

TERAPIE DEMENCÍ

MUDr. Irena Rektorová

Centrum pro abnormální pohyby a parkinsonizmus, 1. Neurologická klinika LF MU, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

V současné době není dostupná kauzální léčba a proto hlavním cílem je oddálit deterioraci kognitivních funkcí a snížit rychlost jejího postupu, léčit poruchy chování, deprese, anxieta, poruchy spánku, halucinace, paranoidní syndromy, řešit somatické potíže, které demenci provázejí (inkontinenci, poruchy polykání, bolesti aj.), komorbiditu a interkurentní onemocnění. Komplexní léčba zahrnuje i psychosocioterapii (behaviorální trénink), rehabilitaci a práci s rodinou. Hlavním praktickým úkolem je umožnit setrvávání pacienta v domácí péči v kruhu rodiny a zachovat či zlepšit schopnost sebeobsluhy a kvalitu provádění běžných denních aktivit, ale též snížení (nebo nezvyšování) zátěže a stresu pečovateli. Důležitou a zatím jedinou obecně přijímanou prevencí demence je udržování stále duševní aktivity, která může zvýšit rezervy mozku (tzv. „brain jogging“).

Klíčová slova: demence, Alzheimerova nemoc, inhibitory acetylcholinesterázy.

Definice

Demenci rozumíme získanou, generalizovanou a často progresivní globální poruchu kognitivních funkcí bez kvantitativní či kvalitativní poruchy vědomí, i když delirantní stavy i kóma mohou demenci doprovázet. Ačkoliv její incidence vzrůstá s věkem (postihuje 5–20 % osob ve věku nad 65 let), nepatří demence do obrazu fyziologického stárnutí, ale odráží patologii mozkové kůry a podkroí.

Klinická diagnóza demence

Klinickou diagnózu demence stanovujeme nejčastěji dle DSM-IV kritérií pro demence (viz tabulka 1).

Postup při stanovení diagnózy a léčbě demencí

1. V prvé řadě je třeba **vyločit delirium** (viz tabulka 2), **deprese** a **lékově navozené** symptomy demence jakými jsou dezorientace, poruchy paměti, pozornosti, myšlení, chování a somnolence (jedná se především o anticholinergika, amantadin, tricyklická antidepresiva a hypnotika).

2. Dalším krokem je **vyhodnotit kognitivní deficit** pomocí soustavy neuropsychologických testů hodnotící funkce frontálních laloků, paměť a kognitivní tempo. Test Minimental State Examination (viz tabulka 3) nám napomůže velmi orientačně určit tíži kognitivního deficitu. Můžeme použít další orientační škály, jako např. GDS (Global Deterioration Scale, tj. škálu globální deteriorace), hodnotící stav na základě poruch paměti, koncentrace, orientace, kognitivních (poznávacích) schopností, závislosti na druhé osobě při vykonávání složitých úkolů, běžných denních aktivit a základních psychomotorických dovedností a řečových schopností.

Tabulka 1. DSM-IV kritéria demence („Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“)

1. Porucha paměti
2. Jeden z příznaků:
• Afázie
• Apraxie
• Agnózie
• Porucha exekutivních funkcí (frontální lalok: snížená schopnost plánování, organizace, abstraktního myšlení a snížená pozornost)
3. Snížení úrovně výkonnosti
4. Deteriorace v oblasti pracovních a sociálních aktivit

3. **Stanovení pravděpodobné diagnózy typu demence** provádíme na základě anamnézy, klinického obrazu, pomocných paraklinických vyšetření (orientačně viz tabulka 4) a platných diagnostických kritérií. Zjednodušený přehled klasifikace demencí je obsažen v tabulce 5. Jistou diagnózu typu demence nám umožní pouze neuropatologické vyšetření získané biopsicky nebo nekropsicky. Tabulky 6–9 přináší platná diagnostická kritéria pro Alzheimerovu nemoc a vaskulární demenci a stručně charakterizují další typy častějších primárních degenerativních demencí.

4. V indikovaných případech zahajujeme **farmakoterapii kognitivních příznaků demence**. Doporučení American Academy of Neurology pro diagnostiku a léčbu demencí z května 2001 (panel odborníků, na základě všech studií dostupných v srpnu 2000):

- **Inhibitory acetylcholinesterázy (iAChE) jsou jedinou skupinou léků, které lze považovat za standardní léčbu Alzheimerovy nemoci (AN) v rutinní praxi.**
- Účinnost iAChE u mírné a střední formy AN je prokázána.
- Alternativa k farmakoterapii iAChE nebyla prokázána.
- **Vitamin E** v dávce 1000 m.j. hypoteticky může být považován za jednu z možností, jak zpomalit progresi demence; důkaz na úrovni B (tj. doporučení, není standardem, vitamin E neovlivnil kognitivní funkce).
- **Selegilin:** důkaz na úrovni C (tj. alternativní léčebná možnost, není standardem)
- Dosud není dostatek vědeckých důkazů pro další **antioxidanty** (např. ginkgo biloba), **protizánětlivé léky** (nesteroidní antiflogistika) a další zvažované **nemoc modifikující léky:** důkaz na úrovni C (tj. alternativní léčebná možnost)
- Účinek estrogenu na zlepšení AN nebyl potvrzen: D (tj. nedoporučuje se)
- U pacientů se **smíšenými formami demence** (klinický obraz není přesně specifikovatelný) možno vyzkoušet ginkgo biloba: C (tj. alternativní léčebná možnost)

5. Léčíme **nekognitivní příznaky demence**. Doporučení American Academy of Neurology pro diagnostiku a léčbu demencí:

- V případech agitace a psychotických příznaků u pacientů s demencí, kde není možné stav zvládnout nefarmakologicky, je vhodné použít **neuroleptika** (antipsychotika): A (tj. standard)

- **Atypická** neuroleptika jsou lépe tolerována než neuroleptika klasická: B (tj. doporučení)
- **Tricyklická antidepresiva, MAO-B inhibitory a SSRI** (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) jsou indikovány (dle rizika nežádoucích účinků) při zvládání deprese u pacientů s demencí: B (tj. doporučení)

Tabulka 2. Rozlišení demence od deliria

Delirium	Demence
Náhly, přesně vymežitelný nástup	Postupný nástup, začátek nelze přesně určit
Akutní onemocnění	Chronická nemoc
Trvání dny, týdny, zřídka déle než 1 měsíc	Progrese během let
Časná dezorientace	Dezorientace v pozdním stádiu nemoci
Proměny každým okamžikem	Větší stabilita v řádu dní
Porucha vědomí – úroveň kolísá	Bez poruchy vědomí kromě terminálního stádia
Narušení cyklu spánku a bdění – v řádu hodin	Převrácení dne a noci, není v řádu hodin
Výrazné psychomotorické projevy	Psychomotorické projevy až v pozdním stádiu

Tabulka 4. Klinické příznaky a pomocná vyšetření: diferenciální diagnóza

Klinické příznaky
• Vitální funkce - hypotermie, hypotenze, bradykardie: hypotyreóza; hypertenze: multiinfarktová demence • Meningeální dráždění: chronická meningitis • Žloutenka: získaná hepatocerebrální degenerace • Kayser – Fleischerův prstenec (oční vyšetření rohovky štěrbínovou lampou): Wilsonova nemoc • Kraniální nervy – edém papily: mozkový nádor, chronický subdurální hematom, hypoparatyreóza; Argyll Robertsonovy zornice: neurosyfilis; oftalmoplegie: progresivní supranukleární paralýza; pseudobulbární obrna: multiinfarktová demence, progresivní supranukleární obrna • Motorické příznaky – tremor: získaná hepatocerebrální degenerace, Wilsonova nemoc, demence u AIDS; myoklonus: Creutzfeldtova-Jacobova nemoc, demence u AIDS; chorea: Huntingtonova chorea, Wilsonova nemoc; parkinsonský syndrom: demence u Parkinsonovy nemoci, některé z onemocnění skupiny "Parkinson plus", demence s Lewyho tělísky, Wilsonova nemoc, Alzheimerova nemoc (varianta s Lewyho tělísky), Westphalova varianta Huntingtonovy chorey; samostatná rigidita: Wilsonova nemoc, získaná hepatocerebrální degenerace, Creutzfeldtova-Jacobova nemoc, hypoparatyreóza • Jiné- např. apraxie chůze: normotenzní hydrocefalus; polyneuropatie: neurosyfilis, deficit vitamínu B12, demence u AIDS, atd.
Pomocná vyšetření
• Laboratorní vyšetření z krve – KO, hematokrit, MCV, hladina vitamínu B12: deficit vitamínu B12; hormony štítné žlázy: hypotyreóza; jaterní testy: Wilsonova nemoc, získaná hepatocerebrální degenerace; ceruloplasmin, volná a vázaná měď: Wilsonova nemoc; parathormon, Ca: hypoparatyreóza; VDRL, TPIT: neurosyfilis; titr protilátek proti HIV: demence u AIDS; titr protilátek proti boreliím, PCR, elektronový mikroskop: neuroborelióza. • Laboratorní vyšetření z moči – vylučování Cu/24 hodin, penicilaminový test: Wilsonova nemoc; vylučování Ca/24 hod: hypoparatyreóza. • Likvor – VDRL: neurosyfilis; titr protilátek proti boreliím: neuroborelióza; cytologie: neoplastická meningitis. • CT nebo MRI – nádor mozku, chronický subdurální hematom, multiinfarktová demence, normotenzní hydrocefalus; kalcifikace v bazálních gangliích a ostatních oblastech CNS: hypoparatyreóza • EEG – Creutzfeldtova-Jacobova nemoc (periodické synchronní výboje ostrých grafoelementů).

Tabulka 3. MMSE (Minimental State Examination)

Pacient: Jméno:	Datum vyšetření:	
Mini-mental state examination – záznamový list		
I. Orientace		
1. Jaký den v týdnu je dnes?	0–1	()
2. Kolikátého je dnes? Jaké je dnes datum?	0–1	()
3. Který měsíc v roce je nyní?	0–1	()
4. Který rok je nyní?	0–1	()
5. Jaké je nyní roční období?	0–1	()
6. Ve kterém státě jsme?	0–1	()
7. Ve kterém okrese jsme?	0–1	()
8. Ve kterém městě jsme?	0–1	()
9. Jak se jmenuje tato nemocnice (zdravotnické zařízení)?	0–1	()
10. Ve kterém poschodí se nacházíme?	0–1	()
II. Zapamatování		
11. Bezprostřední reprodukce tří předmětů: míč auto člověk	0–3	()
III. Pozornost a počítání		
12. Opakované odčítání 7 od 100 nebo hláskování slova POKRM pozpátku.	0–5	()
IV. Paměť, vybavnost		
13. Reprodukce tří předmětů z úlohy 11	0–3	()
V. Pojmenování		
14. Ukažte náramkové hodinky: „Co je to?“	0–1	()
15. Ukažte tužku: „Co je to?“	0–1	()
VI. Opakování		
16. Opakování věty: „První pražská paroplavba.“	0–1	()
VII. Třístupňový příkaz		
17. Porozumění (sdělený 3stupňový příkaz): „Vezměte tento papír do vaší pravé (levé) ruky, přeložte ho jednou na polovinu oběma rukama a položte na zem.“	0–3	()
VIII. Čtení a splnění příkazu		
18. Porozumění (písemný 1stupňový povel): ZAVŘETE OČI. (viz obrázek 1)	0–1	()
IX. Psaní		
19. Napsání věty	0–1	()
X. Obkreslování		
20. Obkreslení předlohy průniku dvou pětiúhelníků (viz obrázek 1)	0–1	()
Celkové skóre:		

Obrázek 1.

Z iAChE jsou u nás dostupné tyto preparáty: **donepezil (Aricept)**, **rivastigmin (Exelon)** a **galantamin (Reminyl)**. Základní charakteristiky těchto preparátů: viz tabulka 10. Obecně pro tuto skupinu kognitivních funkcí platí následující:

- Byla **prokázána účinnost u lehké a středně těžké AN** (MMSE 10–26) po půl a jednom roce léčby (randomizované studie). Bylo potvrzeno mírné zlepšení kognitivních funkcí (o cca 4–5%) po šesti měsících terapie při relativně nízkém výskytu nežádoucích účinků (nauzea, vomitus, závratě, průjem, anorexie, snížení tělesné

Tabulka 5. Klasifikace demencí

1. Primární degenerativní demence
• Frontotemporální převaha: Pickova nemoc, frontotemporální demence, Pickova nemoc bez přítomnosti Pickových tělísek, amyotrofická laterální skleróza s demencí, syndrom kortikobazální degenerace, primární progresivní afázie aj. (dle některých autorů tzv. „Pickův komplex“) • Parietotemporální převaha: Alzheimerova nemoc • Subkortikální převaha: Huntingtonova nemoc, Parkinsonova nemoc s demencí, demence s Lewyho tělisky (DLB), některá onemocnění ze skupiny „Parkinson plus“ – např. progresivní supranukleární paralýza.
2. Vaskulární demence
• Multiinfarktová demence (MID) • Strategicky umístěné infarkty • Onemocnění malých cév s demencí • Ischemicko-hypoxická demence • Hemoragická demence • Jiné mechanismy – kombinace několika faktorů
3. Sekundární demence
• Normotenzní hydrocefalus (triáda demence, inkontinence, porucha stoje a chůze) • Metabolické poruchy (např. hypotyreóza, hypoparatyreóza, Wilsonova choroba, získaná hepatocerebrální degenerace, demence při dialýze) • Poruchy výživy (nedostatek vitamínu B12, B1, B6, folátu, vitamínu E) • Intoxikace (alkohol, CO, těžké kovy, organofosfáty, jiné průmyslové jedy a kovy, některé léky) • Záněty CNS (neurosyfilis, neuroborrelióza, sclerosis multiplex, AIDS, prionové infekce: Creutzfeldtova-Jacobova nemoc, Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkerova nemoc, fatální familiární insomnie) • Nádory mozku (lokální a difúzní příznaky, neoplastické meningitidy, progresivní multifokální) • Úrazy (např. chronický subdurální hematom, „dementia pugilistica“)
4. Ostatní
• Kombinace několika onemocnění způsobujících demenci

Tabulka 6. Klinická diagnóza Alzheimerovy nemoci (kritéria skupiny NINCDS – ADRDA – „National Institute of Neurological and Communicable Diseases“ and „Stroke – Alzheimer's Disease Related Disorders Association“)

1. Pravděpodobná dg Alzheimerovy nemoci:
• demence zjištěná anamnesticky a neuropsychologicky, doložená některým z testů demence (např. MMSE – viz výše, vyšetření demencí) • progresivní deficit paměti a dalších kognitivních funkcí (fatických, praktických, gnostických) • není porucha vědomí • není přítomno jiné systémové onemocnění nebo onemocnění mozku, které by mohlo být příčinou demence
2. Jistá dg Alzheimerovy nemoci
• klinická kritéria pravděpodobné demence • přítomny charakteristické histopatologické projevy Alzheimerovy nemoci zjištěné biopsií nebo nekropsií (přítomnost 1. Neurofibrilárních klubek (viz obrázek 3), 2. neuritických plak (viz obrázek 2), 3. Amyloidové angiopatie a 4. granulovakuolární degenerace)

hmotnosti). Nutno ovšem poznamenat, že vzhledem k předpokládané progresi kognitivního deficitu je za efekt terapie demence považováno i nezhoršení kognitivních funkcí v prospektivním sledování. Udržení kognitivních funkcí na úrovni výchozího stavu po jednoleté léčbě bylo zaznamenáno u donepezilu 10 mg a galantaminu 24 mg (dvojitě slepé studie). Významnější množství

Tabulka 7. Charakteristické symptomy demence s Lewyho tělisky (DLB)

• Fluktuace kognitivních poruch (pozornost, bdělost při vyloučení deliria) • Vizuelní halucinace • Spontánní motorické příznaky parkinsonizmu
Příznaky podporující diagnózu
• Opakované pády • Synkopy • Přechodné poruchy vědomí • Senzitivita na neuroleptika • Bludy a halucinace v jiných modalitách

Pozn. Pro diagnózu pravděpodobné DLB musí být splněno: demence + alespoň dva ze tří uvedených hlavních příznaků.

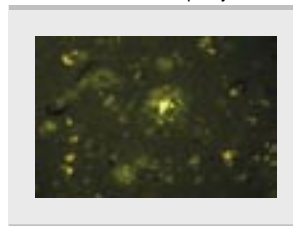
Tabulka 8. Charakteristické symptomy frontotemporální demence (FTD)

• postupný počátek a pomalá progresie • časná deteriorace společenských aktivit s izolací • časná emotivní oploštěnost a ztráta náhledu, jiné afektivní poruchy • behaviorální poruchy • poruchy řeči – afázie • primitivní frontální reflexy • časná inkontinence • extrapyramidové příznaky • syndrom amyotrofické laterální sklerózy • nízký a kolísavý krevní tlak

Tabulka 9. Kalifornská kritéria pro diagnózu ischemické vaskulární demence (VAD)

1. Pravděpodobná ischemická VAD
1. Demence 2. Dva nebo více ischemických iktů dle anamnézy, neurologických příznaků a/nebo dle pomocných zobrazovacích metod (CT, MRI), nebo • Anamnéza a neurologická symptomatika svědčící pro jeden ischemický iktus s jasným vztahem k počátku rozvoje demence; 3. Nález nejméně jednoho ischemického ložiska mimo mozeček pomocí CT nebo MRI (v T1 váženém obraze). • Diagnózu pravděpodobné VAD podporuje průkaz mnohočetných infarktů v oblastech mozku, které jsou rizikové pro vznik kognitivních poruch, anamnéza mnohočetných TIA, rizikových faktorů pro CMP a zvýšené skóre Hachinského škály. • Relativně časný výskyt poruchy chůze a inkontinence moči a excesivní periventrikulární léze bílé hmoty bývají často asociovány s VAD, ale jejich potencionální kauzální souvislost je předmětem výzkumu.
2. Jistá ischemická VAD
Kritéria pro pravděpodobnou VAD + histopatologický průkaz více cévních ischemických lézí mimo mozeček.

Obrázek 2. neuritické plaky



Obrázek 3. neurofibrilární klubka



nežádoucích účinků u rivastigminu lze snížit prodlouženou titrací účinné dávky a podáváním léku spolu s jídlem.

- Bylo zjištěno (z randomizovaných studií), že *početná část pacientů (cca 25–40%) má po šesti měsících léčby významný pokles v ADAS-cog* (škála kognitivních funkcí; pokles znamená zlepšení) o minimálně čtyři body (tj. klinicky relevantní pokles) a procento zlepšených pacientů je signifikantně vyšší u léčené skupiny pacientů než v placebo skupině. Samozřejmě, bylo by výhodné identifikovat tuto skupinu významně profitujících pacientů před zahájením léčby, ale studium různých biologických markerů (např. apoE genotyp, hippokampální objemy, kortikální perfuze, atd.) zatím nepřineslo žádné konsistentní výsledky.

- Bylo potvrzeno, že *léčbu iAChE je třeba zahájit co nejdříve*: oddálení o čtyři resp. šest měsíců vedlo k tomu, že pacienti už nedosáhli takového zlepšení a na výchozí hodnoty ADAS-cog se vrátili až za několik měsíců léčby.

- Sekundární analýzy databáze všech jmenovaných preparátů ukázaly, že *kognitivní efekt iAChE byl výraznější u pacientů s těžší demencí* (MMSE pod 20 bodů: průměrné zlepšení o 4,1 bodů) než u pacientů s MMSE nad 20 bodů (průměrné zlepšení o 2,9 bodů). U pacientů s těžkou demencí (MMSE pod 10) rivastigmin v otevřené studii zlepšil behaviorální funkce a snížil množství užívaných neuroleptik u pacientů s AN v ústavech s ošetrovatelskou péčí a u pacientů s MMSE 5–17 bodů byl donepezil v randomizované studii účinný na kognitivní funkce, běžné denní aktivity a behaviorální symptomy.

- Byl prokázán *efekt iAChE* (ve dvojité slepých a/nebo otevřených studiích) *na anxiету, agitovanost, desinhibici, iritabilitu, psychotické poruchy a spánek (BPSD: behaviorální a psychologické příznaky u demence)* a došlo ke zlepšení denních aktivit pacientů s AN. Byl dokonce zjištěn efekt donepezilu u nedementních pacientů na delirium, manickou agitovanost a psychosu a rivastigminu na spánek. Efekt rivastigminu na BPSD a kognitivní poruchy byl prokázán dvojí slepou studii u demence s Lewyho tělisky.

- Bylo zjištěno, že *iAChE oddalují u léčených jejich umístění do ústavů sociální či zdravotnické péče a snižují zátěž pečovateli*.

V provedených randomizovaných studiích byla jasná tendence striktně vyloučit pacienty s prokázanými vaskulárními lézemi (dle CT či MRI), přestože víme, že cévní léze koexistují u více než 30 % pacientů s AN. Rozsáhlejší studium této

Literatura

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1993.
2. Brun A, Englund B, Gustafson L, et al. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 416–418.
3. Doody RS, Stevens JC, et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality standards subcommittee of the American academy of neurology. Neurology 2001; 56: 1144–1155.
4. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-Mental State“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatric Res 1975; 12: 189–198.
5. Frisoni GB. Treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: bridging the gap between evidence and practice. J Neurol 2001; 248: 551–557.
6. Chui HC, Victoroff JJ, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. Neurology 1992; 42: 473–480.
7. Jellinger KA. What is new in degenerative dementia disorders? Wien Klin Wochenschr 1999; 111/17: 682–704.
8. Jiráček R. Kognitiva. Remedica 2001; 11: 419–422.

Tabulka 10. Inhibitory acetylcholinesterázy

Léky (u nás dostupné)	Donepezil (Aricept)	Rivastigmin (Exelon)	Galantamin (Reminyl)
Na trhu (rok)	1997	1998	2000
Selektivita inhibice AchE	vysoká	vysoká (G1 forma)	vysoká
Chemická skupina	piperidiny	karbamáty	alkaloidy
Inhibované enzymy	AChE	AChE, BuChE	AChE
Charakter inhibice AchE	reverzibilní	pseudo-irreverzibilní	reverzibilní
Ovlivnění nACh receptorů	ano	?	ano: alosterická modulace
T 1/2 (hod)	70–80	12	5–8
Hepatický metabolismus	P4502D6 + 3A4	0, nejsou lékové interakce	P4502D6 + 3A4
Denní dávka (mg)	5–10	6–12	20–40
Titrace účinné dávky	ne	ano	ano
Schéma dávkování	1x denně	2x denně	2x denně

Pozn. V mozku pacientů s AN dochází k degeneraci cholinergních neuronů v ncl. basalis Meynerti, k poklesu celkového množství acetylcholinu (ACh), korové acetylcholinesterázy (AChE) a cholinacetyltransferázy (ChAT), zvýšení butyrylcholinesterázy (BuChE) a ke ztrátě acetylcholinových receptorů N a M2 (nikotinových a muskarinových). AChE převládá v mozku (G1 forma selektivně v amygdale a hippokampu), zatímco BuChE (butyrylcholinesteráza) převládá v periférii. Ačkoliv v amyloidových plakách se nacházejí jak AChE tak BuChE, význam BuChE v patogenezi AN dosud nebyl potvrzen. Taktéž není jasný význam ovlivnění Ach receptorů nikotinového typu u pacientů s AN. Zatím chybí jakýkoliv důkaz o užitečnosti nikotinové léčby u AN a význam nikotinu v prevenci AN je kontroverzní.

skupiny pacientů je nezbytné. (Výsledky randomizované studie prokazují efekt galantaminu u smíšené a vaskulární demence a ve formě posterových sdělení jsou referovány pozitivní výsledky studií dalších dvou preparátů u vaskulární demence.)

Zkratky

VDRL = „Venereal Disease Research Laboratory test“ (komplement fixační test)

TPIT = treponema pallidum imobilizační test (dle Nelsona)

AIDS = „acquired immunodeficiency syndrome“

MCV = „mean cell volume“

KO = krevní obraz

9. Luxenberg JS. Clinical Issues in the Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15: S5–S8.

10. McKeith IG, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet 2000; 356: 2031–2036.

11. McKeith IG, Galasko D, Kosaka P, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996; 47: 1113–1124.

12. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. 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: 939–944.

13. Rektorová I. Demence. Kapitola ve Speciální neurologii. Skriptum LF MU, druhé rozšířené vydání, Brno, 1999.

14. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43: 250–260.

15. Švestka J. Galantamin – dualistické kognitivum. Psychiatrie 2001; 4: 265–274.

16. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. The role of neurologists in Europe. Eur J Neurol 2000; 7: 133–144.