

EPIDEMIOLOŠKA STUDIJA DEMENCIJA NA
PODRUČJU BJELOVARA

Dementias on the area of Bjelovar region

Vinko Čatipović, Marija Kudumija Slijepčević,

Djelatnost za psihijatriju OB Bjelovar

(Vinko Čatipović, dr.med; Marija Kudumija Slijepčević, dr.med; Iva Kudumija, dr.med;)

Adresa za dopisivanje: Vinko Čatipović, dr.med

Djelatnost za psihijatriju OB Bjelovar

Mihanovićeva 8

43000 Bjelovar

SAŽETAK

Demencije su jedan od vodećih javno zdravstvenih problema kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Rad obrađuje podatke o 101 bolesniku liječenom pod dijagnozom demencije (po MKB 10 F00-F02) na Odjelu psihijatrije OB Bjelovar u razdoblju od 03.siječnja 2002. do 30. svibnja 2003.g. Udio dementnih bolesnika u skupini hospitaliziranih psihijatrijskih bolesnika je 8.2%; 21.78% dijagnoza su bile primarne demencije, 70.3% sekundarne demencije, a 7.92% miješane (primarne i sekundarne) demencije; žene su nešto brojnije među dementnim bolesnicima, pogotovo u skupini primarnih demencija. Niža edukacija je čimbenik rizika za razvoj Alzheimerove i vaskularne demencije. CT mozga je učinjen kod 47.52% ispitanika. Depresija se češće javlja kao komplikacija kod vaskularnih demencija. Odnos ukupnog broja ispitanika s vaskularnom i primarnom demencijom, te evidentiranih komplikacija spram tzv. drugih psihijatrijskih dijagnoza koje su se javljale uz demenciju, ukazuje na teškoće u dijagnosticiranju Alzheimerove bolesti i registriranju komplikacija demencije. Posebno su objašnjeni dobiveni rezultati o terapiji demencija.

Ključne riječi: demencija, Alzheimerova bolest, dijagnoza, liječenje

UVOD

Porast udjela starog stanovništva u općoj populaciji obilježje je suvremenog društva razvijenih zemalja svijeta, ali i Hrvatske¹. Porastom prosječne dobi populacije raste i specifična psihopatologija te dobi, posljedično i interes znanosti za probleme ljudi treće dobi². Među mentalnim poremećajima u psihogerijatriji posebno mjesto zauzimaju demencije³.

Demencija (lat. de-bez, mens-um) se tradicionalno definira kao progresivno propadanje intelektualnih funkcija s minimalnim ili bez poremećaja svijesti i percepcije. Demenciju ne možemo promatrati kao jednu izdvojenu bolest, već kao zajednički naziv za brojne neuropsihološke promjene što nastaju kao posljedica pojedinih kroničnih bolesti mozga. Poznajemo više od 50 bolesnih stanja kojima demencija čini dio kliničke slike⁴. Zato je ispravnije govoriti o demencijama ili bolestima demencije⁵.

Incidencija demencija se kreće između 45,8 i 47,4 slučajeva na 100000 osoba starijih od 75 godina⁶. Prevalencija demencija u osoba starijih od 65 godina iznosi 6 do 10% s dominacijom Alzheimerove demencije, ili ako gledamo samo ireverzibilne demencije, 1% opće populacije za skupinu do 65 godina s udvostručenjem postotka za svakih 5 godina starosti^{7,8}. Bolesnici liječeni pod dijagnozom demencije čine 10% svih bolnički liječenih pacijenata u Djelatnosti za psihijatriju Opće bolnice Bjelovar⁹. Zbog svojih socijalnih i ekonomskih implikacija demencija predstavlja rastući javno-zdravstveni problem i jedan od najvećih prioriteta suvremene biomedicinske znanosti.

U upotrebi je niz sličnih a ipak različitih podjela demencija, npr. demencija u Alzheimerovoj bolesti, vaskularna demencija, demencija kod ostalih bolesti i nespecificirana demencija^{10,11}; reverzibilne i ireverzibilne demencije⁷; «treatable dementias» i demencije vezane uz neurološke bolesti¹²; demencije vezane uz kronične progresivne i neprogresivne encefalopatije⁴; Alzheimerova bolest, Pickova bolest, Senilna demencija, demencije tijekom drugih degenerativnih bolesti¹³; bolesti u kojima je demencija asocirana sa kliničkim i laboratorijskim znakovima drugih medicinskih bolesti, bolesti u kojima je demencija asocirana sa drugim neurološkim znacima, ali ne sa drugim medicinskim bolestima i bolesti u kojima je demencija jedina evidentirana neurološka ili medicinska bolest¹⁴; primarne i sekundarne demencije¹⁵; demencija u Alzheimerovoj bolesti, vaskularna demencija, demencija u sklopu drugih neuroloških ili općih medicinskih stanja, demencija inducirana kemijskim supstancama, demencija multiple etiologije, nespecificirana demencija¹⁶, itd.

Cilj rada je na osnovi analize slučajno izabranog uzorka bolnički liječenih psihijatrijskih bolesnika OB Bjelovar izdvojiti bolesnike s dijagnozom demencije i:

1. odrediti prevalenciju bolesnika s dijagnozom demencije u analiziranom uzorku
2. usporediti bolesnika s primarnom i sekundarnom demencijom po:
 - a. ukupnom broju, dobi, spolu, edukaciji

- b. vrsti i učestalosti komplikacija, prisutnosti drugih psihijatrijskih ili tjelesnih bolesti, nalazu CT-a mozga
- c. psihofarmakološkoj terapiji

METODE I ISPITANICI

Ispitivani uzorak činilo je 1214 pacijenata liječenih u Djelatnosti za psihijatriju OB Bjelovar u razdoblju od 03.01.2002. do 30.05.2003., iz kojeg smo izdvojili podatke o 101 bolesniku liječnom pod dijagnozom demencije.

Pregledom registra Djelatnosti za psihijatriju OB Bjelovar za navedeno razdoblje izdvojili smo podatke o ispitanicima koji su nakon bolničkog liječenja otpušteni pod dijagnozom demencije (dijagnostičke kategorije prema MKB 10 od F00 do F02). Iz povijesti bolesti tih ispitanika prikupili smo podatke o godini rođenja, datumu otpusta iz bolnice, spolu, stručnoj spremi, dijagnozama na osi I, II i III, terapiji preporučenoj pri otpustu, te nalazu CT-a mozga.

Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine, bolesnike s primarnom i sekundarnom demencijom, a manji je dio bolesnika ocjenjen kao miješana demencija. Odlučili smo se baš za tu kalsifikaciju demencija zbog njene jednostavnosti, prikladne našim dijagnostičkim mogućnostima. Razlike u rezultatima između dviju skupina ispitanika obrađene su hi kvadrat testom¹⁷.

REZULTATI

Od 1214 obrađenih pacijenta 8,2% je liječeno pod dijagnozom demencije. Unutar te skupine ispitanika 21,78% je imalo postavljenu dijagnozu primarne demencije, 70,3% dijagnozu sekundarnih demencija, a u 7,92% slučajeva se radilo o kombinaciji primarne i sekundarne demencije. Rezultate prikazuje tablica 1.

Prosječna dob ispitanika s primarnom demencijom je 70,40, kod sekundarnih demencija 66,14 i kod miješanih 79 god. Svi ispitanici iz skupine ispitanika sa demencijom miješane etiologije bili su stariji od 75 godina. Bilo je 27,72% ispitanika mlađih od 65 godina. U skupini ispitanika s primarnom demencijom bilo je 22,72% mlađih od 65 godina, a u skupini sekundarnih demencija 32,39% ($p=0,38$). Dobne razlike između ispitanika sa primarnom i sekundarnom demencijom nisu bile statistički značajne ($p=0,55$).

Većina ispitanika je imala djelomičnu ili potpunu osnovnu naobrazbu (78,22%). Samo 1,98% ispitanika je imalo visoku školsku naobrazbu. Takav odnos nalazimo u obje skupine ispitanika ($p=0,22$). Na području Županije bjelovarsko-bilogorske 4% osoba starijih od 15 godina ima završen studij, 3% višu školu, a 38% neku trogodišnju ili četverogodišnju srednju školu pa rezultati naše studije potvrđuju veću učestalost demencije u osoba niže naobrazbe.

CT mozga je učinjen kod 47,52% ispitanika. CT obrada je rađena nešto češće kod ispitanika sa sekundarnom demencijom no u ispitanika sa primarnom demencijom ($p=0,58$). Najčešći nalaz je atrofija mozga (29,7% ispitanika), a nešto je učestaliji u ispitanika sa primarnom (36,36%), no sekundarnom demencijom (30,99%). Po učestalosti slijede lakunarne promjene mozga (10,89%), koje su češće u bolesnika sa sekundarnom (12,68%), nego primarnom (4,55%) demencijom. Ishemijski inzult je utvrđen kod 4,55% bolesnika s primarnom i 8,45% bolesnika sa sekundarnom demencijom. Nema statistički značajne razlike u nalazima CT-a mozga između uspoređivanih skupina ispitanika ($p=64,27$).

U uzorku je bilo više bolesnika ženskog spola (51,49%). U skupini ispitanika sa sekundarnim i miješanim demencijama odnos muškaraca i žena je gotovo podjednak. U skupini ispitanika sa primarnim demencijama veći je broj žena (68,18%). Razlika između pojedinih skupina demencija po spolu nije statistički značajna ($p=0,20$).

U ukupnom uzorku ispitanika se podjednakom učestalošću javljaju psihotične i depresivne komplikacije, a dvostruko manjom učestalošću delirij. U skupini ispitanika s primarnom i sekundarnom demencijom najčešća evidentirana komplikacija bila je depresija. Značajno više komplikacija je bilo u skupini ispitanika sa sekundarnim demencijama u odnosu na ispitanike u skupini primarnih demencija. ($p=0,02$)(tablica 2.)

U povijesti bolesti su za naše ispitanike uz dijagnozu demencije često postavljane i druge psihijatrijske dijagnoze. Čak 73,24% ispitanika s dijagnozom sekundarne demencije imalo je i drugu psihijatrijsku dijagnozu, u odnosu na 40,91% kod ispitanika s primarnom i 12,50% miješanom demencijom ($p=0,005$). Najčešće druge dijagnoze

su bile u kategoriji F10-F19 (33,66% ispitanika), F20-F29 (7,92%), i F30-F39 (12,87%). U skupini ispitanika sa sekundarnom demencijom problematiku alkoholizma smo našli kod 42,25% ispitanika u odnosu na 9,09% u skupini ispitanika sa primarnom demencijom. Razlike u skupinama F20-F29 i F30-F39 su bile male, ali izraženije u skupini depresivnih bolesnika. Tri bolesnika iz skupine sekundarnih demencija su pokušala suicid, u odnosu na jednog iz skupine primarnih demencija.

Najpropisivaniji psihofarmaci kod dementnih bolesnika bili su klasični antipsihotici (40,63% svih korištenih lijekova). Slijede benzodiazepini (33,13%), pa antidepresivi (11,88%), nebenzodiazepinski hipnotici (8,13%). Atipični antipsihotici čine 5% svih propisanih lijekova, a inhibitori kolinesteraze 1,25%. Atipični antipsihotici su korišteni više kod primarnih no sekundarnih demencija (8,57% / 3,54%). Osim za inhibitore kolinesteraze ne postoje značajne razlike između korištenja psihofarmaka između uspoređivanih skupina dementnih bolesnika ($p=0,72$). Najpropisivaniji antipsihotik iz skupine klasičnih antipsihotika bio je promazin, slijedi haloperidol, a u skupini atipičnih risperidon. Najčešće korišteni antidepresiv je maprotilin, rjeđe su korišteni SIPPS-i. Najpropisivaniji benzodiazepinski anksiolitik je oksazepam.

Tjelesnu bolest kao dijagnozu na osi III našli smo kod 94 ispitanika (93,07%). Jedan ispitanik u skupini primarnih demencija i sedam u skupini sekundarnih nisu imali dijagnozu tjelesne bolesti. Prevladavale su neurološke (27,50%) i kardiovaskularne (20,63%) bolesti, zatim nefrološke (13,75%), gastrointestinalne i plućne bolesti (10%), šećerna bolest (8,75%), dok su ostale bolesti bile zastupljene u manjim postotcima. Među kardiovaskularnim bolestima najčešće su bile srčane dekompenzacije, aritmije i hipertenzija, kod neuroloških bolesti stanja iza ishemijskog cerebrovaskularnog infarkta, kod plućnih bolesti KOBP. Uspoređivane skupine ispitanika se nisu razlikovale po učestalosti javljanja pojedinih tjelesnih bolesti.

RASPRAVA

Demencija Alzheimerovog tipa je klinički i neuropatološki potvrđeno najčešća demencija u Sjevernoj Americi, Skandinaviji i Evropi¹⁸. Vaskularna demencija je češća u zemljama Azije¹⁹. Među demencijama u Hrvatskoj se najčešće pojavljuje Alzheimerova, i ona čini više od 60 posto svih demencija²⁰. Relativno mali broj prepoznatih bolesnika s Alzheimerovom demencijom u našoj studiji opravdavamo diferencijalnodijagnostičkim teškoćama unutar samog sindroma demencije^{21,22}. Dijagnoza Alzheimerove demencije se s potpunom sigurnošću postavlja tek postmortalno²³.

Prema zadnjem popisu stanovništva 15,63% stanovništva Hrvatske je starije od 65 godina (a 17% je mlađe od 14 godina), a na području Bjelovarsko-bilogorske županije živi 17,29% stanovništva starijeg od 65 godina. Prosječni životni vijek Hrvatica je 75,95, a Hrvata 68,59 godina. Porastom dobi raste incidencija demencija, pri čemu početak vaskularne demencije može biti bilo kada u kasnijoj dobi, rjeđe nakon 75. godine, dok se incidencija Alzheimerove demencije povećava s dobi²⁴.

Niska edukacija je priznati čimbenik rizika za razvoj Alzheimerove demencije^{25,26}. Međutim, ima radova koji potvrđuju da je niža razina edukacije i čimbenik razvoja vaskularne demencije²⁷.

Premda se Alzheimerova demencija i vaskularna demencija tradicionalno smatraju odvojenim kliničkim entitetima, sve češće se smatra da istovremeno postoje promjene karakteristične za oba tipa, a dijele čak i neke zajedničke rizične čimbenike^{28,29}.

Najkarakterističnije promjene u AD su atrofija moždanog tkiva, nakupljanje intracelularnih citoskeletalnih filamenata (tangles-NFT) i ekstracelularno nakupljanje beta amiloida u formi senilnih plakova (SP). U kliničku praksu se uvodi sistem gradacije neuropsiholoških promjena koji odgovara vremenskoj i prostornoj akumulaciji NFT i SP³⁰. CT mozga ne samo da olakšava diferencijalnu dijagnozu unutar skupine demenija^{31,32} već ukazuje i na neke relativno senzitivne i specifične markere npr. Alzheimerove bolesti³³.

Muški spol je prihvaćen kao čimbenik rizika za razvoj vaskularne demencije³⁴, a ženski spol čimbenikom rizika za ženski spol, što se povezuje s djelovanjem estrogena^{35,36}. Ukupan odnos muškaraca i žena na području Županije bjelovarsko – bilogorske je 48% muškaraca naprema 52% žena. Ako gledamo uzorak stanovništva do 65 godine starosti odnos je još izjednačeniji (m : ž = 51% : 49%). Međutim, gledajući samo skupinu ispitanika starijih od 65 godina dobijemo odnos 37,6% muškaraca naprema 62,40% žena. Taj podatak sam po sebi tumači nešto veću prevalenciju demencija u ispitanica ženskog spola.

Učestalost javlja psihotičnih komplikacija kod dementnih bolesnika kreće se od 40 do 80%, depresije od 20 do 60%, stanja dezinhibicije i agresije od 35 do 60%^{37,38}. Anksioznost i depresija su češće u oboljelih od vaskularne demencije^{39,40,41} dok se psihotični simptomi javljaju podjednako u oba oblika demencija, te su više vezani uz

lakalizaciju patološkog procesa⁴². Delirij se često nadovezuje na demenciju jer temeljna bolest mozga pojačava osjetljivost prema konfuznim stanjima koja su izazvana lijekovima ili drugim sličnim općim zdravstvenim stanjem⁴³.

Odnos demencije i drugih duševnih bolesti je kompleksan. Pod slikom kasne shizofrenije mogu se kriti prodromalni simptomi Alzheimerove demencije⁴⁴. Govori se o vaskularnoj depresiji kao kliničkom entitetu vezanom uz cerebrovaskularne bolesti⁴⁵. Depresivno raspoloženje povećava rizik razvoja demencije Alzheimerovog tipa⁴⁶ ali i ubrzava kognitivno propadanje kod dementnih bolesnika⁴⁷. Pacijenti s unipolarnim ili bipolarnim afektivnim poremećajem mogu imati povišeni rizik razvoja demencije⁴⁸. Alkohol je čest uzrok demencije ili pogoršanja kliničke slike kod dementnih bolesnika⁴⁹, što potvrđuju i naši rezultati.

U kontroli poremećaja ponašanja, agitacije, agresije i psihotičnosti kod bolesnika s teškom demencijom preporuča se uporaba „atipičnih antipsihotika“^{50,51}, koje je ispravnije zvati antipsihoticima nove generacije. Clozapin bi imao prednost kod Parkinsonove bolesti i demencije Lewyjevih tjelešaca⁵², ali većina autora prednost daje quetiapinu⁵³. Antidepresivi izbora su IPSS^{54,55}. IPSS se koriste i u terapiji anksioznosti⁵⁶, kao i buspiron⁵⁷, a od benzodiazepina lorazepam i oxazepam. Među nama dostupnim hipnoticima prednost ima zolpidem⁵⁸; trazodon se može nabaviti u Sloveniji i Italiji. Inhibitori kolinesteraze nisu na listi HZZO-a, a memantin uopće nije dostupan⁵⁹ (u vrijeme pisanja rada).

Somatske bolesti su česte u skupini starih ljudi, preko 80% ljudi stare životne dobi boluje bar od jedne kronične bolesti⁶⁰, što dodatno otežava liječenje dementnih osoba.

ZAKLJUČAK

Među dobivenim rezultatima očekivani i sukladni podacima iz literature su podaci o udjelu dementnih bolesnika u populaciji bolnički liječenih psihijatrijskih bolesnika, nešto većem broju žena među dementnim bolesnicima i nešto većoj starosti bolesnika s Alzheimerovom demencijom, vezanosti depresije uz vaskularnu demenciju, niskoj edukaciji kao čimbeniku rizika za razvoj Alzheimerove i vaskularne demencije, te velikom broju kroničnih tjelesnih bolesti koje (podjednako) prate primarne i sekundarne demencije.

Znatno manji broj bolesnika s Alzheimerovom bolešću u odnosu na broj bolesnika s vaskularnom demencijom, mali broj registriranih komplikacija (pogotovo kod primarnih demencija) nasuprot velikom broju i učestalosti postavljanja drugih psihijatrijskih dijagnoza uz demenciju (više kod sekundarnih demencija) ukazuje na dijagnostičke i diferencijalnodijagnostičke teškoće kliničara. Komplikacije demencije treba šifrirati na petoj znamenici prema uputama MKB 10 i DSM IV, a ne kao poseban dijagnostički entitet. CT je učinjen kod manje od 50% ispitanika (bez nalaza CTa je najviše ispitanika u skupini miješanih a zatim primarnih demencija), a nalazi radiologa nisu dovoljno diferencijalnodijagnostički profilirani kad je u pitanju dijagnoza Alzheimerove demencije.

Dominira uporaba haloperidola i drugih klasičnih antipsihotika u odnosu na „atipične“ antipsihotike (nešto češće korišteni kod primarnih demencija). Primjena antipsihotika nove generacije kod dementnih bolesnika povezana je s većom smrtnošću u odnosu na primjenu haloperidola, a od „antipsihotika nove generacije“ prednost je dana risperidonu. Rijetka primjena inhibitora holinesteraze u terapiji Alzheimerove demencije uzrokovana je visokom cijenom donepezila (jedini dostupan na našem tržištu). Sličan problem je s buspironom i trazodonom, koji također nisu na listi lijekova HZZO-a.

LITERATURA

1. Bulić-Mrkobrad M. Izvještaj o zdravstvenom stanju nacije. Globus 2001 Svib 04; 50-55.
2. Pecotić Z, Babić T, Dajčić M, Zarevski P. Demencija kod Alzheimerove bolesti. Zagreb: Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest, 2001.
3. Katzman R, Kawas Ch. The epidemiology of dementia and Alzheimer disease. U: Terry Rd, Katzman R, Bick KL, ur. Alzheimer disease. New York: Raven Press; 1994.
4. Šimić G. Neurobiologija demencije: Uvod u Alzheimerovu i druge neurodegenerativne bolesti moždane kore. <http://dementia.hiim.hr/neuro.htm>; 2003.
5. Victor M, Ropper HA. Principles of neurology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
6. Riedel-Heller GS, Busse A, Aurich C, Matschinger H, Angermeyer CM. Incidence of dementia according to DSM III R and ICD 10. Br J Psychiatry 2001; 179: 255-260.
7. Hotujac Lj. Epidemiology of Alzheimer`s dementia. Neurologia Croatica 2003; 52Suppl 2: 136.
8. Folnegović-Šmalc V. The role of Memantine in the treatment of Alzheimer`s disease. Neurologia Croatica 2003; 52Suppl 2: 139-40.
9. Čatipović V, Drobac R, Kudumija-Sljepčević M. Epidemiološka slika psihijatrijskih hospitalizacija Opće bolnice Bjelovar. Liječ Vjesn – rad u objavljivanju.
10. DSM IV. Jastrebarsko: Naklada Slap, 1996
11. SZO. MKB-10. Zagreb: Medicinska naklada, 1994.
12. Pirtošek Z. Diagnostic approaches to the patient with dmenetia. Neurologia Croatica 2003; 52Suppl 2: 136-37.
13. Barac B, ur. Neurologija. Zagreb; Naprijed, 1992.
14. Victor M, Ropper HA. Principles of neurology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
15. Muačević V. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 1995.
16. Andreasen CN, Black WD. Introductpry Textbook of Psychiatry. 3th ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2001
17. Petz B. Statistika za nematematičare. Jastrebarsko: Naklada Slap, 1997
18. Sadock B.J., Kaplan H.I. Comprehensive Textbook of Psychiatry. London: Lippincot Williams&Wilkins 1998
19. Jorm, A. F., Korten, A. E. & Henderson, A. S. (1987) The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. Acta Psychiatrica Scandinavica, 76, 465–479.
20. Pecotić Z. U Hrvatskoj «ne postoje» psihogerijatrijski bolesnici. Liječničke Novine 2003; 3:17-21.9.
21. Lušić I. Diferencijalna dijagnoza demencija. U. Babić T, Pecotić Z. ur. I. hrvatska konferencija o demencijama Zbornik radova. Zagreb: Hrvatska udruga za

Alzheimerovu bolest i Neuronet – Nacionalni ekspertni tim za istraživanje neurodegenerativnih bolesti; 2003, 11-13.

22. Jelić V. Klinička prezentacija Alzheimerove bolesti. U.Babić T, Pecotić Z. ur. I. hrvatska konferencija o demencijama Zbornik radova. Zagreb: Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest i Neuronet – Nacionalni ekspertni tim za istraživanje neurodegenerativnih bolesti; 2003, 5-6

23. Davison CG, Neale MJ. Psihopatologija abnormalnog doživljavanja i ponašanja. 6. izd. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1999, 565-576.

24. Hendrie HC. Epidemiology of Alzheimer disease. *Geriatrics* 1997; 52: 4-9. i Tatemichi TK, Sactor N, Myeux R. Dementia associated with cerebrovascular disease, other degenerative diseases and metabolic disorders, ur: Terry RD, Katzman R, Bick KL. New York: Raven Press; 1994, 133-49.

25. Andreasen CN, Black WD. *Introductory Textbook of Psychiatry*. 3. ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2000, 183-211.)

26. Ott, A., Breteler, M. M. B., de Bruyne M. C., et al (1997) Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: the Rotterdam Study. *Stroke*, 28, 316–321.

27. Lindsay, J., Hebert, R. & Rockwood, K. (1997) The Canadian Study of Health and Aging – Risk Factors for Vascular Dementia. *Stroke*, 28, 526–530.

28. Henigsberg N. Epidemiologija demencija. U.Babić T, Pecotić Z. ur. I. hrvatska konferencija o demencijama Zbornik radova. Zagreb: Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest i Neuronet – Nacionalni ekspertni tim za istraživanje neurodegenerativnih bolesti; 2003, 3-4

29. McCullagh DC, Craig D, McIlroy PS, Passmore PA. Risk factors for dementia. *APT* 2001; 7: 24-31.

30. Bogdanović N. Morfološki supstrat kognitivnih promjena u Alzheimerovoj bolesti. U.Babić T, Pecotić Z. ur. I. hrvatska konferencija o demencijama Zbornik radova. Zagreb: Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest i Neuronet – Nacionalni ekspertni tim za istraživanje neurodegenerativnih bolesti; 2003, 9-11

31. O'Brien, J. T., Eagger, S., Syed, G. S., et al (1992) A study of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 1182–1187.

32. O'Brien J, Barber B. Neuroimaging in dementia and depression. *APT* 2000; 6: 109-119

33. Jobst, K. A., Smith, A. D., Szatmari, M., et al (1994). Rapidly progressive atrophy of medial temporal lobe Alzheimer's. *Lancet*, 343, 829–830.

34. Gorelick, P. B. (1997) Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke*, 28, 459–463.

35. Kawas, C., Resnick, S., Morrison, A., et al (1997) A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, 48, 1517–1521.

36. Mulnard, R. A., Cotman, C. W., Kawas, C., et al (2000) Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study. Journal of the American Medical Association*, 283, 1007–1015.

37. Cummings LJ, Vinters H, Felix J. The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementias. Ontario: Taylor@Francis; 2002, 69-87.

38. Kasper S, Zohar J, Stein JD. *Decision making in psychopharmacology*. Martin Dunitz Ltd. London; 2002:81-107

39. Ballard C, Neill D, O'Brien J, McKeith IG, Ince P, Perry R. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord.* 2000 Aug;59(2):97-106.
40. Simpson S, Allen H, Tomenson B, Burns A. Neurological correlates of depressive symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Affect Disord.* 1999 May;53(2):129-36.
41. Ballard C, Bannister C, Solis M, Oyebode F, Wilcock G. The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *J Affect Disord.* 1996 Jan 22;36(3-4):135-44.
42. Assal F, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr Opin Neurol.* 2002 Aug;15(4):445-50.
43. Dein S. Psychiatric liaison in palliative care. *Advances in Psychiatric Treatment* (2003) 9: 241-248
44. Brodaty H, Sachdev P, Koschera A, Monk D, Cullen B. Long-term outcome of late-onset schizophrenia: 5-year follow-up study. *Br J Psychiatry.* 2003 Sep;183:213-9.
45. BALDWIN CR. Vascular basis of late-onset depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry* (2002) 180: 157-160
46. Devanand, D. P., Sano, M., Tang, M. X., et al (1996) Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Archives of General Psychiatry*, 53, 175-182.
47. GEERLINGS IM, BOUTER ML. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. *The British Journal of Psychiatry* (2000) 176: 568-575
48. Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord.* 2003 Feb;73(3):261-9.
49. Marksteiner J, Bodner T, Gurka P. Alcohol-induced cognitive disorder: alcohol dementia. *Wien Med Wochenschr.* 2002;152(3-4):98-101.
50. Katz, I. R., Jeste, D. V., Mintzer, J. E., et al (1999) Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 107-115.
51. Street, J. S., Scott Clark, W., Gannon, K. S., et al (2000) Olanzapine treatment of psychosis and behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease in nursing care facilities. *Archives of General Psychiatry*, 57, 968-976.
52. Parkinson Study Group (1999) Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 340, 757-763.
53. Dewey, R. B. & O'Suilleabhain, P. E. (2000) Treatment of drug-induced psychosis with quetiapine and clozapine in Parkinson's disease. *Neurology*, 55, 1753.
54. Lebert F. Serotonin reuptake inhibitors in depression of Alzheimer's disease and other dementias. *Presse Med.* 2003 Jul 26;32(25):1181-6.
55. Muijsers RB, Plosker GL, Noble S. Sertraline: a review of its use in the management of major depressive disorder in elderly patients. *Drugs Aging.* 2002;19(5):377-92.
56. Katona C. Managing depression and anxiety in the elderly patient. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2000 Dec;10 Suppl 4:S427-32.
57. Scholz H, Lhotka R. Drug treatment of anxiety disorders. *Wien Med Wochenschr.* 1991;141(22):526-30.
58. Jarry C, Fontenas JP, Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. Beneficial effect of zolpidem for dementia. *Ann Pharmacother.* 2002 Nov;36(11):1808.

59. Kertesz A. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003 Nov;3(6):485-6.
60. Bouman WP, Pinner G. Use of atypical antipsychotic drugs in old age psychiatry. *Advances in Psychiatric Treatment* (2002) 8: 49-58.