
PDD	Parkinson's disease dementia/ Demens ved Parkinsons sykdom
PET	Positron Emission Tomography/ Positronemisjonstomografi
RAID	Rating Anxiety in Dementia

RBD	REM sleep behavior disorder/ REM-søvn adferdsforstyrrelse
REK	Regional etisk komité
REM	Rapid Eye Movement
SAS	Supervisory Attentional System/ Det overvåkende oppmerksomhetssystem
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TMT A	Trail Making Test A
TMT B	Trail Making Test B
VOSP	Visual Object and Space Perception Battery
WHO	World Health Organization/ Verdens helseorganisasjon

Fagmiljø

Demensstudien på Vestlandet (DemVest) er initiert og ledet av professor Dag Årsland og underlagt Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM) ved Stavanger Universitetssykehus (SUS). Data er samlet inn fra SUS, Haugesund sykehus, NKS Olaviken alderspsykiatriske sykehus og Haraldsplass diakonale sykehus. Forskere fra hele Vestlandet er involvert på flere områder i DemVest-studien, men denne avhandlingen utgår fra Alderspsykiatrisk poliklinikk og Seksjon for forskning og innovasjon ved Helse Fonna. Det har vært et nært samarbeid med SUS, Universitet i Stavanger, NKS Olaviken og Universitetet i Bergen (UiB). U.t. har vært tilknyttet Det medisinsk-odontologiske fakultet, Klinisk institutt I ved UiB, og Eldre medisinsk forskningsgruppe ved Helse Fonna.

Takk til

Først og fremst vil jeg takke min hovedveileder, Arvid Rongve, som var helt avgjørende for at jeg gjorde noe mer ut av forskningen, og la alt til rette meg. Du ser bare muligheter, ingen begrensninger. Takk til professor Dag Årslund som har overordnet kontroll på DemVest-studien og har latt meg få bruke data fra studien, Kolbjørn Brønnick som har vært min biveileder og som jeg har inntrykk av at kan det meste, og Bjørn Auestad som tålmodig har forklart og utført de fleste av de longitudinelle analysene.

Jeg vil også takke Anne Lise Kvalevaag og Helse Fonna som har gitt meg forskningsstipend. Takk til andre korte og lengre bekjenskaper i Seksjon for forskning og innovasjon, deriblant Jörg Assmuss som har hjulpet meg med statistikk. Jeg retter også en spesiell takk til Helge Børresen som alltid er på nabokontoret og stiller på tre sekunder når jeg trenger teknisk hjelp.

Takk til kollegaer på Alderspsykiatrisk poliklinikk som bl.a. har vært med å samle inn data, og til tidligere og nåværende ledere av Alderspsykiatrisk poliklinikk som har latt meg bruke tid til forskning siden jeg startet i 2007. Takk til folkene på Nevropsykologisk enhet som har vært eksemplariske og holdt ut med en, bare delvis tilstedeværende, leder i noen måneder. Takk også til biblioteket med Tonje Velde i spissen for å sende meg artikler, og som klarer å skaffe klenodier fra 50-tallet.

Takk til alle pasienter og pårørende som jeg har møtt på jobb og som har delt sine opplevelser med meg. Ikke minst rettes en stor takk til alle pasienter, pårørende og sykehjemspersonalet som har deltatt i DemVest-studien over år.

Takk til mine to beste venner, Minna og Luiza, som jeg har delt mange kjekke stunder med. Seriøse ting som konferanser med postere, artikler, ISF, forskningshelger i Bergen og Haugesund, mindre seriøse ting som You tube-konkurranser med god mat og drikke og en sigar. Minna har lært meg å skrive artikler da vi møttes på embetsstudiet i sin tid, og nå vært min biveileder. Luiza har lært meg nevrologi da jeg hadde nevrologisk praksis, hjulpet meg med statistikk, ikke minst

hørt på klagingen min den siste tiden. Takk begge for gjennomgang av avhandlingen, for at dere deler deres kunnskap, og for at dere har interesse av, og jobber med de eldre.

Takk til mamma og pappa som er de flinkeste folkene jeg vet om og har lært meg mye. Takk til barna mine Helene, Eirik og Ingrid - de fineste jeg vet om! Sammen med Michael og Christina har dere heiet på meg. Takk til lillesøster Anett, Inge Rune, mine tantebarn Kine og Gøran for all oppmuntring. Det beste med familien min er at dere er der uansett.

Til slutt vil jeg takke mine nå avdøde besteforeldre, for å ha ødslet av sin omsorg og fortalt spennende historier fra sine liv, noe som har bidratt til min interesse for de som er noen år eldre enn jeg. I denne anledningen minnes spesielt Mor, som på den harde måten ga oss erfaring med hvordan demens ved Alzheimers sykdom langsomt tar knekken på et flott og vitalt menneske.

- Takk, alle sammen!

Monica Haraldseid Breitve

Haugesund, april 2018

Forord

Nei, tapper?

Venner seier til meg:

"Du er tapper
som kan vise slik styrke og ro
no når han så nyleg er død."

Nei, tapper?
Det kan berast, det eg gjennomlever no.

Det tyngste er tilbakelagt. Det tyngste
var å måtte sjå korleis han
tok til å miste seg sjølv og gli vekk
inn i eit veglaust og skoddefylt land.

Visst er tomrommet der, og kulden,
og avmaktskjensla framfor stengd port.
Men det kan berast så sant ein kan tru
at for den ein har mist var det godt å få gå bort.

Haldis Moren Vesaas, Livshus, 1995

Abstract

Background

Dementia is a major public health problem in all parts of the world, and due to an aging population, the prevalence of dementia is growing. Two of the most frequent forms of dementias are Alzheimer's disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB). The vast majority of research is done on AD, and there is a lack of knowledge regarding DLB. Almost every person with dementia will experience behavioral and psychological symptoms (BPSD) in the course of the disease, and more knowledge is needed about the prognosis and associations with cognitive decline.

Objectives

We investigated whether anxiety, apathy and cognitive profiles were associated with dementia progression over four years in a cohort of patients with AD and DLB.

In paper I we examined the associations between anxiety and dementia progression over four years in AD and DLB.

In paper II we explored the differences between AD and DLB in performance changes on neuropsychological tests over four years. We also investigated whether cognitive domain scores at baseline could predict a negative outcome, such as faster disease progression or death. Finally we studied the associations of high and low visuospatial function at baseline and dementia progression.

In paper III we investigated whether apathy was associated with the degree of cognitive impairment at baseline and cognitive decline over four years. In addition we explored if apathy was associated with time to nursing home admission and survival.

Methods

DemVest is a longitudinal study where patients with dementia and their caregivers have been recruited from clinics of old age psychiatry and geriatrics in the Western

part of Norway. The inclusion criterion was mild dementia with Mini-Mental State Examination (MMSE) ≥ 20 or Clinical Dementia Rating (CDR) = 1. Patients with acute delirium, confusion, serious or terminal illness, previous or acute bipolar disorder or psychotic disorders were excluded. Dementia diagnoses were made in accordance with established criteria and pathologically confirmed in a subsample.

Dementia severity rated with CDR and MMSE was used for cognitive screening. BPSD symptoms like anxiety, depression and apathy were rated with the Neuropsychiatric Inventory (NPI) and the Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale (MADRS). A battery of neuropsychological tests was used for measuring cognition: Stroop test, Controlled Oral Word Associations Test, semantic fluency (COWAT), Boston Naming Test 15 items (BNT), Trail Making Test A and B (TMT A, TMT B), the California Verbal Learning Test-II (CVLT-II), Silhouettes and Cubes on the Visual Object and Space Perception Battery (VOSP).

Longitudinal analyses were conducted with linear mixed effects models (LME), generalized linear mixed models (GLMM) and Kaplan-Meier and Cox regression.

Results

A total of 266 patients were included in the DemVest Study, and of these 128 were ultimately diagnosed with AD and 83 with DLB. Numbers of patients vary in the three papers due to continuous update of the dataset, and different inclusion criteria.

Paper I: In most analyses, anxiety was not associated with changes in severity of cognitive impairment or dementia over four years. The only exception was for self-reported anxiety, which was associated with slower cognitive decline in patients with DLB compared to patients with AD. This should be cautiously interpreted due to uncertainties regarding the measure used and the patients' degree of insight. The level of anxiety was higher in DLB than in AD at baseline and declined over four years, as opposed to AD where anxiety gradually increased.

Paper II: There were no differences between AD and DLB in the rate of decline in any specific neuropsychological test over four years, except for in TMT A, but this

should be cautiously interpreted due to missing data and the risk of familywise statistical error. High executive function at baseline was associated with a longer time to reach a negative outcome like severe dementia or death, but there were no differences between the diagnostic groups. There were no differences in visuospatial function or memory over time in the total sample, or between AD and DLB. There were no differences in rate of decline over time between patients with high or low visuospatial function at baseline.

Paper III: In patients with DLB, apathy was associated with faster cognitive decline in MMSE over four years. Patients with DLB and apathy had shorter time until nursing home admission than DLB patients without apathy and patients with AD, regardless of apathy. At baseline, patients with apathy had decreased performance on Stroop Color and a composite executive function measure. Neurocognition was unaffected by apathy in the AD group, but in the DLB group patients with apathy had more verbal learning difficulties.

Conclusions

Anxiety does not seem to have an impact on the rate of dementia severity progression, but the level of anxiety decreased over four years in DLB and increased in AD. Executive function at baseline was associated with a slower progression for the total sample, but there were no differences between AD and DLB. Apathy seems to be associated with a faster cognitive decline and shorter time until nursing home admission for patients with DLB.

Publikasjonsliste

- Breitve M, Hynninen M, Chwiszczuk L, Brønnick K, Auestad BH, Aarsland D, Rongve A. A longitudinal study of anxiety and cognitive decline in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2016; 26;8:3. doi: 10.1186/s13195-016-0171-4.
- Breitve M, Chwiszczuk L, Brønnick K, Auestad BH, Hynninen M, Aarsland D, Rongve A. A longitudinal study of neurocognition in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease: *Frontiers in Neurology*. 2018; 6;9:124. doi: 10.3389/fneur.2018.00124.
- Breitve M, Brønnick K, Chwiszczuk L, Hynninen M, Aarsland D, Rongve A. Apathy is associated with faster global cognitive decline and early nursing home admission in dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Research & Therapy*. Submitted.

Innhold

Fagmiljø	6
Takk til.....	7
Forord	9
Abstract.....	10
Publikasjonsliste.....	13
Innhold	14
1. Innledning.....	16
1.1 Innledning.....	16
1.1.1 Demens.....	17
1.1.2 APSD	17
1.2 Demens med Lewylegemer	19
1.2.1 Historie.....	19
1.2.2 Demens med Lewylegemer	19
1.2.3 Epidemiologi	20
1.2.4 Patologi	21
1.2.5 Biomarkører	21
1.2.6 Prognose.....	22
1.2.7 Behandling	23
1.3 Angst, apati og kognisjon ved demens	23
1.3.1 Angst	23
1.3.2 Apati	27
1.3.3 Kognisjon	31
1.4 Forsknings spørsmål	35
2. Metode	37
2.1 Design og prosedyre	37
2.2 Deltagere	37
2.3 Undersøkelserprogram	38
2.3.1 Diagnostisk vurdering	38
2.3.2 Nevropsykologiske tester	38
2.3.3 Nevropsykiatriske symptomer.....	38
2.4 Analyser/statistikk	39
2.5 Etikk	40
3. Oppsummering av artiklene	41
3.1 Artikkel I: A longitudinal study of anxiety and cognitive decline in dementia with Lewy bodies and Alzheimer`s disease	41

3.2	Artikkel II: A longitudinal study of neurocognition in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease	41
3.3	Artikkel III: Apathy is associated with faster global cognitive decline and early nursing home admission in dementia with Lewy bodies	42
4.	Diskusjon.....	43
4.1	Er angst, apati og kognitiv sviktprofil assosiert med prognose?	43
4.2	Metodologiske betraktninger.....	48
4.3	Implikasjoner.....	53
5.	Forslag til videre studier	55
6.	Hovedkonklusjon	56
7.	Referanser	57
8.	Appendiks	74

1. Innledning

1.1 Innledning

Demens er en av de store folkesykdommene i verden med omtrent 50 millioner mennesker som har demens i dag, og antallet forventes å doubles hvert 20. år (1). Antallet personer som lever med demens i Norge er estimert til å ligge mellom 70.000 og 100.000 (2). På verdensbasis var demens den syvende hyppigste dødsårsaken i 2015 (3), mens Alzheimers sykdom (AD) var i Norge i 2013 den tredje vanligste årsaken til tapte leveår, etter lungekreft og hjerte- og karsykdommer (4). Kostnad knyttet til demens i verden i år anslås til 1000 milliarder amerikanske dollar (1). I Norge er anslaget på ca. 28 milliarder kroner pr år (5).

Demens rammer ikke bare personer, men også hele familier. En av de viktigste årsakene til pårørendebelastning og nedsatt livskvalitet for personer som lever med sykdommen er adferds- og psykologiske symptomer ved demens (APSD). En tredjedel av utgiftene ved demens er knyttet til APSD (6). Til tross for de alvorlige konsekvensene av demens for enkeltpersoner, deres familier og samfunnsøkonomien, forskes det relativt lite på demens i forhold til andre fagfelt. I 2016 ble det publisert nesten 7000 artikler i fagfelleverderte internasjonale journaler om demens, mens det for diabetes var det dobbelte og 14 ganger så mange om kreft (7). Det er et stort behov for mer kunnskap om demens. Vi trenger økt forståelse for mekanismer og progresjon av sykdommen for å kunne utvikle bedre diagnostikk og behandling, samt kunne planlegge helsetjenester for personer og deres pårørende, og etter hvert kunne forebygge og redusere risiko for å utvikle demens.

Denne avhandlingen omhandler faktorer som kan si noe om progresjon av demens, nærmere bestemt APSD som angst og apati, samt kognitiv sviktprofil. De to største nevrodegenerative demenssykdommene er Alzheimers sykdom og demens med Lewylegemer (DLB), og det meste av kunnskapen kommer fra forskning på AD (8). Vi har derfor fokusert på DLB og brukt AD som referansegruppe.

1.1.1 Demens

Demens er en paraplybetegnelse for hjerneorganiske sykdommer som karakteriseres av kognitive vansker (f.eks. endringer i hukommelse, visuospatiell funksjon, orientering, språk, forståelse, planlegging, oppmerksomhet og vurderingsevne), endring i adferd (ukritisk adferd, apati) og svekkelse av dagliglivets funksjoner (ADL) (9). Tilstanden må vare over seks måneder og som oftest er den progredierende (ICD-10). De vanligste formene er demens ved Alzheimers sykdom (ca 60-65 %), demens med Lewylegemer (ca 15-20 %), vaskulær demens (ca 5 %), demens ved Parkinsons sykdom (ca 5 %) og frontotemporallappsdemens (ca 2 %) (10).

Degenerativ demens kan vanligvis ikke kureres, men man gir symptomatisk og lindrende behandling. Innenfor medisinsk tilnærming er man opptatt av etiologi, og man forsøker å tilpasse behandlingen basert på hvilken type patologi man antar det er i hjernen. På den andre siden har man mer personsentrert og fenomenologisk tilnærming som fokuserer på pasientens spesifikke symptomer, og har som målsetning å opprettholde god livskvalitet og mestring for pasienten og pårørende (11).

Demens ved Alzheimers sykdom er den hyppigste og mest kjente demensformen, og har svekket innlæring av ny informasjon som kardinalsymptom (9). Av den grunn har svekket hukommelse hatt en særstilling når det gjelder diagnostiske kriterier for demens. Sykdommen ble først beskrevet av Alois Alzheimers i 1906 (12). Fortsatt blir DLB blir hyppig feildiagnostisert som AD (13).

1.1.2 APSD

Begrepet APSD ble introdusert av «the International Psychogeriatric Association» i 1996 (14). De siste 20 årene har det blitt gradvis større fokus på at demens ikke bare omhandler kognitiv svikt, men også andre symptomer (15). Adferds- og psykologiske symptomer ved demens kan være av følelsesmessig art (angst, depresjon, hypomani, apati, aggresjon, irritabilitet), psykotisk (vrangforestillinger, visuelle og auditive

hallusinasjoner), eller ukritisk adferd, avvikende motorisk adferd, søvnforstyrrelser og spiseforstyrrelser (16). I en oppsummering av 36 litteraturgjennomgangsartikler som inkluderer studier på eldre, personer med mild kognitiv svikt (MCI) eller demens, rapporteres det store variasjoner i prevalens av APSD (17). Minst en av de nevnte symptomer sees likevel hos nesten alle (97-99 %) med demens i en eller annen grad, og er forbundet med en rekke negative konsekvenser (18,19). Det være seg ubehag og redusert livskvalitet for pasientene selv (20), kortere tid til sykehjemsinnleggelse (21), lengre opphold på sykehus (22) og raskere forverring av grad av demens (23) - derav økte samfunnsmessige kostnader. APSD er assosiert med dårligere forhold til pårørende, men det er også vanlig med slitasje hos pårørende. At personen med demens ikke er villig til å ta i mot hjelp, vandrer, har søvnforstyrrelser eller gjentatt verbalisering er de mest problematiske og stressende symptomene (11). Studier på sammenheng mellom APSD og overlevelse ved demens har vist motstridende resultater (24).

I en oppsummeringsartikkel som inkluderte 59 studier som omhandlet utvikling av APSD over tid var det vanskelig å sammenligne funn da studiene var så ulike i design, spesielt med tanke på målemetoder, nivå av kognitiv svikt og utvalg. Noe de likevel kunne konkludere med var at psykotiske symptomer kom og gikk, mens apati derimot, var det mest stabile symptomet over tid (16). Det samme ble funnet i en ny norsk studie, der apati var det hyppigste APSD i AD, uansett demensstadium (25).

Det kan være flere årsaker til APSD. Personer med demens har en nevrodegenerativ sykdom som gjør at hjernen fungerer dårligere (nevrokjemisk, nevropatologisk) og de er i mindre grad i stand til å håndtere hendelser i omgivelsene, og tåler mindre stress. Evne til å tåle stress er også avhengig av premorbid personlighet eller psykisk sykdom, akutte medisinske tilstander (f.eks. infeksjon) eller smerter. Pårørendes evne til å forholde seg til symptomene er også medvirkende. Manglende kunnskap om demens, for store forventninger til pasienten, pårørendes egen depresjon, angst, og utbrenthet vil igjen påvirke pasienten. I tillegg kan overstimulering eller understimulering, manglende rutiner og utrygge omgivelser være medvirkende faktorer til at APSD oppstår (11).

Både angst og apati er nevnt som støttende kliniske symptomer til DLB diagnosen i de siste oppdaterte konsensuskriteriene fra 2017 (13). Apati er det hyppigste APSD symptomet (25-28) og angst i løpet av livet er en risikofaktor for å utvikle DLB (29). Likevel foreligger det relativt lite forskning på konsekvenser av angst og apati for kognisjon hos personer med demens og progresjon av sykdommen, spesielt mangler det longitudinelle studier på disse områdene (17,30).

1.2 Demens med Lewylegemer

1.2.1 Historie

Tyskeren Fritz H. Lewy (1885-1950) beskrev i 1912 avleiringer i hjernen som senere fikk navnet Lewylegemer (31). Japaneren Kosaka og hans kollegaer var de første som beskrev personer med parkinsonisme og Lewylegemer så tidlig som i 1961, og senere foreslo å kalle det en Lewylegeme- spektrumlidelse (1980), men konsensuskriterier for demens med Lewylegemer ble ikke publisert før 1996 av McKeith et al. Disse kom i revidert utgave i 2005 og 2017 (13,32). Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer, ICD-10, har ikke egen diagnose for DLB, og den kodes under F02.8 Demens ved andre spesifiserte sykdommer klassifisert annet sted i psykiatrikapittelet og G31.8 Andre spesifiserte degenerative sykdommer i sentralnervesystemet i nevrologikapittelet. Siden 2013 har den vært egen diagnose i «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders», DSM-V. I 1998 ble DLB klassifisert som en alpha-synuclein nevrodegenerativ lidelse (33)

1.2.2 Demens med Lewylegemer

DLB er en type demens som kjennetegnes av vedvarende visuelle hallusinasjoner, fluktuerende kognisjon og oppmerksomhet, parkinsonisme og REM-søvn adferdsforstyrrelse (13). Det er også vanlig med gjentatte fall, synkope, alvorlig autonom dysfunksjon, hypersomnia og hyposmia. I tillegg har personer med DLB i større grad alvorlige reaksjoner på nevroleptika, som i verste fall kan føre til død (13). Av kognitiv svikt ser man mer visuospatielle og eksekutive vansker heller enn

sviktende hukommelse, selv om hukommelsessvanser ofte er det pårørende rapporter som første symptom (34). Ved demenssykdommer er det vanlig med adferds- og psykologiske symptomer hvor ovennevnte visuelle hallusinasjoner, sammen med apati er de mest frekvente ved DLB. I tillegg kan man ha andre former for hallusinasjoner, systematiske vrangforestillinger, angst og depresjon og apati (13). Sett i forhold til AD er DLB assosiert med et raskere og mer dramatisk forløp i form av mer søvnforstyrrelser (35) mer ADL svikt, mer APSD (36) mer pårørendebelastning (37), høyere kostnader (38), samt raskere sykehjemsinnleggelse og tidligere død (39-41).

Biomarkører er fra 2017 integrert i konsensuskriteriene og omtales nedenfor. Diagnosen sannsynlig DLB kan stilles om det foreligger to eller flere kjernesymptomer (hallusinasjoner, fluktuasjoner, parkinsonisme), alternativt om det foreligger et kjernesymptom sammen med en eller flere indikative biomarkører. Diagnosen mulig DLB kan stilles om det foreligger kun ett kjernesymptom eller om en eller flere indikative biomarkører er tilstede (13). DLB har mange likhetstrekk med demens ved Parkinsons sykdom (PDD), og de to omtales gjerne som en spektrumlidelse, men skilles i all hovedsak fra hverandre med ett års-regelen. Om man utvikler motoriske symptomer innen ett år etter at man har utviklet kognitiv svikt defineres det som DLB. Ved PDD skal man ha en etablert Parkinsons diagnose (PD), og kognitiv svikt utvikles minst ett år etter de motoriske symptomene debuterte (13).

1.2.3 Epidemiologi

DLB er den nest hyppigste neurodegenerative demensformen etter demens ved Alzheimers sykdom og regnes å utgjøre 10-20 % av alle demensformer (8,42). Det rapporteres ofte om at det er en overvekt av menn som utvikler DLB, men i en oversiktsartikkel fra Van Jones og O'Brien ble det ikke funnet noen kjønnsforskjeller (43). Gjennomsnittlig debutalder er ca. 75 år (42). De siste årene har det vært en økende interesse for mild kognitiv svikt ved Levylegemesykdom og potensielle prodromale symptomer, altså fasen før man utvikler demens og man har normal ADL-funksjon. RBD kan være et slikt symptom, og har nå blitt tatt inn i kriteriene for

å stille diagnosen (13). I tillegg karakteriseres MCI-DLB av fluktuasjon, sikling, feilpersepsjon av objekter og parkinsonisme (44). I motsetning til det man ser ved AD, er det personer uten hukommelsvansker som i større grad konverterer til DLB, og den kognitive profilen er kjennetegnet av oppmerksomhetsvansker og visuospatielle vansker, såkalt non-amnestisk kognitiv svikt (45,46). I tillegg er autonome og motoriske symptomer, samt manglende luktesans og hallusinasjoner mer assosiert med utvikling av DLB enn AD (47).

1.2.4 Patologi

DLB er en degenerativ sykdom med opphopning av alpha-synuclein, observert som Lewylegemer eller nevritter i hjernen. Disse er intranevronale inklusjoner som består av aggregert alpha-synuclein og ubiquitin og er hovedsakelig lokalisert i cortex, basalgangliene og hjernestammen (48). Basert på dominerende lokalisering av patologi i hjernen har det blitt foreslått flere underkategorier av DLB. Hvor patologien i hjernen er plassert spiller en rolle for hvor raskt sykdommen utvikler seg. Den neokortikale typen er assosiert med økt risiko for utvikling av demens, og raskere forverring av episodisk-, semantisk- og arbeidshukommelse. Den limbiske typen er assosiert med raskere forverring av visuospatiell funksjon (49). Hos 50-80 % av personer med DLB finner man også AD patologi som amyloide plakk og tau floker (50,51). Det skal også nevnes at i obduksjonsstudier finnes utbredt alpha-synuclein i halvparten av alle hjerner, uten at personen viste noen tegn til kognitiv svikt mens de levde (52).

1.2.5 Biomarkører

På SPECT eller PET finner man redusert opptak av dopamintransporter i basalgangliene hos personer med DLB, og dette kan brukes til å skille DLB fra AD, men ikke DLB fra PDD eller ulike former for parkinsonisme. Polysomnografi kan benyttes til å bekrefte REM-søvn adferdsforstyrrelse. Man kan også finne unormalt lavt opptak av ¹²³I-MIBG ved hjerte- scintigrafi, men dette anvendes foreløpig i liten grad diagnostisk for DLB i Norge. Disse tre biomarkørene er nevnt som indikasjoner på DLB i konsensuskriteriene (13). I tillegg er det beskrevet støttende biomarkører.

MRI/CT av hjernen viser vanligvis relativt bevarte mediale temporallapper hos personer med DLB. På gruppenivå ser man at EEG viser uttalt langsom posterior bølgeaktivitet med periodisk fluktuasjon i pre alpha/theta området, mens SPECT eller PET viser lav metabolisme occipitalt, og det kan foreligge et såkalt singulum øytegn i FDG-PET (13).

I utredning av demens gjennomføres MRI av hjernen også for å utelukke andre årsaker til symptomene, som hjernesvulst, vaskulære forandringer eller tilstander som kan være reversible som normaltrykkshydrocephalus. EEG kan brukes til å utelukke epileptisk aktivitet. Demensmarkører i cerebrospinalvæske (CSF) er ikke spesifikke og kan verken avkrefte eller bekrefte DLB, men kan gi differensialdiagnostisk informasjon og indikasjoner på andre typer lidelser som AD og Creutzfeldt-Jakobs sykdom.

Fortsatt er genetiske studier ganske få når det gjelder DLB. Dette skyldes for små utvalg av diagnostiserte personer med DLB til å gjennomføre helgenom assosiasjonsstudier, og det er per i dag ikke indisert med genetisk testing i utredningen av DLB (13), men det har blitt funnet en sammenheng mellom DLB og APOE, SNCA, GBA og CNTN1 (53).

1.2.6 Prognose

Det er begrenset forskning på forløp og prognose når det gjelder DLB (8), noe som er problematisk med tanke på at dette er forhold pasienter og pårørende mest av alt ønsker å få svar på når diagnosen blir stilt. I en studie ble det vist at personer med mild DLB ble innlagt på sykehjem etter en median observasjonstid på 1,8 år, noe som var nesten to år tidligere enn personer med AD. I tillegg til DLB-diagnose, var alder, bruk av antipsykotika, lengre varighet av symptomer før inklusjon, det å bo alene, høyere pårørendebelastning og mer APSD risikofaktorer for innleggelse i sykehjem (39). To andre studier fant ingen forskjell i tid for innleggelse i sykehjem mellom AD og DLB (54,55).

I en metaanalyse av livslengde hos personer med nevropatologisk stilt DLB-diagnose ble det funnet en levetid på gjennomsnittlig 6,1 år etter at diagnosen ble stilt (56). De sterkeste DLB-spesifikke prediktorene for livslengde er motoriske vansker, fluktuasjon og hallusinasjoner tidlig i forløpet (8). I en studie på DLB fant forskerne raskere sykehjemsinnleggelse og korte levetid hos de som i tillegg hadde AD patologi ved obduksjon (57). I en studie som sammenlignet AD og DLB hadde personer med DLB median livslengde på 3,7 år, mens personer med AD hadde median livslengde på 6,9 år (58). Tilsvarende er tidligere funnet av Oesterhus et al i DemVest-studien, der personer med AD hadde livslengde på 6,9 år og personer med DLB hadde 4,4 år (41).

1.2.7 Behandling

Det finnes foreløpig ingen kur for DLB, men acetylkolinesterasehemmere kan brukes symptomdempende for å bedre kognisjon, ADL-funksjon og APSD. For APSD er likevel ikke-medikamentell behandling førstevalget, og psykotrope medisiner brukes ofte uten at det funnet noen effekt av dem (59). Helse Fonna har utarbeidet en nasjonal veileder for utredning og behandling av DLB i spesialisthelsetjenesten, og det fremgår av denne at det foreligger lite forskning på ikke-medikamentell behandling ved DLB, spesielt lite på miljøterapi. Behandlingsrådene ble derfor basert på litteraturgjennomgang for DLB-typiske symptomer, der mye av forskningen er basert på demens generelt eller PD og PDD som deler mange av de samme symptomene. I tillegg ble det laget en informasjonsbrosjyre til personer med DLB og deres pårørende med informasjon om sykdommen og forslag til håndtering av de vanligste APSD (60).

1.3 Angst, apati og kognisjon ved demens

1.3.1 Angst

Interessen for angst hos personer med demens startet for drøyt 10 år siden og er relativt ny i forskningssammenheng, men angst er nå i større grad anerkjent som egen lidelse hos personer med demens (61). Det finnes ingen konsensus om hvordan man

skal definere angst hos personer med demens, noe som kan forklares med at angst er vanskelig å skille fra symptomer på demenssykdom i seg selv, og har likhetstrekk med andre APSD symptomer, spesielt depresjon og agitasjon (62). Angst hos personer med demens kan komme til uttrykk som rastløshet, trøtthet, irritabilitet, muskelspenning, hjertebank, konsentrasjonsvansker, bekymring og kortpustethet (63,64).

Angstsymptomer hos personer med demens er relativt vanlig. Prevalensen ligger vanligvis mellom 25-75 % alt etter hvordan og når i forløpet man måler angst (65), og generalisert angstlidelse er den vanligste formen (66). Personer med demens og angst har alvorligere ADL svikt, dårligere livskvalitet og større risiko for innleggelse i sykehjem enn de som ikke har angst (67-69). De bruker også mer helsetjenester (70), har dårligere forhold til sine pårørende, samt at angst er forbundet med mer belastning hos pårørende (71). Enkelte studier har funnet at det er flere kvinner enn menn som har angst ved demens, men de fleste studier finner ingen kjønnsforskjeller (62,72).

Hos personer med amnestisk MCI er det blitt funnet en økt risiko for å utvikle AD om man har angst sammenlignet med de som ikke har angst (73). En studie har også vist at angst predikerer bedre enn depresjon, hukommelsvansker og hippocampusatrofi, hvem som utvikler AD (74). Noen studier tyder på at angst er en uavhengig risikofaktor for å utvikle kognitiv svikt, ikke bare gjennom depresjon som tidligere antatt (75,76). På den andre siden finnes det studier på eldre personer som ikke finner at angst er assosiert med økt risiko for å utvikle kognitiv svikt eller demens (77,78).

De fleste studiene er gjort på personer med AD, og få studier er utført med fokus på angst hos personer med DLB (79). Vi, og andre, har funnet at angst er vanligere hos personer med mild DLB enn hos personer med mild AD (36,80). Nivået er også høyere om man sammenligner med eldre uten demens (81). Angst er, som tidligere nevnt, en risikofaktor for utvikling av DLB (29), men longitudinelle studier av DLB er sjeldne (30).

Hvordan nivået av angst utvikler seg over tid hos personer med AD har blitt oppsummert av van der Linde et al (16). De inkluderte åtte longitudinelle studier og konkluderte med at angst var moderat vedvarende over tid. En av studiene avvek fra de andre og fant at angstnivået sank over to år (82). Den eneste studien vi har funnet som inkluderte personer med DLB og samtidig oppga data for angst, viste at nivået av angst økte over tre år (72). Det var kun 10 personer med DLB inkludert i studien (1,8 % av utvalget) og det ble ikke gjort separate analyser av ulike diagnoser, slik at den gir lite informasjon om denne gruppen. En annen tilnærming, som kan gi indikasjoner på hvordan angst utvikler seg over tid, er tverrsnittstudier utført ved ulik grad og varighet av demens. I en oppsummeringsartikkel som inkluderte fem studier fant forskerne at nivået av angst var likt over ulike demensstadier, med unntak av en nedgang i slutfasen (62). Dette støttes også i en annen studie (83), mens to andre fant at angstnivået er høyere i moderat og alvorlig fase, enn i mild demens (25,84).

Studier som undersøker forholdet mellom angst, demens og kognitive prestasjoner er sjeldne. Feretti et al fant at angst ved AD var assosiert med svakere Mini Mental Status Evaluering (MMSE) og Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) skåre (85). Vi undersøkte et utvalg av personer med AD og DLB, men fant ingen forskjell i MMSE skåre mellom personer med og uten angst. Vi undersøkte ikke om det var noen sammenheng med en eventuell angstdiagnose og kognitiv funksjon (80). I en studie på personer med MCI hadde gruppen med angst dårligere delt oppmerksomhet skåre (Trail Making Test B (TMT B)) enn gruppen uten angst, men det ble ikke funnet forskjeller på andre tester av semantisk og fonologisk verbal flyt, non-verbal evner, fokusert oppmerksomhet (Trail Making Test A ((TMT A)), visuomotorisk funksjon og hukommelse (86).

Det er også få longitudinelle studier som undersøker forholdet mellom angst, demens og kognitiv svikt (87). I en studie av personer med mild grad av AD predikerte angstsymptomer en langsommere forverring av verbal innlæring over ett år. Det ble ikke funnet noen forskjell på gjenkalling, men så var også disse skårene veldig svake som forventet ved AD. Det ble heller ikke funnet noen sammenheng mellom

depresjon og verbal innlæring og hukommelse (77). Funnet forklares med at litt angst er aktiverende og positivt for læring, i motsetning til for mye angst. (88).

Både psykologiske og biologiske mekanismer er sannsynlige årsaker til angst ved demens. Denne pasientgruppen opplever gradvis mindre kontroll i hverdagen og over livet sitt, de mister oversikt og kan bekymre seg for fremtiden (62,89). Kronisk stress antas også å kunne føre til økt angst. Blant annet kan forhøyet kortisolnivå forårsaket av stress medføre hippocampusatrofi og strukturell degenerasjon i prefrontal cortex gjennom overaktivering av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA). Dette gjør at man i mindre grad er i stand til å regulere emosjoner, får vansker med nylæring og står i fare for å utvikle kognitiv svikt (90). Angst ved AD har vist seg å være assosiert med lavere metabolisme bilateralt i entorhinal cortex, anterior parahippocampal gyrus og venstre superior temporal gyrus og insula (91). Det er altså et resiprokt forhold mellom angst og kognitiv svikt. I en studie av personer med MCI som samtidig hadde angst ble det funnet patologiske demensmarkører i cerebrospinalvæsken, men dette ble ikke funnet hos personer med depresjon og MCI, og understreker betydningen av biologiske mekanismer (92). Angst hos personer uten kognitiv svikt har også vist seg å være forbundet med raskere aldring av celler, da det har blitt funnet kortere telomerer i leukocytter hos dem med angstlidelser (93).

I en oversiktsartikkel om instrumenter som måler angst hos personer med demens blir det, tross svakheter, anbefalt å bruke Nevropsykiatrisk inventarium (NPI) (94), alternativt Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) (95) for informasjon om flere APSD symptomer, og Rating Anxiety in Dementia (RAID) (96) om man bare er interessert i angst (62). Ingen av spørreskjemaene er validert spesifikt for personer med DLB. Et annet spørsmål er om man skal samle informasjon fra pasientene selv, pårørende eller omsorgspersonalet når man undersøker angst. Det anbefales at informasjon hentes fra både pasienten og pårørende eller omsorgsgivere, siden andre personer rundt pasienten kan si noe om både verbalisert angst fra pasientens side og angst som vises i adferd, mens det er kun pasienten selv som kan rapportere om symptomer som gir opplevelsesmessige utslag

(62). Personer med mild til moderat demens er også i stand til å gi pålitelig svar om angst, i same grad som informasjon som gis fra pårørende (97).

Siden angst kan ha en negativ effekt på kognisjon og fremtidig demensutvikling, samt at det er belastende for både pasient og omgivelsene, er det viktig å forsøke å behandle angst. Det er anbefalt emosjonsfokuserert terapi (reminisens, validering), psykoterapi (kognitiv adferdsterapi med hovedvekt på motorisk hukommelse), sensorisk stimuleringsterapi (aktivitet, aromaterapi, lysterapi, musikkterapi) personsentrert omsorg (kombinasjon av ulike terapier tilpasset den enkeltes behov). Studiene på dette området er få og det etterlyses studier med god kvalitet. (98). Som nevnt er det ikke-farmakologiske behandlinger ved APSD som er førstevalget (59).

1.3.2 Apati

Apati er det vanligste APSD symptomet ved demens og prevalensen er rapportert å ligge mellom 25 og 93 % ved AD og på over 50 % hos personer med DLB (27,99,100). Også her avhenger funn av hvordan man måler og hvilket utvalg man har, så man kan finne studier som tilsier at apati er tilnærmet fraværende hos personer med DLB, og at det er høyere ved AD, andre igjen finner ingen forskjeller mellom de to gruppene eller andre demensdiagnoser (101,102). Kjønn synes ikke å påvirke forekomst av apati (103). Selv om apati regnes for å være det hyppigste APSD symptomet er det fortsatt lite forsket på og det etterlyses mer forskning (17,26).

Apati har fellestrekk med andre nevropsykiatriske lidelser, særlig kan apati forveksles med depresjon (104), men disse er likevel ulike tilstander (105,106). Sammenlignet med depresjon er apati karakterisert av manglende negative tanker, mindre emosjonelt ubehag, mindre tristhet, mindre vegetative symptomer og mindre somatiske bekymringer enn ved depresjon (105). Som ved angst er de fleste studier på apati gjort hos personer med AD, og apati har viste seg å være assosiert med økt pårørendebelastning (107), nedsatt og raskere forverring av ADL funksjon (108-110) samt mer sykelighet (16). Ved mild kognitiv svikt øker tilstedeværelse av apati risikoen for å utvikle AD (111).

Apati defineres ulikt i ulike studier (112), men siden 2009 har det eksistert en konsensusbestemt definisjon av apati, utgitt av et flernasjonalt ekspertpanel (113). Apati deles vanligvis inn i en kognitiv, adferdsrelatert eller affektiv form og henger sammen med hvilken prefrontal-basalganglie krets som er påvirket (104). Enkelt sett kan man si at apatiske personer tenker mindre, gjør mindre og føler mindre (111). Affektiv eller følelsesmessig apati (flat affekt, likegyldighet til negative eller positive hendelser) påvirkes av lesjoner i det limbiske systemet i frontallappene (orbital-mesial prefrontal cortex) og basalgangliene (f.eks ventral striatum). Kognitiv form av apati (vil ikke lære nye ting eller oppleve nye ting, bryr seg ikke om egne problemer) er knyttet til lesjoner i den assosiative delen av frontallappene (dorsal-prefrontal cortex) og basalgangliene (f.eks. dorsal caudate). Adferd (gjør ikke dagligdagse aktiviteter, må bli satt i gang av andre) er den tredje formen og omhandler det som kan kalles auto-aktivering, og kjennetegnes med manglende spontan aktivitet og affiserer både emosjonell og kognitiv form. Denne kan være forårsaket av bilaterale lesjoner i prefrontal-basalganglie krets og rammer både kognitive og limbiske områder (114).

Fortsatt er ikke sammenhengen mellom apati og hjerneorganiske korrelater godt nok kjent (104), men det finnes dog mye som støtter at apati er nært knyttet til endringer i kortikale og subkortikale hjerneregioner ved demens. Theleritis et al gjennomgikk strukturelle (MRI, DTI) og funksjonelle (SPECT, PET) metoder og fant konsekvent patologiske funn i anterior cingulate cortex og orbitofrontal regionen hos personer med AD. Mest rapportert er reduksjon av perfusjon og metabolisme i de områdene, samt atrofiske forandringer. Andre regioner med hypoaktivitet er prefrontal, anterior temporal, høyre temporoparietalt og høyre nedre og midtre frontal gyrus. Forandringer i hvit substans viser seg også å være forbundet med apati hos personer med AD (115).

Det er også forskning som viser en sammenheng mellom apati og eksekutive funksjoner ved mange typer lidelser, f.eks. PD og Multipple sklerose (MS) (116,117). Apatiske personer klarer ikke å mobilisere den mentale innsatsen som eksekutive

funksjoner krever. Den eksekutive svikten som sees hos personer med demens er også i mindre grad forklart av depresjon, enn av apati (105,118).

Likevel gjenstår det fortsatt mange kontroverser på dette området, en av årsakene er metodologiske vanskeligheter, f.eks. finnes det få tester som måler eksekutive funksjoner uten at målinger er påvirket og avhengig av flere andre kognitive modaliteter. Data tyder på at områder affisert ved apati til en viss grad overlapper områder affisert ved dyseksekutive syndromer, hovedsakelig frontal og prefrontale regioner. Forskjellen ligger i at regioner og nevronale nettverk som er ansvarlige for eksekutive funksjoner synes å være mer diffuse og utbredte i hjernen enn de som er involvert ved apati (119).

I undersøkelser av kognitive funksjoner hos personer med AD og apati har det blitt funnet lavere skåre på MMSE enn hos personer uten apati (106), men de fleste fant ingen forskjeller (118,120-122). Personer med AD og apati hadde, sammenlignet med personer uten apati, lavere oppmerksomhet mot bilder som viste sosiale emosjonelle tema (100), og større vansker med impuls kontroll (123,124), delt og vedvarende oppmerksomhet (124), visuell hukommelse (121), verbal hukommelse (118,124), benevning, fonologisk verbal flyt (118) og semantisk verbal flyt (120). I tillegg har apati vist seg å predikere vansker med å gjøre flere ting samtidig, såkalt multitasking (125). Det er også her motstridende funn og følgende studier rapporterte ingen forskjeller mellom personer med apati og uten når det gjelder benevning (124), fonologisk verbal flyt (123,124) vedvarende oppmerksomhet (120,123), semantisk verbal flyt (123,124) og verbal hukommelse (120,123,124). To studier hadde inkludert personer med DLB. Ingen av dem fant noen signifikant sammenheng mellom apati og MMSE (19,122). På tester av verbal hukommelse, fonologisk verbal flyt og benevning var det heller ingen forskjeller, med unntak av en negativ sammenheng mellom apati og prestasjoner i en sorteringsoppgave som bl.a. stiller krav til eksekutive funksjoner (19).

To longitudinelle studier undersøkte forholdet mellom apati og prestasjoner på kognitive tester. I en studie av personer med MCI hadde gruppen med apati dårligere

episodisk hukommelse på baseline, og relativt raskere forverring av episodiske hukommelse over ett år, i forhold til personer uten apati (111). I den andre studien ble personer med AD fulgt over 1-4 år. De som ikke hadde apati på baseline, men utviklet det underveis i studien, hadde raskere forverring av kognitiv svikt målt med MMSE (126).

I studier som undersøkte nivået av apati over tid ved AD fant noen at nivået var stabilt over tid og uavhengig av demensstadium (16,126,127). Andre igjen fant at apati gradvis økte ved mer alvorlig demens og økende grad av kognitiv svikt (83,100). To studier har inkludert personer med DLB. I den første økte apati over tre år (DLB n=10, 1,8 % av utvalget) (72), mens man i den andre studien fant at apati var tilstede i både mild og moderat grad av AD, mens for DLB ble denne sammenhengen kun observert i moderat stadium (128).

Apati kan også se ut til å påvirke hvor raskt man innlegges i sykehjem. Personer med tidlig debut av AD som også har apati, legges raskere inn på sykehjem enn personer uten apati (129). Hos personer på sykehjem var apati assosiert med økt mortalitet over en fire måneders periode, selv etter at man kontrollerte for depresjon (130). I tillegg har en rekke andre studier funnet en sterk sammenheng mellom apati og død hos personer med AD (16,126,131,132), og personer med kognitiv svikt (MMSE<25) og apati hadde 3,1 ganger høyere sannsynlighet for å dø enn de uten apati. Det forklares med at man ved apati ikke er i stand til å tilpasse seg endringer, man bryr seg ikke om seg selv eller andre, i tillegg har man hjerneorganiske endringer som er assosiert med død (16). Det er ikke inkludert personer med DLB i disse studiene som undersøker forholdet mellom mortalitet og apati.

NPI er det mest brukte instrumentet for å måle apati (112) og har tilfredsstillende psykometriske egenskaper, det samme har Apathy Evaluation Scale (AES) (133). I tillegg anbefales Dementia Apathy Interview and Rating (DAIR) (134) som er designet for å kun måle apati ved AD (135). Apati og innsikt er negativt korrelert hos personer med AD (136,137), og pårørende er i all hovedsak benyttet som informanter

i studier (112), men i mer alvorlige stadier er det ikke klart om familie eller personalet på sykehjem er de beste informantene (138).

Grunnet de mange negative konsekvensene av apati er det viktig å finne effektiv behandling. Musikkterapi er det som har vist seg å ha best effekt vist gjennom flere studier (139). I tillegg har tilpasset personlig kontakt, kognitiv stimuleringsterapi, multisensorisk adferds terapi, kunstterapi og terapeutiske samtaler vist gode resultater, men fortsatt mangler det mye forskning på dette området (112,139).

1.3.3 Kognisjon

AD har i stor grad dominert demenslitteraturen, og hukommelsessvikt var av den grunn påkrevd som kriterium for at man kunne stille en demensdiagnose. Dette på tross av at den kognitive svikten er ulik alt etter hvilken demenstype man har, spesielt i startfasen, selv om man også ser overlappende symptomer. I diagnostiske kriterier for AD i ICD-10 legges det særlig vekt på hukommelsesvansker, og i konsensuskriteriene til DLB står det at DLB karakteriseres av nedsatt prestasjoner på tester av oppmerksomhet, eksekutiv og visuoperseptuell funksjon, og av disse vanskene oppstår tidlig i forløpet (13). Et problem innen dette feltet er at man ikke er entydig enige om et klassifikasjonssystem for nevrokognisjon. En større drøfting av dette faller utenfor rammene her, og det vil derfor bare bli gitt en kort beskrivelse av eksekutive funksjoner, hukommelse og visuospatielle funksjoner, inkludert noen klassiske teorier, samt hvilke deler av hjernen og hvilke nettverk som er mest forbundet med disse.

Eksekutive funksjoner, som også tidligere til en viss grad er beskrevet i forbindelse med apati, er en fellesbetegnelse på mange ulike komponenter som har det til felles at de er nødvendige for regulering av målstyrt adferd og de inkluderer bl.a. ulike typer oppmerksomhet (f.eks. fokusert, delt), evne til hemming av impulser, problemløsning, beslutningstaking, endring av tankesett m.m. (140,141).

Arbeidshukommelse er systemet som gjør at vi kan holde informasjon i tankene og manipulere den, bearbeide den, noe som er viktig for å lære nytt, forståelse og problemløsning. De mest kjente og originale teoriene om eksekutive funksjoner er

kanskje fra Broadbent som skilte mellom automatiske og kontrollerte prosesser (142), det overvåkende oppmerksomhetssystem – SAS (143) og arbeidshukommelsesmodellen fra Baddeley og Hitch, som består av den fonologiske løkke, visuelle arbeidsblokk og eksekutivsentralen (144). Flere forfattere har også foreslått et skille mellom kalde eksekutive funksjoner som er mer rasjonelle og analytiske, i forhold til varme eksekutive funksjoner som er mer følelsesstyrte og knyttet til belønning (145). Eksekutive funksjoner er som tidligere nevnt typisk en frontallapsfunksjon, men har både korte og lange forbindelse til andre deler av hjernen.

I likhet med eksekutive funksjoner er også hukommelse mer enn bare en ting. Enkelt sagt må man først være oppmerksom på noe (som kategoriseres under eksekutiv funksjon), så lære og lagre det, så huske det over tid (innkode, lagre, gjenhenting). De mest kjente teoriene her er fra Atkinson og Schiffrin, som beskrev at man via sensoriske funksjon overfører informasjon til arbeidshukommelsen som så igjen overfører det til langtidshukommelsen (146). I tillegg til hukommelsens ulike faser er det beskrevet ulike former for hukommelsessystemer. Det kan skilles mellom prosedural (læring av ferdigheter) og deklarativ (kunnskap) (147), eller mellom semantisk (kunnskap) og episodisk (hukommelse for hendelser) (148). Mediale temporallapper, med hippocampi, er sentrale strukturer når det gjelder læring. Frontallappene, spesielt prefrontal cortex er viktig, både ved innlæring og gjenhenting av informasjon, spesielt ved at de bidrar til utforming og kontroll av læringsstrategier og gjenhentingsstrategier.

Visuospatiell funksjon omhandler hvordan vi oppfatter omgivelsene rundt oss gjennom synet, f.eks. ved objektgjenkjenning, formpersepsjon, fargepersepsjon, hvordan ting er plassert i forhold til hverandre, retning og avstand, mens visuomotorisk funksjon sier noe om hvordan vi handler i omgivelsene - koordinering av bevegelse og visuell persepsjon. Eksempel på tradisjonell teori på dette området er Mishkin og Ungerleider som beskrev to ulike nevralt baner involvert i visuell analyse (149). Informasjon om hva man ser sendes via ventral bane fra occipitallappen til

temporallappen, mens informasjon om hvor det er plassert sendes gjennom dorsal bane til parietallappen.

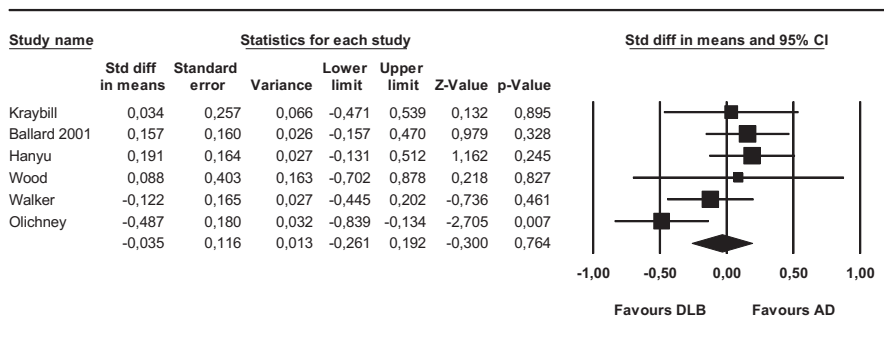
I en oppsummeringsartikkel som undersøkte ulikheter i kognitiv funksjon hos personer med AD, DLB og PDD beskrives det at ved DLB ser en mer svekkelser i visuoperseptuell og visuokonstruksjon (visuomotorisk) funksjon enn ved AD. Både ved AD og DLB ser man svekkelser i oppmerksomhet og eksekutive funksjoner, men personer med DLB har mer omfattende og uttalte problemer. I forhold til hukommelse har personer med DLB lik eller mer svekkelse i arbeidshukommelse enn personer med AD, mens de vanligvis har bedre gjenhenting av episodiske minnespor enn personer med AD (150). Vi fant at personer med DLB gjorde det dårligere enn personer med AD på tester som stiller krav til visuokonstruksjon, men ikke visuopersepsjon. Hukommelsesfunksjoner var bedre ved DLB enn ved AD. Tester som personer med DLB presterte svakere på var høyt korrelert med parkinsonisme, men ikke andre kjernesymptomer ved DLB som fluktuasjoner eller visuelle hallusinasjoner (151).

Studier på forskjeller i kognitiv svikt over tid mellom AD og DLB har vært få og det er varierende kvalitet på dem. I vår systematiske oversiktsartikkel fant vi at seks av 18 studier viste forskjell i utvikling av kognitiv svikt over tid (152). Tre av dem rapporterte raskere forverring i MMSE hos personer med blandet form av DLB og AD sammenlignet med ren AD eller ren DLB (153-155). To studier viste raskere forverring på utsatt gjenkalling og gjenkjenning hos personer med AD (156,157), og en viste raskere forverring på semantisk verbal flyt ved DLB (158).

Studies reporting difference in cognitive decline				
Study	Cognitive function	Impairment	Contrast group	Test
Olichney et al, 1998	Total score	↓ AD/DLB	AD	MMSE
Kraybill et al, 2005	Total score	↓ AD/DLB	AD and DLB	MMSE, DRS
Nelson et al, 2009	Total score	↓ AD/DLB	AD and DLB	MMSE
Heyman et al, 1999	Delayed recall	↓ AD	AD/DLB	CERAD
Stavitsky et al, 2006	Recognition	↓ AD	DLB	HVLT-R
Ballard et al, 1996	Verbal fluency	↓ DLB	AD	CAMCOG

Abbreviations: AD= Alzheimer's disease; AD/DLB= mixed pathology; DLB= dementia with Lewy bodies.
Testnames: CAMCOG= Cambridge Cognitive Examination; CERAD= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease evaluation; DRS= Dementia Rating Scale; HVLT-R= Hopkins Verbal Learning Test – Revised; MMSE= Mini Mental State Examination.

Vi gjennomførte også en metaanalyse av seks studier som brukte MMSE som utkommemål, men fant ingen forskjell mellom AD og DLB over tid (152).



Tre nye studier har brukt MMSE som mål på kognitiv svikt. Den ene fra vår forskningsgruppe fant raskere forverring over fem år hos de med DLB sammenlignet med AD (4,4 vs. 3,2 poeng gjennomsnitt pr år) (159). Blanc et al, fant at personer som oppfylte kliniske diagnostiske kriterier til både AD og DLB hadde raskere forverring enn de som oppfylte kriterier til enten AD eller DLB (30). En stor studie fra flere land som inkluderte et høyt antall personer med DLB (n=835) fant noen indikasjoner på at DLB (2,1 poeng) progredierte raskere på MMSE enn AD (1,6

poeng) og PDD (1,8 poeng) over tre år (160). I en studie på personer med AD, der man brukte ulike kognitive domener som avhengige variabler, predikerte eksekutive vansker raskere utvikling av demens over to år (161). I en metaanalyse var svake eksekutive funksjoner moderat assosiert med ADL funksjon, men det var ingen sammenheng med hukommelse (162). Forskjeller mellom AD og DLB over gjennomsnittlig 1,5 år ble undersøkt. Personer med AD hadde forverring av hukommelse, språk, eksekutiv og visuospatiell funksjon, samt MMSE, mens gruppen med DLB hadde bevarte språkfunksjoner og global kognisjon (163). Visuospatielle vansker hos personer med DLB har vist seg å predikere utvikling av kognitiv svikt (164,165). Ved mild AD kunne oppmerksomhetsfunksjoner (Trail Making Test A) skille best mellom de som hadde rask progresjon, i motsetning til de som hadde langsom progresjon målt med CDR. Hukommelsestester hadde ikke prediktiv evne vedrørende utvikling av kognitiv svikt i denne studien (166).

I en oversiktsartikkel og metaanalyse som inkluderte 28 studier og 61 nevropsykologiske tester hadde verbal hukommelse og andre språklige tester høy prediktiv verdi for å si hvem som konverterte fra MCI til AD, mens eksekutive funksjon og visuokonstruksjon hadde lavere prediktiv verdi (167). Ved MCI predikerte nedsatt frontal-eksekutiv funksjon og visuospatiell funksjon hvem som senere ville utvikle DLB (46,168). Svak verbal gjenkjenning predikerte hvem som fikk AD, men ingen andre hukommelsesmål (168). Hos personer med PD kunne eksekutive funksjoner predikere hvem som utviklet demens tidligere enn andre (169). Hos friske eldre predikerte eksekutive dysfunksjoner og redusert metabolisme mediotemporalt og parietalt i FDG-PET hvem som utviklet MCI eller AD (170).

1.4 Forskningsspørsmål

Målet med studien var å utvikle ny kunnskap om mild demens og faktorer som har sammenheng med sykdomsprogresjon, spesielt fokusert på kognisjon, angst og apati hos personer med DLB, sammenlignet med personer med AD.

Artikkel 1.

- a) Er angst assosiert med raskere kognitiv forverring over fire år ved AD og DLB?
- b) Er det forskjell i nivået av angst ved DLB og AD over fire år?

Artikkel 2.

- c) Er det raskere kognitiv forverring over fire år ved DLB sammenlignet med AD?
- d) Er funksjon i kognitive domener ved mild AD og DLB assosiert med negativt utfall (nå CDR 3 eller død)?
- e) Er lav visuospatiell funksjon ved mild AD og DLB assosiert med raskere demensprogresjon?

Artikkel 3.

- f) Er apati assosiert med kognitiv svikt ved mild AD og DLB?
- g) Er apati assosiert med raskere kognitiv forverring over fire år ved AD og DLB?
- h) Er apati ved mild AD og DLB assosiert med tidligere innleggelse i sykehjem og tidligere død?

2. Metode

2.1 Design og prosedyre

DemVest-studien er en longitudinell studie hvor man i perioden 2005 til 2007 inkluderte personer med mild grad av demens (MMSE \geq 20 eller CDR = 1) som ble henvist til geriatrisk, alderspsykiatrisk og nevrologisk avdeling i Stavanger, Haugesund og Bergen. Etter 2007 ble personer med PDD og DLB selektivt inkludert for å øke antallet i denne gruppen. Pasientene gjennomgikk en omfattende undersøkelse som inneholdt strukturert intervju, somatisk undersøkelse, innhenting av biologiske markører (blod, CSF), hjernescanning (MRI, SPECT) og nevropsykologisk testing. Det ble også gjennomført strukturert pårørendeintervju. Utredningen ble gjort av lege, psykolog og sykepleier. Personer som hadde normal kognisjon, MCI, delir, annen alvorlig somatisk sykdom i avansert fase, tidligere diagnostisert bipolar lidelse eller psykotisk lidelse ble ekskludert fra studien (42). Pasientene og pårørende har blitt fulgt opp med årlige kontroller enten i poliklinikk eller i institusjon. Basert på all tilgjengelig informasjon, inkludert nevropatologi, ble diagnosene revidert av et ekspertpanel etter to og fem år. Hjerneobduksjon ble gjennomført i 43 tilfeller.

2.2 Deltagere

Et utvalg på 266 personer med mild demens er inkludert i DemVest-studien. Utvalget fordeler seg ved baseline som følger: AD (n=128 (48,1 %)), DLB (n=83 (30,4 %)), PDD (n=18 (6,8 %)), vaskulær demens (n=12 (4,5 %)), frontotemporallappsdemens (n=5 (1,9 %)), alkoholisk demens (n=3 (1,1 %)) og blandet form (n=18 (7,2 %)). I artikler som inngår i avhandlingen er det kun personer med AD og DLB inkludert.

2.3 Undersøkellesprogram

2.3.1 Diagnostisk vurdering

Demensdiagnose ble basert på DSM-IV kriterier. For å stille diagnosen demens ved Alzheimers sykdom ble det brukt kriterier fra The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (171). Diagnosen DLB ble stilt ut i fra reviderte konsensuskriterier fra McKeith et al, 2005 (32).

2.3.2 Nevropsykologiske tester

Alle personer ble utredet med et batteri av skalaer og standardiserte tester for å vurdere kognitive funksjoner. Mini Mental Status Evaluering (172) ble brukt til å vurdere om det forelå kognitiv svikt, mens Clinical Dementia Rating (173) ble brukt til å måle alvorlighetsgraden av demens på en global skala fra 0-3. Verbal innlæring og hukommelse ble målt med California Verbal Learning Test II (CVLT-II) (174) og MMSE utsatt hukommelse. Visuell scanning, psykomotorisk tempo og oppmerksomhet ble målt med Trail Making Test A og B (175). Eksekutive funksjoner ble også målt med Stroop test (176), semantisk verbal flyt på Controlled Oral Word Associations Test (COWAT), (177), samt MMSE hoderegning. Benevning ble målt med Boston Naming Test, 15 ledd (BNT) (178). Visuospatiell funksjon ble målt med deltestene silhuetter og kuber på Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) (179) og pentagon på MMSE. Råskårer ble brukt i analyser av testene, med unntak av analyser av kognitive domener. I slike tilfeller ble råskårer standardisert til z-skårer og omregnet til en domeneskåre. Råskårer på TMT A og B ble reversert.

2.3.3 Nevropsykiatriske symptomer

Angst, depresjon og apati ble målt med Nevropsykiatrisk inventarium (NPI), basert på besvarelsen fra pasientens pårørende, eller sykehjemspersonalet, om hvordan pasienten har hatt det de siste 30 dager (94). Subskala D omhandler depresjon: «Virker pasienten trist eller deprimert? Sier pasienten at han/hun føler seg trist eller

deprimert?» Subskala E omhandler angst «Er pasienten meget nervøs, bekymret eller redd tilsynelatende uten grunn? Virker han/hun meget urolig og nervøs?» Subskala G omhandler apati: «Har pasienten mistet interessen for omgivelsene omkring seg? Har han/hun mistet interessen for å gjøre ting eller mangler motivasjon for å starte på nye aktiviteter? Er det vanskeligere å få ham/henne til å ta del i samtaler eller gjøre husarbeid? Er pasienten apatisk eller likegyldig?». Svarer pårørende ja på noen av disse spørsmålene går man i dybden på hvert enkelt symptom. Symptomene rangeres i forhold til hyppighet (1-4) og intensitet (1-3) og kan multipliseres til en sumskåre (1-12) hvor en skåre over 3 anses som klinisk signifikant (65).

Pasientens egen opplevelse av angst ble målt med Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale (MADRS) (180). Skjema er laget for å vurdere dybden av depresjon, hvorav det tredje spørsmålet omhandler «følelse av vag ulystfølelse, ubehagelig indre spenning, uro og angst stigende til panikk angst», og kan rangeres fra 0-6. Om pasienten svarte at de, i løpet av de tre siste dagene, hadde hatt en skåre på 2 «Iblant har jeg ubehagelige følelser av indre uro» eller høyere, ble det definert som selvrapportert angst (80).

2.4 Analyser/statistikk

Statistiske analyser ble utført på SPSS versjon 22.0.0.- 24.0.0 og i «R». Forskjeller mellom AD og DLB på baseline ble analysert ved hjelp av Mann-Whitney U-test på ikke normalfordelte data, og t-test for normalfordelte data. Pearsons kjikvadrattest ble brukt på kategoriske data.

I den første artikkelen ble longitudinelle analyser gjennomført ved bruk av lineære blandede effektmodeller (LME). Avhengig av kriterier for modellens tilpasning til data ble enten tilfeldig skjæringspunkt brukt alene eller sammen med stigningsestimater. I analyser med få utkomme-kategorier hvor normalfordeling ble en utfordring, dikotomiserte vi variabelen og brukte blandet effekt logistisk regresjon.

Longitudinelle analyser i artikkel to ble også utført med LME. Cox-regresjon ble brukt til å finne sammenheng mellom kognitive domener på baseline og

overlevelse/demens alvorlighetsgrad. Sammenheng mellom visuospatiell domene på baseline og tid til alvorlig demens ble gjort med tilfeldig effekt logistisk regresjon.

I artikkel tre gjorde vi longitudinelle analyser ved hjelp av generaliserte lineære blandede effektmodeller (GLMM). Pasient ble satt som tilfeldig effekt for å korrigere for avhengighet mellom repeterte målinger, hvor det ble brukt en førsteordens autoregressiv struktur med homogen varians (AR1), og gammafordeling med log link. Overlevelsesanalyser ble gjort med Kaplan-Meier og Cox-regresjoner.

2.5 Etikk

Alle pasientene og pårørende fikk skriftlig og muntlig informasjon om studien og ga informert samtykke til deltagelse. Prosjektet er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk Vest-Norge (REK Vest), og Personvernombudet for forskning, Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS (NSD).

3. Oppsummering av artiklene

3.1 Artikkel I: A longitudinal study of anxiety and cognitive decline in dementia with Lewy bodies and Alzheimer`s disease

Vi undersøkte om det var en sammenheng mellom angst og raskere demensutvikling, samt om angst utviklet seg forskjellig over tid hos personer med AD i forhold til personer med DLB. Angst ble ikke funnet å være assosiert med raskere demensutvikling over fire år, verken i hele utvalget, hos de med AD versus DLB eller ved DLB med og uten klinisk angst. Det eneste unntaket var langsommere forverring på MMSE ved selvrapportert angst hos personer med DLB ($p=.039$). Nivået av pårønderapportert angst var høyere hos personer med DLB enn ved AD i startfasen, men sank gradvis over fire år, mens det var stigende hos personer med AD ($p=.002$). Det er lite som tyder på at angst fører til raskere forverring av demens basert på våre data.

3.2 Artikkel II: A longitudinal study of neurocognition in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer`s disease

I denne artikkelen ville vi finne ut om det var ulikheter i nevropsykologiske testprestasjoner over fire år hos personer med AD og DLB. I tillegg undersøkte vi om funksjon i kognitive domener ved inklusjon hadde en sammenheng med progresjonstempo. Det var ingen forskjell mellom AD og DLB i de ulike nevropsykologiske testene over tid, med unntak av at personer med DLB hadde en raskere forverring på Trail Making Test A sammenlignet med personer med AD ($p=.013$). Denne testen stiller bl.a. krav til fokusert oppmerksomhet og motorisk tempo. Vi undersøkte også om nevropsykologiske domener som hukommelse, eksekutiv og visuospatiell funksjon ved baseline var assosiert med raskere utvikling av demens eller tidligere død. For hele utvalget fant vi at de som hadde gode eksekutive funksjoner ved inklusjon brukte lengre tid på å nå alvorlig grad av demens

eller død ($p=.032$), men det var ingen forskjell mellom diagnosene. Lav visuospatiell funksjon på baseline var ikke assosiert med raskere forverring i kognisjon eller demensalvorlighetsgrad over tid. Det synes ikke å være store forskjeller mellom AD og DLB i kognitiv svikt over tid.

3.3 Artikkel III: Apathy is associated with faster global cognitive decline and early nursing home admission in dementia with Lewy bodies

I den tredje artikkelen undersøkte vi sammenhengen mellom apati og kognitive funksjoner ved mild AD og DLB. I tillegg undersøkte vi om det var en sammenheng mellom apati ved mild AD og DLB i forhold til sykehjeminnleggelse eller død, samt om det var en forskjell i kognitiv svikt over fire år. Hos personer med DLB var apati assosiert med en raskere kognitiv forverring målt med MMSE over fire år ($p=.006$). Personer med DLB og apati ble raskere lagt inn på sykehjem enn personer med DLB uten apati og personer med AD med og uten apati (median tid 2,0 vs. 3,2/3,5/3,7 år) ($p=.001$). Se figur 1 i Appendiks. Det var ingen sammenheng mellom apati og tidligere død, men personer med DLB, med eller uten apati, levde kortere enn personer med AD, med eller uten apati (median tid 4,0/4,6 vs. 7,1/7,2 år). Se figur 2 i Appendiks. På baseline hadde personer med apati svakere prestasjoner på Stroop Color ($p=.021$) og på en sammensatt skåre av eksekutiv funksjon ($p=.014$). Kognisjon var ikke påvirket av apati i AD gruppen, men i DLB gruppen hadde personer med apati mer verbale innlæringsvansker ($p=.020$). Personer med apati hadde høyere depresjonsskåre. Apati synes å være forbundet med mer negative konsekvenser for personer diagnostisert med DLB sammenlignet med personer diagnostisert med AD.

4. Diskusjon

4.1 Er angst, apati og kognitiv sviktprofil assosiert med prognose?

Vi fant generelt lite støtte for at angst hadde sammenheng med progresjon av demens over fire år. Dette fant vi uavhengig av hvilke mål vi brukte som utkomme (MMSE, CDR), hvilke grupper vi så på (hele utvalget, AD vs. DLB, DLB klinisk vs. ikke klinisk angst) eller hvem vi samlet data fra (pasient, pårørende). Det eneste unntaket var at personer med DLB som anga at de hadde angst hadde langsommere forverring på MMSE over fire år. Vi fester ikke stor lit til dette funnet av flere grunner. I utgangspunktet skal personer med angst og mild til moderat demens kunne gi valide vurderinger av sin egen situasjon (97), men i en longitudinell studie der pasientene har økende grad av kognitiv svikt vil validiteten til svarene synke over tid. Etter fire år hadde 34 % av vårt utvalgt en CDR skåre på 3 som tyder på alvorlig grad av demens. I tillegg ble informasjon om angst basert på ett spørsmål fra MADRS, en skala som er designet for å måle dybden av en depresjon, hvorav ett av spørsmålene omhandler angst. Svarene sammenfaller heller ikke med pårørendes rapporter om angst. Bierman et al. fant noe lignende, dog hos personer med mild AD som ble observert over en kortere periode (181). De som hadde angst hadde langsommere forverring på innlæring av verbale ordlister over ett år. Det ble som tidligere nevnt forklart med at litt aktivering fremmer prestasjoner, mens mye aktivering hemmer dem. Engstelige personer har mange bekymringer, noe som påvirker arbeidshukommelsens kapasitet. For å redusere angsten er de motivert til å gjøre en ekstra innsats og kompenserer derfor for den reduserte arbeidshukommelsen. Enkle oppgaver krever mindre kapasitet og man presterer bedre, men kompliserte oppgaver krever mer kapasitet og man klarer i mindre grad å kompensere og prestasjonen forringes (88). Denne teorien er utformet basert på adferdsdata fra mennesker med friske hjerner og er ikke nødvendigvis overførbart til personer med biologisk betinget kognitiv svikt. Bierman et al. fant heller ingen lignende effekt av angst på baseline, noe man skulle forvente med en slik forklaring.

Vi undersøkte også hvordan angstnivået utviklet seg over tid basert på observasjoner fra pårørende. Ved inklusjon i studien var angstnivået høyere hos personer med DLB enn hos personer med AD. Etter hvert som tiden gikk sank nivået hos personer med DLB, mens det steg hos personer med AD. Tidligere studier har knapt inkludert personer med DLB, men for AD sammenfaller tidligere funn til dels med våre. Nivået av angst var stabilt eller steg over tid, med unntak av i terminal fase (16,25,62,83,84). Noe av det som kan utløse angst hos personer med DLB er skremmende visuelle hallusinasjoner. I fra klinisk praksis har dette blitt formidlet av pasienter, men vi har ikke funnet systematisk forskning på dette. I slike tilfeller kan nedgang av angst over tid forklares med at pasientene får behandling for angstprovoserende hallusinasjoner og skjønner at hallusinasjonene ikke er virkelige. De blir da lettere å forholde seg til og personen opplever mer kontroll. Andre mulige forklaringer på at angstnivået synker over fire år i DLB i forhold til AD kan være at de har ulik genetisk profil og kortikal patologi, forskjeller i BPSD kombinasjoner eller at de raskere blir lagt inn i sykehjem og potensielt opplever mer trygghet. Her er det behov for mer forskning, både for å finne støtte eller avkreftede funnet, og utvikle mulige forklaringsmekanismer for de spesifikke demensformene.

Vi undersøkte om apati hadde sammenheng med nevropsykologiske testprestasjoner. For hele utvalget hadde de med apati dårligere prestasjon på lesetempo av farger (Stroop Color) og på en sammensatt skåre av flere eksekutive tester. For personer med AD var det ingen effekt av apati på testene, men i DLB hadde de med klinisk apati svakere verbal innlæring (CVLT-II total). En mulig forklaring på dette kan være at AD er forbundet med temporallappsdysfunksjon slik at det er svak innlæring uavhengig av apati. For DLB er temporallapps-dysfunksjon ikke fremtredende, men her vil personer med apati ha svakere frontale funksjoner og dermed være i mindre i stand til å benytte seg av læringsstrategier som de med bedre frontale funksjoner. Men vi fant ingen forskjell mellom DLB med og uten apati i andre tester som stiller krav til eksekutive funksjoner, og forklaringen blir utfordret. Samtidig er flere av testene vi har inkludert i domenet eksekutive funksjon avhengig av temporallappsfunksjoner, og det kan også diskuteres om oppmerksomhetstester er

«eksekutive nok». En annen forklaring kan være at DLB gruppen med apati bruker mindre demensmedisiner enn begge AD gruppene og DLB gruppen uten apati, noe som kan ha hatt effekt på apati og kognisjon. Vi kan heller ikke utelukke at dette er tilfeldige funn, da vi har gjort mange analyser, noe som øker risikoen for falske positive funn (type 1 feil).

Om vi ser alle studiene under ett, vår inkludert, er det ikke overbevisende støtte for at apati er assosiert med en bestemt type kognitiv svikt. Når man finner en forskjell i kognitiv profil er dog apati alltid assosiert med svakere prestasjoner, men det er flere funn som ikke viser at det er noen forskjell, og det er gjerne inkonsistente funn både innenfor og mellom ulike studier. Det kan da se ut som at de få positive funnene, i større grad enn det er grunnlag for, blir tatt som støtte for et apati-frontaldyseksektivt syndrom ved AD og DLB. Det trengs mer forskning på dette området, da studiene vi har funnet er små, og det kan forklare at det ikke ble funnet så mange forskjeller mellom personer med og uten apati i nevropsykologiske tester, siden studiene har lav statistisk styrke. Vår studie er, så langt vi vet, den største av de som har inkludert personer med DLB, og den tredje største ved AD. Det understrekes at det er mye annen forskning som viser en sammenheng mellom apati og eksekutive funksjoner i andre sykdommer f.eks. PD (116) og MS (117), og at det er en tydelig sammenheng mellom apati og frontale funksjoner i nevrofunksjonelle og nevropatologiske studier (115).

MMSE var den mest brukt kognisjonstesten i studiene vi fant. I vårt utvalg var det ingen forskjell hos personer med og uten apati målt med MMSE. Flertallet av studiene støtter vårt funn når det gjelder AD. For DLB kan man ikke gjøre noen sammenligning da analysen ble gjort på flere andre demensformer der DLB bare utgjorde en liten andel av utvalget.

I longitudinelle analyser var apati ved DLB forbundet med raskere forverring på MMSE, enn hos gruppen uten apati. Det var ingen forskjell i AD eller i hele utvalget. Dette kan være at forhold ved DLB sykdommen har negative interaksjoner med andre APSD symptomer som visuelle hallusinasjoner som er typiske for DLB, og som også

korrelerer med eksekutiv dysfunksjon (182). Andre forklaringer kan være ulikheter i genetisk profil eller annen nevropatolgi. Vi har funnet få studier som sammenligner apati og nevropsykologiske testprestasjoner ved mild demens over tid. Starkstein et al. undersøkte personer med AD og fant at de som ikke hadde apati på baseline, men utviklet det underveis i et forløp over 1-4 år, hadde raskere forverring på MMSE. Det er annet design enn vårt og kan vanskelig sammenlignes (126).

Personer med DLB og apati ble innlagt i sykehjem mer enn ett år tidligere enn personer med DLB uten apati og AD med og uten apati. Vi fant ingen forskjeller hos personer med apati i forhold til overlevelse i disse gruppene, ut over det som kan forklares med at DLB er forbundet med kortere levetid enn AD. Vi skulle forvente at pasientene på gruppenivå skulle leve like lenge, men ut fra våre funn kan man spekulere i om det å komme på sykehjem er beskyttende for personer med apati, muligens grunnet bedre ivaretagelse, mer aktivitet og behandling på sykehjemmet som har vist seg å ha god effekt på apati. Vi har ikke funnet studier som har inkludert personer med DLB i undersøkelse av apati og sammenheng med overlevelse og sykehjemsinnleggelse, men for AD er det flere studier som viser en sammenheng mellom apati og kortere levetid.

Vi undersøkte om det var forskjell i utvikling av prestasjoner på nevropsykologiske tester over fire år. Vi fant ingen forskjell mellom personer med AD og personer med DLB, unntatt en raskere forverring i TMT A hos personer med DLB. Andre studier med god kvalitet som har inkludert TMT A har ikke funnet noen forskjeller mellom disse gruppene (55,183). Det er også usikkerhet knyttet til vårt funn, da det var mange personer som ikke var i stand til å gjennomføre denne oppgaven det siste året. I tillegg utførte vi mange analyser og det er da økt risiko for å gjøre en «familywise» statistisk feilslutning – man kan få falske positive resultater. Selv om det er noen studier som finner forskjell i progresjon på nevropsykologiske tester, er det flest data som tilsier at det ikke er betydelig forskjeller mellom AD og DLB (184).

Vi gjorde også analyser som er mindre utsatt for manglende data, ved å sammenligne skårer ved inklusjonstidspunktet med utfallsmål som nesten alle pasientene var i

stand til å klare, eller vurdering fra spesialist basert på informasjon fra pårørende. God eksekutiv funksjon var assosiert med lengre tid til å nå alvorlig demens eller å dø om vi så på hele utvalget, men vi fant ingen forskjell da vi undersøkte om det var ulikheter mellom AD og DLB. Det var heller ingen forskjell mellom andre kognitive domener som hukommelse eller visuospatiell funksjon. Vi har ikke funnet studier som undersøker forskjeller mellom AD og DLB, men for personer med AD har man funnet at eksekutive vansker har sammenheng raskere forverring av demens målt med ADL og MMSE. De fant, som oss, ingen sammenheng med hukommelse og forverring av MMSE (161,162).

Det var ingen forskjell i progresjon i MMSE eller CDR nivå over tid om vi så på forskjeller i visuospatiell funksjon ved inklusjon hos personer med DLB, ei heller om personer med AD ble inkludert. Dette er i kontrast til to andre studier som har funnet at svak visuospatiell funksjon predikerte raskere forverring i DLB (164,165).

Ulikheter i studiedesign som kortere observasjonstid, valg av ulike tester, samt inklusjon av personer med blandingspatologi kan forklare ulike funn.

Det er generelt utfordrende å sammenligne ulike studier av personer som lever med demens. Det er stor variasjon i demenstyper, demensstadier, fokus på ulike APSD, enten som enkle symptomer eller som symptomgrupper. Noen studier ekskluderer personer med potensielt konfunderende symptomer som depresjon når man forsker på andre typer APSD, det brukes ulike instrumenter og tester, noen studier er prospektive, andre retrospektive, og i tillegg varierer valg av analyser.

Både angst, apati og kognitiv sviktprofil har vist seg å være nyttige predikatorer for hvem som går over fra MCI til demens. Det er mindre forskning på angst, apati og kognitiv sviktprofil etter at pasienten har fått demens, spesielt lite på DLB. Basert på data fra DemVest-studien fant vi at angst hadde lite å si for hvor fort demenssykdommen utviklet seg, mens apati derimot synes å ha en negativ effekt ved DLB – i større grad enn ved AD. God eksekutiv funksjon var assosiert med langsommere forverring for gruppen sett under ett, og på TMT A hadde personer med DLB mulig raskere forverring over fire år i forhold til personer med AD.

4.2 Metodologiske betraktninger

Målsetningen med DemVest-studien var å undersøke ulike aspekter i en demenspopulasjon. Utvalget anses å være relativt representativt for personer med mild demens da de ble bredt rekruttert fra fastleger og nevrologiske avdelinger, og det ble henvist personer med både enkle og kompliserte demenstilstander, dog var utvalget noe mindre enn forventet ut fra insidens. Hvor generaliserbare funnene er for andre kulturer og nasjoner er mer usikkert, spesielt om man tenker på lavinntektsland.

Som anbefalt i forskning på demens, har både pasientene og deres pårørende blitt brukt som informanter - etter hvert også sykehjemspersonalet. Ved mild og moderat demens kan personer gi reliable svar på egenopplevd angst (97). Vi har tidligere funnet en lav, men signifikant, korrelasjon mellom personer og pårørendes beskrivelser (80). I forhold til apati er det ikke anbefalt å innhente informasjon fra pasienten selv da de har lite innsikt, selv i tidlige faser (137). Av hensyn til validitet har vi derfor ikke brukt tilgjengelig data målt med Starksteins apatiskala, kun informasjon fra pårørende.

Vedrørende innsamling av data har man i tillegg til fysiologiske mål, anvendt en rekke spørreskjema og nevropsykologiske tester. En av problemstillingene man står overfor er om man skal velge smalt eller bredt. F.eks. skal man velge tester som er designet spesifikt for angst eller apati som er validert og gjør en grundig vurdering av det spesifikke symptomet, eller skal man velge bredere tester som ikke nødvendigvis gir samme dypdykk, men er tilstrekkelig og gir informasjon om mange ulike symptomer som NPI gjør. Formålet med studien vil selvsagt være førende for valget, men i de fleste store studier ønsker man data som favner bredt, bl.a. for å få mest mulig forskning ut av tid og penger som investeres. Man må også ta hensyn til hva man tror pasientene kan være i stand til å gjennomføre, i dette tilfellet personer med kognitiv svikt. I tillegg til etiske betraktninger må man vurdere validiteten av data ved gjennomføring av testing over flere timer. I vårt tilfelle var det snakk om personer med mild demens, med samtykkekompetanse og relativt god kapasitet, slik at data ved baseline kan antas å være valide. Etter hvert som demenssykdommen utvikles er

validiteten derimot mer usikker, på svar avgitt av pasienten selv, mens det i forhold til pårørende kan være motsatt, da de vet hva de skal se etter av ulike symptomer.

Innsamlingen av informasjon fra pårørende og nevropsykologisk testing av personer ble gjort av sykepleier eller psykolog. Ved testing er det mange potensielle feilkilder ved gjennomføring og skåring, men for å minimalisere sannsynligheten for dette fikk alle som var involvert grundig opplæring i bruk av testene.

Spørreskjemaene som brukes bør være normert og validert til norske, alternativt skandinaviske forhold. NPI sykehjemsversjonen er validert på tvers av kulturer og språk, samt i norske sykehjem i Norge (15). MADRS derimot, er ikke anbefalt brukt ut over lette demenstilstander (185), og det ene spørsmålet som ble brukt for å vurdere personers selvrapporterte angst er ikke optimalt. Her kunne Rating Anxiety in Dementia (RAID) med fordel vært brukt, men det ble ikke inkludert før senere i Dem-Vest studien. CDR er heller ikke normert for personer med DLB, men designet for personer med AD symptomer.

Det er utstrakt bruk av ikke-normerte tester i Norge (186). Det er viktig at tester er reliable og valide, men akkurat for vår studie spiller det mindre rolle om man har norske normer da vi bruker råskårer. De nevropsykologiske testene som er brukt i DemVest-studien er alle etablerte og velkjente tester. MMSE, semantisk verbal flyt og TMT B er anbefalt brukt i testing av personer med demens, mens ingen hukommelsestester ble funnet gode nok (187). MMSE kom i norsk revidert utgave i 2008 (188) og 2016, men DemVest ble designet før dette og har dermed en eldre versjon. I tillegg har MMSE blitt kritisert for å ikke være tilstrekkelig sensitiv for å måle endring hos personer med DLB siden de har en annen kognitiv profil enn AD (155), men for personer med PD har den vist å være sensitiv nok, og dette er to grupper av personer som deler mye av den same patologien (189). COWAT semantisk flyt har blitt normert til norsk (190). CVLT-II er utprøvd i et norsk klinisk utvalg og hadde tilfredsstillende psykometriske egenskaper (191), men det er utfordrende å finne hukommelsestester som kan brukes ved hele spekteret av demensalvorlighetsgrad. Hukommelsestest er hovedproblemet for flertallet av

personer med demens, og etter kort tid har man så lave skårer at tester ikke lenger kan diskriminere mellom personer, eller måle ytterligere forverring, jfr. gulveffekt.

I diskusjonen om valg av tester og skjema kommer spørsmålet om testens validitet. Måler testen det som de er tenkt å måle? Vi har operasjonalisert angst som det som NPI angstskaala måler og apati som det som NPI apatiskaala måler. Vi har f.eks. ikke vurdert om pasientene oppfyller diagnostiske krav til en angstdiagnose, eller vurdert om det foreligger angst som personlighetstrekk eller angst i spesifikke situasjoner, ei heller varighet ut over en måned, som er tidsgrensen i NPI. Vi har holdt oss til symptomene, og vurdert dem som klinisk relevante eller ikke klinisk relevante basert på anbefalte grenseverdi (65).

Forskningen har vært både hypotesestyrte og eksplorativ. Valg av statistiske analyser er også basert på at vi forsker på et utvalg med degenerativ lidelse som gradvis blir kognitivt svekket og i mindre grad klarer å gjennomføre testene. I tillegg er det eldre personer og de forsvinner også ut av studien da de dør. Det er altså en utfordring med manglende data. Data fra baseline anses som valid, det samme gjør pårørendeinformasjon på alle målte tidspunkt, men analyser over tid med kognitive mål, er vi mer forsiktige med å trekke bastante konklusjoner ut fra. Unntaket er MMSE som de fleste klarte å gjennomføre, samt CDR som vurderes av behandler basert på pårørendes informasjon.

Det er også andre valg å ta, som om man skal forske på enkeltsymptomer som angst og apati eller underkategorier av APSD, skal man velge enkelt nevropsykologiske tester eller domener, skal man velge kontinuerlig eller dikotome variabler. Det er nødvendigvis ikke et rett eller galt svar, men man må redegjør for de valg man tar. Dette er viktig for å kunne sammenligne forskning og funn, og kommunisere med andre forskere må man ha en felles forståelse av hva man snakker om. Man må også være enig om hva det man forsker på er, som fenomenene angst, apati og kognitiv svikt. Studier definerer det ulikt, men det utarbeides gradvis flere konsensusrapporter som gjør det lettere å definere og forske på.

I tillegg har vi gjort vurderinger av hvilket alfa-nivå som skal settes. Det vil være førende for om de funnene vi har kan generaliseres til populasjonen vårt utvalg kommer fra eller ikke. Vi har gjort mange analyser for å utforske samme forskningsspørsmål eller hypoteser. Dette fører til økt sjans for å begå en type 1 feil, også kalt økt sjans for «familywise» feil, at en feilaktig forkaster nullhypotesen ved at en og samme hypotese eller forskningsspørsmål testes på flere ulike måter. Vi har valgt å ikke gjøre noen justeringer, da vi hovedsakelig har negative funn og resultatet av justeringer, f.eks med Bonferroni-korreksjon, er at man oppnår redusert statistisk styrke og øker sjansen for å begå en type 2 feil ved å feilaktig akseptere nullhypotesen. I tillegg er det i vår studie større konsekvenser av å si at apati ikke har negative konsekvenser om det virkeligheten har det, enn motsatt. Da kan man risikere at fokuset på apati går ned og at motivasjonen for å intervensere kan være lavere.

Longitudinelle analyser er komplekse og inkluderer mange variabler. Noen ganger så mange at man må velge hvilke variabler man skal inkludere slik at ikke analysene gir overtilpassede resultater som ikke lar seg generalisere. Dette skjer når man inkluderer for mange variabler relativt til tallet på deltagere i studien. Ved manglende data longitudinelt kan problemet forsterkes, spesielt hvis frafall er selektivt. I vår studie kunne det vært nyttig å ha lagt til NPI totalskåre som kovariat i analyser av angst og apati, eller depresjon, kognitive fluktuasjoner og parkinsonisme i den kognitive artikkelen.

Noen ganger finnes det også viktig informasjon som vi ikke har tilgang til.

Eksempelvis vet vi ikke om pasientene hadde hatt angst over flere år eller kort tid. Angst må være av en viss varighet for å føre til hippocampus-atrofi som følge av forhøyet HPA-akseaktivering, ikke noe man bare har hatt de siste ukene (90). Vi vet heller ikke hvor mye apati spilte inn på testprestasjonene til pasientene. Til slutt nevnes publikasjonsbias. Det er få artikler som er publisert på noen av områdene vi undersøker. Det kan skyldes at artikler med positive funn i større grad har blitt publisert enn de som viser at det ikke er noen statistisk signifikant sammenheng. Det ligger trolig i menneskets natur å søke bekreftelse heller enn falsifikasjon. Et eksempel på det er den såkalte «confirmation bias». Det skal ikke stikkes under en

stol at det er mer tilfredsstillende å få bekreftet hypotesene sine enn det motsatte, selv om man som forsker innser at negative funn også er funn - faktiske mer robuste funn enn bekreftelser i henhold til et popperiansk falsifikasjonsideal. Det finnes utallige måter å finne en statistisk signifikant verdi på, og omtales med en humoristisk undertone som «the researchers degree of freedom», men om det er god forskning er en annen sak (192).

Generaliserbarheten av våre data avhenger også av at det har vært stilt korrekte diagnoser. En av styrkene til DemVest-studien er at det er relativt mange personer diagnostisert med DLB inkludert. De har blitt grundig diagnostisert, og ved inklusjon har over halvparten av pasientene med DLB utført ¹²³I-FP-CIT SPECT (DaTSCAN). Diagnosene har også blitt revurdert etter to og fem år. Selv om det skjer endringer i en aldrende hjerne i tiden mellom inklusjon og død, viste obduksjon av 43 hjerner at de klinisk diagnostiske vurderingene hadde 92 % sensitivitet og 83 % spesifisitet (193). En klar overvekt av forskning er, som nevnt, gjort på AD eller AD blandet sammen med andre demenstyper med ulik etiologi, som ikke nødvendigvis kan sammenlignes. Det er fortsatt vanlig med feildiagnostisering av DLB, som oftest som AD, og blandingsdemenser eller undergrupper innenfor egen demenstype kompliserer forholdet ytterligere, og ikke alle studier har patologisk verifisering av diagnosene. Alt dette vil utgjøre en usikkerhet ved forskning på demens pr i dag, og spesielt er det aktuelt ved tolkning av funn i eldre studier der dette var en mindre kjent problemstilling.

Når man driver forskning på grupper med nedsatt kognitiv funksjon må det rettes spesiell oppmerksomhet mot etiske problemstillinger da de i mindre grad har evne til å gi informert samtykke og forstå konsekvensen av å delta i studier. Å få studien godkjent av en etisk komité er en ting, men i tillegg kommer måten man ivaretar pasienten og deres pårørende på ved innsamling av data. Ved inklusjon kommer det også spørsmål av særlig sensitiv art da pasienten må ta stilling til hjerneobduksjon. Alle som har vært med på innsamling av data har vært fagpersoner med spesialfelt alderspsykiatri og geriatri, og er vant med ivaretagelse av denne pasientgruppen. I

tillegg er det som nevnt personer med mild grad av demens og var ved inklusjon samtykkekompetente. Uten dem hadde ikke denne forskningen vært mulig.

4.3 Implikasjoner

I kunnskap om sykdom, inngår også kunnskap om prognose. Det finnes overbevisende forskning på at APSD symptomer har en rekke negative konsekvenser på kort sikt og lang sikt ved ulike former for demens. Forskningen er stort sett gjort på gruppenivå, likevel er det enkeltmennesker og deres pårørende som lider, og derfor er det viktig å være oppmerksom på eventuelle tilleggssymptomer hos den enkelte. Så selv om vi ikke finner særlig sammenheng mellom angst og raskere forverring over tid, er det mange personer som lever med demens som også har angst. Hos personer med AD kan angstnivået øke etter hvert som sykdommen utvikler seg, men uansett stadium av demens må man ha fokus på angst, slik at man kan utrede og behandle. Det er også av betydning for samfunnet med tanke på de økonomiske konsekvensene av ubehandlet angst hos personer med demens - om sykehjemsinnleggelse kan utsettes i et halvt år, kan man redusere utgifter med over 650.000 kr (194). I forhold til apati gjelder det samme. Apati skaper mye frustrasjon for pårørende, men pasienter med apati kan lett overses da de generelt skaper lite problemer eller ubehag på institusjoner. Basert på våre funn ser det ut til at man må være spesielt oppmerksom på negative konsekvenser av apati hos personer med DLB. For personer med god eksekutiv funksjon kan man forvente langsommere progresjon, og for personer med apati kan man forvente raskere forverring i kognisjon og raskere sykehjemsinnleggelse om de har DLB enn om de har AD. For personer med angst ser vi at det har liten konsekvens. Alle våre funn må sees i sammenheng med tidligere og fremtidig forskning, samt andre faktorer som også spiller inn i forhold til prognose.

For å håndtere angst og apati hos personer med demens er det vesentlig at pårørende har god kunnskap om årsaker og faktorer som kan påvirke slike symptomer, samt kunnskap om hvordan disse kan forebygges og mestres. Det er behov for pårørendeskoler eller andre kurs og nettverk for pårørende. Man må gi tilrettelagte tilbud til mindreårige barn som har foreldre med demens. Tilbudet om mestringskurs

til personer med demens må også styrkes. I tillegg er det, som tidligere nevnt, utviklet flere former for terapier, samt at også elektroniske hjelpemidler utvikles med stor hastighet. Slik kan man forhindre og lindre pårørendebelastningen og ubehag for pasientene selv. Det er både fordeler og ulemper med å gi omfattende informasjon om sykdommen så tidlig som mulig, men i samråd med personer og deres pårørende kan en finne ut hva som er best i hvert enkelt tilfelle. Man må finne egnede intervensjoner blant annet tilpasset til personens funksjonsnivå og interesser. Disse må evalueres og justeres ved behov.

Det er også viktig å utelukke medisinske årsaker til angst, apati og andre APSD. De kan være vanskelig å diagnostisere og skille dem fra andre symptomer, og er ofte oversett av klinikere. Smerter, infeksjoner, elektrolyttforstyrrelser, hjertekarsykdom, for mye eller for lite væske, samt overstimulering må utelukkes som forklaring. I denne enden av livet er det ikke lenger «one man, one disease». I tillegg er DLB fortsatt underdiagnostisert i klinisk praksis og det er fortsatt nødvendig med økt kunnskap om DLB generelt. Spesielt viktig er det også å spre kunnskap om demens i land med lav levestandard.

5. Forslag til videre studier

Det er behov for flere studier som undersøker hvordan angst og/eller apati er assosiert med demensprogresjon og deres sammenheng med kognitive funksjoner.

Longitudinelle studier på kognisjon bør gjøres på et større utvalg. Generelt er det en fordel om man kan inkludere genetikk i studiene. Det trengs flere gode intervensjonsstudier for angst og apati, gjerne for kognitive funksjoner også. Man kan ytterligere forbedre konsensus i forhold til hvordan definere og måle angst og apati.

Det er behov for flere MCI studier slik at man kan intervenere så tidlig som mulig når man finner en effektiv behandling for AD og DLB. Til slutt nevnes at nesten all forskning på demens er gjort i land med høy levestandard, og studier fra andre land er velkomne.

6. Hovedkonklusjon

Demens er et økende problem og adferds- og psykologiske symptomer ved demens er vanlig. Disse symptomene er forbundet med mange negative konsekvenser, selv om vi ikke fant at angst hadde noen sammenheng med progresjonsraten av demens. Apati derimot, så ut til å ha en sammenheng med raskere utvikling av kognitiv svikt og sykehjemsinnleggelse i DLB enn i AD. Det var liten forskjell i kognitiv svikt mellom AD og DLB over tid, men eksekutive funksjoner syntes å ha en sammenheng med langsommere progresjon, om man så hele gruppen under ett.

Det er viktig med videre forskning for å utvikle kunnskap om mekanismer og progresjon ved demens, samt intervensjoner for APSD. Denne kunnskapen vil være nyttig for personer med demens, deres pårørende og samfunnet generelt.

7. Referanser

1. Alzheimer's Disease International. Hentet fra: <https://www.alz.co.uk/research/statistics>, 22.01.18.
2. Aldring og helse, 2017. Hentet fra: <https://www.aldringoghelse.no/alle-arterikler/vet-ikke-hvor-mange-som-har-demens-i-norge/>, 22.01.18.
3. WHO, 2017. Hentet fra: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>, 22.01.18.
4. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Jan;385(9963):117–71.
5. Nasjonalforeningen for folkehelsen, 2017. Hentet fra: <http://nasjonalforeningen.no/om-oss/aktuelt/demens-koster-samfunnet-28-milliarder/>, 22.01.18.
6. Beeri MS, Werner P, Davidson M, Noy S. The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 May 1;17(5):403–8.
7. WHO, 2017. Hentet fra: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/dementia-triple-affected/en/>, 22.01.18.
8. Mueller C, Ballard CG, Corbett A, Aarsland D. The prognosis of dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2017 May;16(5):390–8.
9. Larner AJ. *Neuropsychological Neurology*. Cambridge University Press; 2013.
10. Aarsland D, Rongve A, Nore SP, Skogseth R, Skulstad S, Ehrt U, et al. Frequency and case identification of dementia with Lewy bodies using the revised consensus criteria. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(5):445–52.
11. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015 Mar 2;350:h369. doi: 10.1136/bmj.h369.
12. Brean A. Når hjernen svikter. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2011;131(22):2217–7.

13. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017 Jul 4;89(1):88–100.
14. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr*. 1996;8 Suppl 3:497-500.
15. Selbæk G, Engedal K. Stability of the factor structure of the Neuropsychiatric Inventory in a 31-month follow-up study of a large sample of nursing-home patients with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2012 Jan;24(1):62–73.
16. van der Linde RM, Dening T, Stephan BCM, Prina AM, Evans E, Brayne C. Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2016 Nov;209(5):366–77.
17. van der Linde RM, Stephan BC, Savva GM, Dening T, Brayne C. Systematic reviews on behavioural and psychological symptoms in the older or demented population. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2012 Jul 11;4(4):28.
18. Savva GM, Zaccai J, Matthews FE, Davidson JE, McKeith I, Brayne C. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry*. 2009 Mar;194(3):212–9.
19. Perri R, Monaco M, Fadda L, Caltagirone C, Carlesimo GA. Neuropsychological correlates of behavioral symptoms in Alzheimer's disease, frontal variant of frontotemporal, subcortical vascular, and lewy body dementias: a comparative study. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(3):669–77.
20. Black W, Almeida OP. A systematic review of the association between the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and burden of care. *Int Psychogeriatr*. 2004 Sep;16(3):295–315.
21. Gaugler JE, Yu F, Krichbaum K, Wyman JF. Predictors of nursing home admission for persons with dementia. *Med Care*. 2009 Feb;47(2):191–8.
22. Wancata J, Windhaber J, Krautgartner M, Alexandrowicz R. The consequences of non-cognitive symptoms of dementia in medical hospital departments. *Int J Psychiatry Med*. 2003;33(3):257–71.
23. Rabins P, Schwartz S, Tschanz J, Corcoran C, Black B, Fauth E, et al. Risk factors for severe dementia from a population-based sample of incident

-
- Alzheimer's Disease: The Cache County Dementia Progression Study. *Alzheimer's & Dementia*. 2011 Jul;7(4):S356.
24. Lee M, Chodosh J. Dementia and life expectancy: what do we know? *J Am Med Dir Assoc*. 2009 Sep;10(7):466–71.
 25. Siafarikas N, Selbaek G, Fladby T, Šaltytė Benth J, Auning E, Aarsland D. Frequency and subgroups of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and different stages of dementia in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2018 Jan;30(1):103–13.
 26. Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, et al. Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0161092.
 27. Bjoerke-Bertheussen J, Ehrt U, Rongve A, Ballard CG, Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in mild dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(1):1–6.
 28. Theleritis C, Siarkos K, Politis AA, Katirtzoglou E, Politis A. A systematic review of non-pharmacological treatments for apathy in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Feb;33(2):e177–92.
 29. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, et al. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology*. 2013 Aug 27;81(9):833–40.
 30. Blanc F, Mahmoudi R, Jonveaux T, Galmiche J, Chopard G, Cretin B, et al. Long-term cognitive outcome of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: dual disease is worse. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017 Jun 27;9(1):47.
 31. Rodrigues e Silva AM, Geldsetzer F, Holdorff B, Kielhorn FW, Balzer-Geldsetzer M, Oertel WH, et al. Who was the man who discovered the "Lewy bodies"? *Mov Disord*. 2010 Sep 15;25(12):1765-73.
 32. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1863-72.
 33. Mueller C, Ballard CG, Corbett A, Aarsland D. Historical landmarks in dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2017 May;16(5):348.
 34. Auning E, Rongve A, Aarsland D. Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies – epidemiology, risk factors and biomarkers. *Nor Epidemiol*. 2012 Nov 29;22(2).
 35. Chwiszczuk L, Breivte M, Hynninen M, Gjerstad MD, Aarsland D,

-
- Rongve A. Higher frequency and complexity of sleep disturbances in dementia with Lewy bodies as compared to Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis.* 2016;16(3-4):152-60
36. Ricci M, Guidoni SV, Sepe-Monti M, Bomboi G, Antonini G, Blundo C, et al. Clinical findings, functional abilities and caregiver distress in the early stage of dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr.* 2009 Sep;49(2):101-4.
37. Svendsboe EJ, Testad I, Terum T, Jörg A, Corbett A, Aarsland D, et al. Patterns of carer distress over time in mild dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018 Mar 25;61(3):255.
38. Vossius C, Rongve A, Testad I, Wimo A, Aarsland D. The use and costs of formal care in newly diagnosed dementia: A three-year prospective follow-up study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013 Mar 13;22(4):381-8.
39. Rongve A, Vossius C, Nore S, Testad I, Aarsland D. Time until nursing home admission in people with mild dementia: comparison of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Aug 13;29(4):398.
40. Stubendorff K, Hansson O, Minthon L, Londos E. Differences in survival between patients with dementia with Lewy bodies and patients with Alzheimer's disease--measured from a fixed cognitive level. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;32(6):408-16.
41. Oesterhus R, Soennesyn H, Rongve A, Ballard CG, Aarsland D, Vossius C. Long-term mortality in a cohort of home-dwelling elderly with mild Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38(3-4):161-9.
42. Aarsland D, Kurz M, Beyer M, Brønnick K, Piepenstock Nore S, Ballard CG. Early discriminatory diagnosis of dementia with Lewy bodies. The emerging role of CSF and imaging biomarkers. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25(3):195-205.
43. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med.* 2014 Mar;44(4):673-83.
44. Donaghy PC, Barnett N, Olsen K, Taylor J-P, McKeith IG, O'Brien JT, et al. Symptoms associated with Lewy body disease in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017 Nov;32(11):1163-71.
45. Molano J, Boeve B, Ferman T, Smith G, Parisi J, Dickson D, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain.* 2010 Feb;133(Pt 2):540-56.

-
46. Ferman TJ, Smith GEG, Kantarci K, Boeve BF, Pankratz VS, Dickson DW, et al. Nonamnestic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2013 Dec 3;81(23):2032-8.
 47. Donaghy PC, O'Brien JT, Thomas AJ. Prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychol Med*. 2014 Apr 3;45(02):259-68.
 48. Alafuzoff I, Ince PG, Arzberger T, Al-Sarraj S, Bell J, Bodi I, et al. Staging/typing of Lewy body related alpha-synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol*. 2009 Jun;117(6):635-52.
 49. Schneider JA, Arvanitakis Z, Yu L, Boyle PA, Leurgans SE, Bennett DA. Cognitive impairment, decline and fluctuations in older community-dwelling subjects with Lewy bodies. *Brain*. 2012 Oct 12;135(10):3005-14.
 50. Jellinger KA, Wenning GK, Seppi K. Predictors of survival in dementia with lewy bodies and Parkinson dementia. *Neurodegener Dis*. 2007;4(6):428-30.
 51. Halliday GM, Holton JL, Revesz T, Dickson DW. Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol*. 2011 Aug;122(2):187-204.
 52. Parkkinen L, Pirttilä T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*. 2008 Apr;115(4):399-407.
 53. Guerreiro R, Ross OA, Kun-Rodrigues C, Hernandez DG, Orme T, Eicher JD, et al. Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: a two-stage genome-wide association study. *Lancet Neurol*. 2018 Jan;17(1):64-74.
 54. Hanyu H, Sato T, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Differences in clinical course between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2009 Feb;16(2):212-7.
 55. Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 Dec 12;67(11):1935-41.
 56. Ceryc SP, Bylsma FW. Lewy bodies and progressive dementia: A critical review and meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 1997 Mar 1;3(2):179-94.
 57. Lemstra AW, de Beer MH, Teunissen CE, Schreuder C, Scheltens P, van der Flier WM, et al. Concomitant AD pathology affects clinical manifestation and survival in dementia with Lewy bodies. *J Neurol*

-
- Neurosurg Psychiatr. 2017 Feb;88(2):113–8.
58. Price A, Farooq R, Yuan J-M, Menon VB, Cardinal RN, O'Brien JT. Mortality in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's dementia: a retrospective naturalistic cohort study. *BMJ Open*. 2017 Nov 3;7(11):e017504.
59. Gerlach LB, Kales HC. Managing Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Mar;41(1):127–39.
60. Helsebiblioteket. Demens med Lewylegemer – utredning og behandling. 2017. Hentet fra: <http://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/demens-med-lewylegemer-utredning-og-behandling#purpose-and-scope>, 15.04.18
61. Tales A, Basoudan N. Anxiety in old age and dementia - implications for clinical and research practice. *Neuropsychiatry. International Journal of Clinical Skills*; 2016;6(4):142–8.
62. Seignourel PJ, Kunik ME, Snow L, Wilson N, Stanley M. Anxiety in dementia: a critical review. *Clin Psychol Rev*. 2008 Oct;28(7):1071–82.
63. Starkstein SE, Jorge R, Petracca G, Robinson RG. The construct of generalized anxiety disorder in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007 Jan;15(1):42–9.
64. Calleo JS, Kunik ME, Reid D, Kraus-Schuman C, Paukert A, Regev T, et al. Characteristics of generalized anxiety disorder in patients with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011 Sep;26(6):492–7.
65. Porter VR, Buxton WG, Fairbanks LA, Strickland T, O'Connor SM, Rosenberg-Thompson S, et al. Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(2):180–6.
66. Mintzer JE, Brawman-Mintzer O, Mirski DF, Barkin K. Anxiety in the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Int Psychogeriatr*. 1999;12(S1):139–42.
67. Teri L, Ferretti LE, Gibbons LE, Logsdon RG, McCurry SM, Kukull WA, et al. Anxiety of Alzheimer's disease: prevalence, and comorbidity. *J Gerontol*. 1999 Jul;54(7):M348–52.
68. Gibbons LE, Teri L, Logsdon RG, McCurry SM, Kukull W, Bowen J et al. Anxiety symptoms as predictors of nursing home placement in patients with Alzheimer's disease . *Journal of Clinical Geropsychology*. 2002 Oct;8(4):335-342.

-
69. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med.* 2002 May;64(3):510–9.
 70. Haupt M, Karger A, Jänner M. Improvement of agitation and anxiety in demented patients after psychoeducative group intervention with their caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000 Dec;15(12):1125–9.
 71. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: The Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc.* 1998 Feb;46(2):210-5.
 72. Brodaty H, Connors MH, Xu J, Woodward M, Ames D, PRIME study group. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia: a 3-year longitudinal study. *J Am Med Dir Assoc.* 2015 May 1;16(5):380–7.
 73. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Bäckman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology.* 2007 May 8;68(19):1596–602.
 74. Mah L, Binns MA, Steffens DC. Anxiety symptoms in amnesic mild cognitive impairment are associated with medial temporal atrophy and predict conversion to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 May;23(5):466–76.
 75. Sinoff G, Werner P. Anxiety disorder and accompanying subjective memory loss in the elderly as a predictor of future cognitive decline. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003 Oct;18(10):951–9.
 76. Burton C, Campbell P, Jordan K, Strauss V, Mallen C. The association of anxiety and depression with future dementia diagnosis: a case-control study in primary care. *Fam Pract.* 2013 Feb;30(1):25–30.
 77. Bierman EJM, Comijs HC, Jonker C, Scheltens P, Beekman ATF. The effect of anxiety and depression on decline of memory function in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2009 Dec;21(6):1142–7.
 78. de Bruijn RFAG, Direk N, Mirza SS, Hofman A, Koudstaal PJ, Tiemeier H, et al. Anxiety is not associated with the risk of dementia or cognitive decline: the Rotterdam Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014 Dec;22(12):1382–90.
 79. Borroni B, Agosti C, Padovani A. Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): frequency and relationship with disease severity and motor impairment. *Arch Gerontol Geriatr.* 2008 Jan;46(1):101–6.

-
80. Hynninen MJ, Breitive MH, Rongve A, Aarsland D, Nordhus IH. The frequency and correlates of anxiety in patients with first-time diagnosed mild dementia. *Int Psychogeriatr*. 2012 Nov;24(11):1771–8.
 81. Aarsland D, Bronnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrt U, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2009 Aug;80(8):928–30.
 82. Wetzels RB, Zuidema SU, de Jonghe JFM, Verhey FRJ, Koopmans RTCM. Course of neuropsychiatric symptoms in residents with dementia in nursing homes over 2-year period. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 Dec;18(12):1054–65.
 83. Tanaka H, Hashimoto M, Fukuhara R, Ishikawa T, Yatabe Y, Kaneda K, et al. Relationship between dementia severity and behavioural and psychological symptoms in early-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2015 Dec;15(4):242-7.
 84. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, Klunk W, Kaufer DI, Saxton J, et al. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(3):346–53.
 85. Ferretti L, McCurry SM, Logsdon R, Gibbons L, Teri L. Anxiety and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2001;14(1):52–8.
 86. Rozzini L, Chilovi BV, Peli M, Conti M, Rozzini R, Trabucchi M, et al. Anxiety symptoms in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Mar;24(3):300–5.
 87. Kwak YT, Yang Y, Koo M-S. Anxiety in dementia. *Dement Neurocognitive Disord*. 2017;16(2):33–9.
 88. Eysenck MW, Derakshan N, Santos R, Calvo MG. Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion*. 2007 May;7(2):336–53.
 89. James I. Using a cognitive rationale to conceptualize anxiety in people with dementia. *Behav Cogn Psychother*. 1999;27(04):345–51.
 90. Mah L, Szabuniewicz C, Fiocco AJ. Can anxiety damage the brain? *Curr Opin Psychiatry*. 2016 Jan;29(1):56–63.
 91. Hashimoto H, Monserratt L, Nguyen P, Feil D, Harwood D, Mandelkern MA, et al. Anxiety and regional cortical glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18(4):521–8.
 92. Ramakers IHGB, Verhey FRJ, Scheltens P, Hampel H, Soininen H, Aalten P, et al. Anxiety is related to Alzheimer cerebrospinal fluid markers in

-
- subjects with mild cognitive impairment. *Psychol Med.* 2013 May;43(5):911–20.
93. Verhoeven JE, Révész D, van Oppen P, Epel ES, Wolkowitz OM, Penninx BWJH. Anxiety disorders and accelerated cellular ageing. *Br J Psychiatry.* 2015 May;206(5):371–8.
94. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994 Dec;44(12):2308–14.
95. Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *Int Psychogeriatr.* 1996;8 Suppl 3:301–8–discussion351–4.
96. Shankar KK, Walker M, Frost D, Orrell MW. The development of a valid and reliable scale for rating anxiety in dementia (RAID). *Aging Ment Health.* 1999 Feb;3(1):39–49.
97. Bradford A, Brenes GA, Robinson RA, Wilson N, Snow AL, Kunik ME, et al. Concordance of self- and proxy-rated worry and anxiety symptoms in older adults with dementia. *J Anxiety Disord.* 2013 Jan;27(1):125–30.
98. McClive-Reed KP, Gellis ZD. Anxiety and related symptoms in older persons with dementia: Directions for practice. *J Gerontol Soc Work.* 2011 Jan;54(1):6–28.
99. Zhao Q-F, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016 Jan 15;190:264–71.
100. Chau SA, Chung J, Herrmann N, Eizenman M, Lanctôt KL. Apathy and attentional biases in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(3):837–46.
101. Chiu P-Y, Tsai C-T, Chen P-K, Chen W-J, Lai T-J. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease dementia are more similar to Alzheimer's disease than dementia with Lewy bodies: A case-control study. *PLoS ONE.* 2016;11(4):e0153989.
102. Liu S, Jin Y, Shi Z, Huo YR, Guan Y, Liu M, et al. The effects of behavioral and psychological symptoms on caregiver burden in frontotemporal dementia, Lewy body dementia, and Alzheimer's disease: clinical experience in China. *Aging Ment Health.* 2017 Jun;21(6):651–7.
103. Proitsi P, Hamilton G, Tsolaki M, Lupton M, Daniilidou M, Hollingworth P, et al. A Multiple Indicators Multiple Causes (MIMIC) model of

-
- behavioural and psychological symptoms in dementia (BPSD). *Neurobiol Aging*. 2011 Mar;32(3):434–42.
104. Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A. Apathy and dementia. Nosology, assessment and management. *J Nerv Ment Dis*. 2014 Oct;202(10):718–24.
105. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(3):314–9.
106. Starkstein SE, Ingram L, Garau ML, Mizrahi R. On the overlap between apathy and depression in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2005 Aug;76(8):1070–4.
107. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Dec;49(12):1700–7.
108. Wadsworth LP, Lorus N, Donovan NJ, Locascio JJ, Rentz DM, Johnson KA, et al. Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(2):96–111.
109. You SC, Walsh CM, Chiodo LA, Ketelle R, Miller BL, Kramer JH. Neuropsychiatric symptoms predict functional status in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;48(3):863–9.
110. Lechowski L, Benoit M, Chassagne P, Vedel I, Tortrat D, Teillet L, et al. Persistent apathy in Alzheimer's disease as an independent factor of rapid functional decline: the REAL longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Apr;24(4):341–6.
111. Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati C, Benoit M, Mahieux F, et al. Neuropsychological performance in mild cognitive impairment with and without apathy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006 Jan;21:192–7.
112. Kolanowski A, Boltz M, Galik E, Gitlin LN, Kales HC, Resnick B, et al. Determinants of behavioral and psychological symptoms of dementia: A scoping review of the evidence. *Nurs Outlook*. 2017 Oct;65(5):515–29.
113. Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry*. 2009 Mar;24(2):98–104.
114. Levy R. Apathy: a pathology of goal-directed behaviour: a new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Aug;168(8-9):585–97.
115. Theleritis C, Politis A, Siarkos K, Lyketsos CG. A review of neuroimaging findings of apathy in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2014 Feb

-
- 1;26(2):195–207.
116. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol.* 2013 Sep;7(2):193–224.
117. Raimo S, Trojano L, Spitaleri D, Petretta V, Grossi D, Santangelo G. The relationships between apathy and executive dysfunction in multiple sclerosis. *Neuropsychology.* 2016 Sep;30(6):767–74.
118. Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Dorrego F, Starkstein SE. Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology.* 1999 Apr 22;52(7):1403–7.
119. Owen AM. Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. *Prog Neurobiol.* 1997 Nov;53(4):431–50.
120. Drijgers RL, Verhey FRJ, Leentjens AFG, Köhler S, Aalten P. Neuropsychological correlates of apathy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: the role of executive functioning. *Int Psychogeriatr.* 2011 Oct 1;23(8):1327–33.
121. Guimaraes H, Fialho P, Carvalho V, Machado T, Santos E, Caramelli P. Apathy is not associated with performance in brief executive tests in patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2014 Sep 11;11(8):792–8.
122. Clarke DE, van Reekum R, Simard M, Streiner DL, Conn D, Cohen T, et al. Apathy in dementia: Clinical and sociodemographic correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008 Aug 1;20(3):337–47.
123. Grossi D, Santangelo G, Barbarulo AM, Vitale C, Castaldo G, Proto MG, et al. Apathy and related executive syndromes in dementia associated with Parkinson's disease and in Alzheimer's disease. *Behav Neurol.* 2013 Jan 1;27(4):515–22.
124. McPherson S, Fairbanks L, Tiken S, Cummings JL, Back-Madruga C. Apathy and executive function in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002 May 16;8(03):373–81.
125. Esposito F, Rochat L, Van der Linden A-CJ, Lekeu F, Quittre A, Charnallet A, et al. Apathy and executive dysfunction in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010 Apr;24(2):131–7.
126. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2006 Jan;77(1):8–11.
127. van der Linde RM, Stephan BC, Denning T, Brayne C. Instruments to

-
- measure behavioural and psychological symptoms of dementia: changing use over time. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Apr;28(4):433–5.
128. Peavy GM, Salmon DP, Edland SD, Tam S, Hansen LA, Masliah E, et al. Neuropsychiatric features of frontal lobe dysfunction in autopsy-confirmed patients with lewy bodies and “pure” Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Jun;21(6):509–19.
129. Bakker C, de Vugt ME, van Vliet D, Verhey FRJ, Pijnenburg YA, Vernooij-Dassen MJFJ, et al. Predictors of the time to institutionalization in young- versus late-onset dementia: results from the Needs in Young Onset Dementia (NeedYD) study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Apr;14(4):248–53.
130. Nijsten JMH, Leontjevas R, Pat-El R, Smalbrugge M, Koopmans RTCM, Gerritsen DL. Apathy: Risk factor for mortality in nursing home patients. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Oct;65(10):2182–9.
131. Spalletta G, Long JD, Robinson RG, Trequattrini A, Pizzoli S, Caltagirone C, et al. Longitudinal neuropsychiatric predictors of death in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;48(3):627–36.
132. Vilalta-Franch J, Calvó-Perxas L, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, López-Pousa S. Apathy syndrome in Alzheimer's disease epidemiology: Prevalence, incidence, persistence, and risk and mortality factors. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(2):535–43.
133. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991 Aug;38(2):143–62.
134. Strauss ME, Sperry SD. An informant-based assessment of apathy in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2002 Sep;15(3):176–83.
135. Clarke DE, Ko JY, Kuhl EA, van Reekum R, Salvador R, Marin RS. Are the available apathy measures reliable and valid? A review of the psychometric evidence. *J Psychosom Res*. 2011 Jan;70(1):73–97.
136. Ott BR, Noto RB, Fogel BS. Apathy and loss of insight in Alzheimer's disease: a SPECT imaging study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8(1):41–6.
137. Eslinger PJ, Moore P, Antani S, Anderson C, Grossman M. Apathy in frontotemporal dementia: behavioral and neuroimaging correlates. *Behav Neurol*. 2012;25(2):127–36.
138. Jao Y-L, Williams K, Mogle J, Behrens L, McDermott C. Assessing apathy in long-term care residents with dementia: Who should be the rater?

-
- Dementia (London). 2017 Jan 1;3(37):1471301217745104.
139. Goris ED, Ansel KN, Schutte DL. Quantitative systematic review of the effects of non-pharmacological interventions on reducing apathy in persons with dementia. *J Adv Nurs*. 2016 Nov;72(11):2612–28.
 140. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cogn Psychol*. 2000 Aug 1;41(1):49–100.
 141. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, et al. Executive control function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Nov 1;14(4):377–405.
 142. Shiffrin RM, Schneider W. Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychological Review*. 1977;84(2):127–90.
 143. Norman DA, Shallice T. Attention to action. Willed and automatic control of behaviour. 1980. Hentet fra:
<http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a094713.pdf>
 144. Baddeley AD, Hitch G. Working memory. *Psychology of learning and motivation*. 1974 Jan 1;8:47–89.
 145. Ardila A. There are two different dysexecutive syndromes. *J Neurol Disord*. 2013;1(1):1–4.
 146. Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: A proposed system and its control processes. *Psychol Learn Motiv*. 1968 Jan 1;2:89–195.
 147. Schacter DL, Tulving E. What are the memory systems of 1994? I Schacter DL, Tulving E (red). *Memory Systems 1994*. Cambridge, MIT Press; 1994. 1-34.
 148. Tulving E. Episodic and semantic memory. I Tulving E, Donaldson W (red). *Organization of memory*. New York, Academic Press; 1972. 381-403.
 149. Mishkin M, Ungerleider LG, Macko KA. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends Neurosci*. 1983 Jan;6:414–7.
 150. Metzler-Baddeley C. A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex*. 2007 Jul;43(5):583–600.
 151. Brønnick K, Breivite MH, Rongve A, Aarsland D. Neurocognitive deficits distinguishing mild dementia with Lewy bodies from mild Alzheimer's

- disease are associated with parkinsonism. *J Alzheimers Dis.* 2016 Jun 30;53(4):1277–85.
152. Breivite MH, Chwiszczuk LJ, Hynninen MJ, Rongve A, Brønnick K, Janvin C, et al. A systematic review of cognitive decline in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy.* 2014;6(5):53.
 153. Olichney JM, Galasko D, Salmon DP, Hofstetter CR, Hansen LA, Katzman R, et al. Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998 Aug;51(2):351–7.
 154. Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, Teri L, McCormick WC, Bowen JD, et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology.* 2005 Jun 28;64(12):2069–73.
 155. Nelson PT, Kryscio RJ, Jicha GA, Abner EL, Schmitt FA, Xu LO, et al. Relative preservation of MMSE scores in autopsy-proven dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2009 Oct 6;73(14):1127–33.
 156. Heyman A, Fillenbaum GG, Gearing M, Mirra SS, Welsh-Bohmer KA, Peterson B, et al. Comparison of Lewy body variant of Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Part XIX. *Neurology.* 1999 Jun 10;52(9):1839–44.
 157. Stavitsky K, Brickman AM, Scarmeas N, Torgan RL, Tang M-X, Albert M, et al. The progression of cognition, psychiatric symptoms, and functional abilities in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2006 Oct;63(10):1450–6.
 158. Ballard CG, Patel A, Oyebode F, Wilcock G. Cognitive decline in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and senile dementia of Lewy body type. *Age Ageing.* 1996 May;25(3):209–13.
 159. Rongve A, Soennesyn H, Skogseth R, Oesterhus R, Hortobágyi T, Ballard CG, et al. Cognitive decline in dementia with Lewy bodies: a 5-year prospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(2):e010357.
 160. Kramberger MG, Auestad B, Garcia-Ptacek S, Abdelnour C, Olmo JG, Walker Z, et al. Long-term cognitive decline in dementia with Lewy bodies in a large multicenter, international cohort. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(3):787–95.
 161. Musicco M, Salamone G, Caltagirone C, Cravello L, Fadda L, Lupo F, et al. Neuropsychological predictors of rapidly progressing patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(3):219–28.

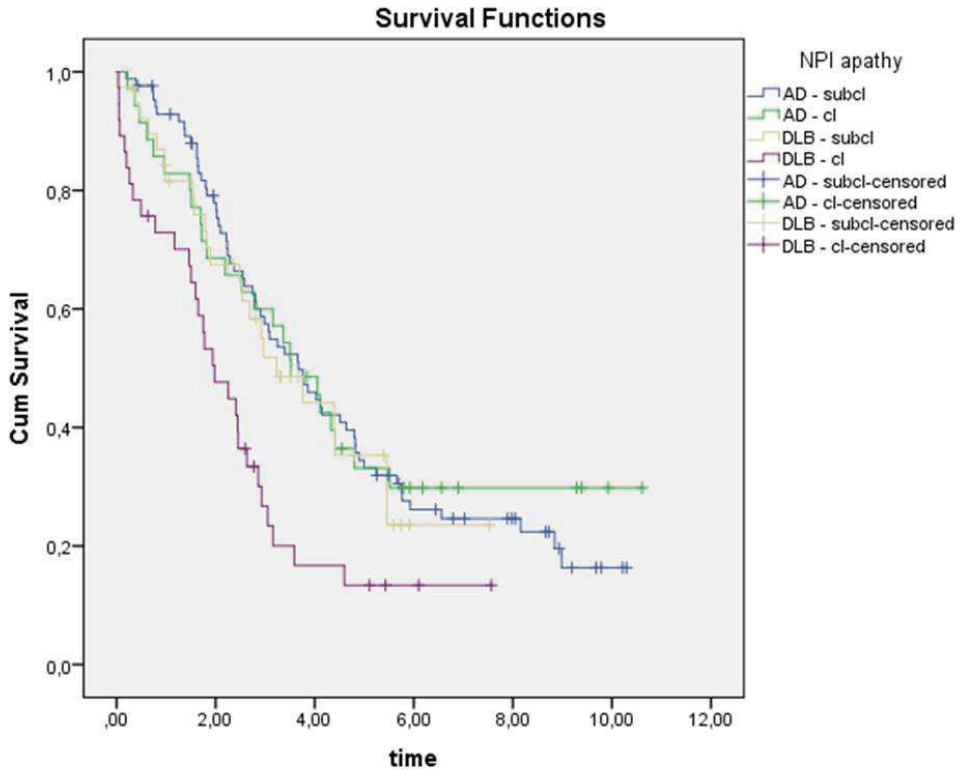
-
162. Martyr A, Clare L. Executive function and activities of daily living in Alzheimer's disease: a correlational meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):189–203.
 163. Smits LL, van Harten AC, Pijnenburg YAL, Koedam ELGE, Bouwman FH, Sismans N, et al. Trajectories of cognitive decline in different types of dementia. *Psychol Med*. 2015 Apr;45(5):1051–9.
 164. Hamilton JM, Salmon DP, Galasko D, Raman R, Emond J, Hansen LA, et al. Visuospatial deficits predict rate of cognitive decline in autopsy-verified dementia with Lewy bodies. *Neuropsychology*. 2008 Nov;22(6):729–37.
 165. Wood JS, Watson R, Firbank MJ, Mosimann UP, Barber R, Blamire AM, et al. Longitudinal testing of visual perception in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Jun;28(6):567–72.
 166. Parikh M, Hynan LS, Weiner MF, Lacritz L, Ringe W, Cullum CM. Single neuropsychological test scores associated with rate of cognitive decline in early Alzheimer disease. *Clin Neuropsychol*. 2014;28(6):926–40.
 167. Belleville S, Fouquet C, Hudon C, Zomahoun HTV, Croteau J. Neuropsychological measures that predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's type dementia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*. 2017 Dec;27(4):328–53.
 168. Yoon JH, Kim M, Moon SY, Yong SW, Hong JM. Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A 5-year follow-up study. *J Neurol Sci*. 2015 Aug 15;355(1-2):174–9.
 169. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*. 2006 Sep;21(9):1343–9.
 170. Ewers M, Brendel M, Rizk-Jackson A, Rominger A, Bartenstein P, Schuff N, et al. Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects. *Neuroimage Clin*. 2014;4:45–52.
 171. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939–44.
 172. 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 Nov;12(3):189–98.
173. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:173–6–discussion177–8.
174. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test- Second Edition. Adult Version. Manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 2000.
175. Armitage SG. An analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain injury. *Psychol Monogr*. 1946;60(1):1–48.
176. Golden CJ. Stroop colour and word test. age. 1978. Stroop colour and word test. Chicago, Stoelting; 1978.
177. Benton AL, Hamsher K. Multilingual Aphasia Examination Aphasia Examination. Iowa City; 1976.
178. Mack WJ, Freed DM, Williams BW, Henderson VW. Boston Naming Test: shortened versions for use in Alzheimer's disease. 1992 May;47(3):P154–8.
179. Warrington EK, James M. The visual object and space perception battery. Bury St. Edmunds, Thames Velley; 1991.
180. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382–9.
181. Bierman EJM, Comijs HC, Rijmen F, Jonker C, Beekman ATF. Anxiety symptoms and cognitive performance in later life: results from the longitudinal aging study Amsterdam. *Aging Ment Health*. 2008 Jul;12(4):517–23.
182. Cagnin A, Gnoato F, Jelcic N, Favaretto S, Zarantonello G, Ermani M, et al. Clinical and cognitive correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2013 May;84(5):505–10.
183. Johnson DK, Morris JC, Galvin JE. Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1232–8.
184. Breitve MH, Chwiszczuk LJ, Hynninen MJ, Rongve A, Brønnick K, Janvin C, et al. A systematic review of cognitive decline in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2014 Sep 16;6(5):53.
185. Kalfoss MH. The assessment of psychological distress. *Scand J Caring Sci*. 1992;6(1):23–8.

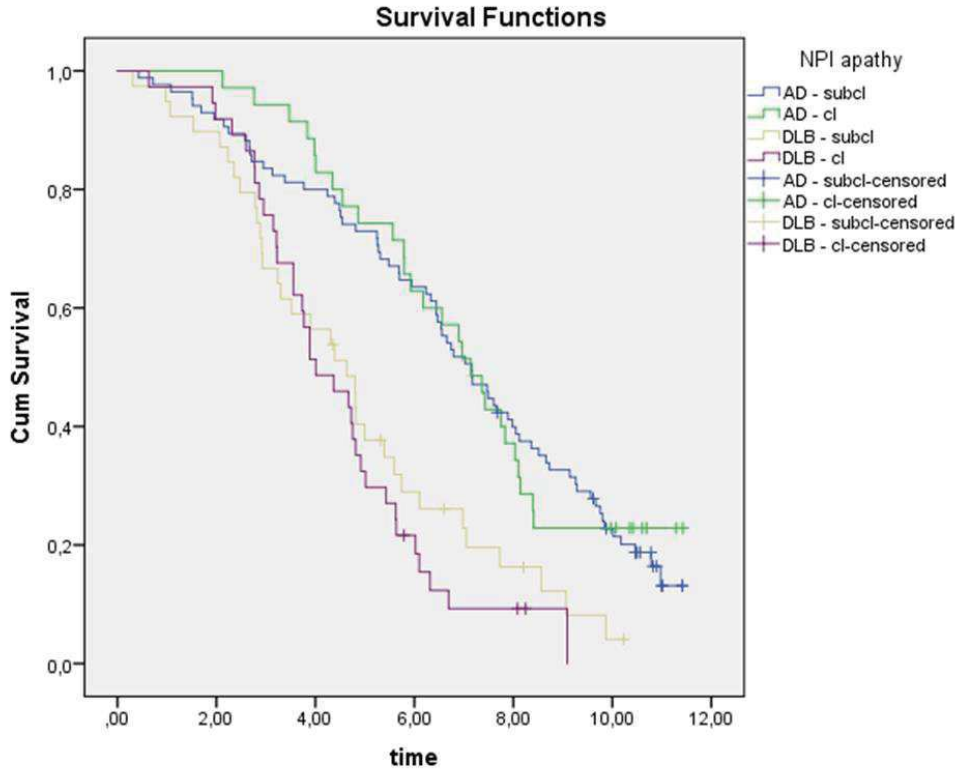
-
186. Vasskinn A, Egeland J. Testbruksundersøkelsen: En oversikt over tester brukt av norske psykologer. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*. 2012; 49 (7):658-665.
 187. Bossers WJR, van der Woude LHV, Boersma F, Scherder EJA, van Heuvelen MJG. Recommended measures for the assessment of cognitive and physical performance in older patients with dementia: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012 Jan;2(1):589–609.
 188. Strobel C, Engedal K. MMSE-NR Norsk revidert Mini Mental Status Evaluering. Revidert og utvidet manual. 2008.
 189. Lessig S, Nie D, Xu R, Corey-Bloom J. Changes on brief cognitive instruments over time in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Aug;27(9):1125–8.
 190. Tjemsland E, Walbækken K, Egeland J. Norwegian norms for phonetic (FAS) and semantic (animals & clothes) word production stratified by education level. 7. Nordic Meeting in Neuropsychology, Oslo. Poster-presentasjon. 2001. I: Egeland J, Sundet K, Landrø NI, Rishovd Rund B, Asbjørnsen A, Hugdahl K et al. Validering av normer for oversatte tester av oppmerksomhet og hukommelse i et norsk normalutvalg. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*. 2005;42:99-105.
 191. Bosnes O. California Verbal Learning Test-II (CVLT-II) utprøvd i et klinisk utvalg i Norge: Psykometriske egenskaper og krysskulturell validitet. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*. 2007; 44 (7): 887-892.
 192. Simmons JP, Nelson LD, Simonsohn U. False-positive psychology: Undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. *Psychol Sci*. 2011 Nov;22(11):1359-66.
 193. Skogseth R, Hortobagyi T, Soennesyn H, Chwiszczuk L, Ffytche D, Rongve A, et al. Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies versus neuropathology. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(4):1139–52.
 194. Tysvær kommune, 2015. Personlig kommunikasjon.

8. Appendiks

Figur 1. Time until nursing home admission in AD and DLB, with and without apathy

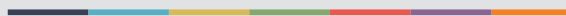


Figur 2. Time until death in AD and DLB, with and without apathy





Grafisk design: Kommunikasjonsevidlingen, UiB / Trykk: Skjerve Kommunikasjon AS



uib.no

ISBN: 978-82-308-3660-6