

Mojca Petrič¹, Aleš Kogoj²

Demenca pri osebah z motnjo v duševnem razvoju

Dementia in People with Intellectual Disability

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: staranje, motnja v duševnem razvoju, Downov sindrom, Alzheimerjeva bolezen

V prispevku so predstavljene ugotovitve o demenci pri osebah z motnjo v duševnem razvoju, z osredotočenostjo na bolje raziskano skupino oseb z Downovim sindromom. Podane so diagnostične možnosti, prevalenca, dejavniki tveganja in možnosti zdravljenja. Dodatno so opisane vedenjske in psihične spremembe, ki so lahko eden prvih znakov demence pri osebah z motnjo v duševnem razvoju.

ABSTRACT

KEY WORDS: aging, intellectual disability, Down syndrome, Alzheimer's disease

The article reviews dementia in adults with intellectual disability, focusing on adults with Down syndrome. Diagnostic possibilities, prevalence, risk factors, and treatment options are discussed. In addition, behavioural and psychological changes, which may be one of the first signs of dementia in adults with intellectual disability, are described.

¹ Asist. Mojca Petrič, univ. dipl. psih., Univerza na Primorskem, Pedagoška fakulteta, Cankarjeva ulica 5, 6000 Koper

² Prof. dr. Aleš Kogoj, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje; Medicinska fakulteta, Katedra za psihiatrijo, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; ales.kogoj@psih-klinika.si

UVOD

Motnja v duševnem razvoju (MDR) je motnja, za katero je značilna pomembna omejitev tako intelektualnega delovanja kot prilagojenega vedenja, ki se kaže v pojmovnih, socialnih in praktičnih spretnostih prilagajanja. Motnja se pojavi pred 18. letom starosti (1). Ameriško psihiatrično združenje in Ameriško združenje za motnjo v duševnem razvoju in razvojne motnje sta v 90. letih kot kriterij za določanje stopnje MDR uporabljala inteligenčni količnik (angl. *intelligence quotient*, IQ). V splošnem je veljalo, da imajo osebe z IQ-jem med 55 in 70 lažjo MDR, med 40 in 55 zmerno MDR, med 25 in 40 težjo MDR, z IQ-jem pod 25 pa težko MDR (2). Danes Ameriško združenje za motnjo v duševnem razvoju in razvojne motnje poudarja, da je IQ še vedno najpomembnejši kriterij določitve stopnje MDR, vendar sta ocena in klasifikacija motnje zelo kompleksni, saj je treba pri tem upoštevati tudi kulturno okolje, vrstnike, jezikovno raznolikost, kulturne razlike v komunikaciji, dejavnike gibanja in vedenja. Poleg testov IQ za oceno omejitev v intelektualnem delovanju tako priporočajo uporabo testov za določanje omejitev v prilagojenem vedenju, s pomočjo katerih ocenjujejo konceptualne, socialne in praktične spretnosti (3).

MDR je treba ločiti od razvojnih motenj. Slednje so nadredna kategorija MDR, opredeljene z vidika kroničnih primanjkljajev oz. motenj v spoznavnem in/ali telesnem razvoju. Primanjkljaj oz. motnja se pojavi pred 22. letom starosti (3). MDR je tako le ena izmed oblik razvojnih motenj. Nekatere osebe z drugimi oblikami razvojnih motenj, kot sta npr. cerebralna paraliza ali fetalni alkoholni sindrom, imajo lahko tudi MDR.

V Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB) sta opisani dve diagnostični skupini (4):

- duševna manjrazvitost (F70–F79), za katero je značilno stanje zaustavljenega ali nepopolnega duševnega razvoja, očitno

zlasti kot pomanjkanje veščin, ki se kažejo v razvojnem obdobju, znanja oz. spretnosti, ki prispevajo k splošni ravni inteligentnosti, se pravi kognitivnih, govornih, motoričnih in socialnih sposobnosti, in

- motnje duševnega (psihološkega) razvoja (F80–F89) s specifičnimi, mešanimi in pervazivnimi razvojnimi motnjami. Med slednje sodita npr. avtizem in Aspergerjev sindrom.

STARANJE PRI OSEBAH Z MOTNJO V DUŠEVNEM RAZVOJU

V začetku 20. stoletja je bila pričakovana življenjska doba v splošni populaciji 30–40 let, pričakovana življenjska doba oseb z Downovim sindromom (DS) pa samo devet let (5). Napredek v zdravstvu, večji dostop do zdravstvenih storitev in drugi dejavniki, ki so prispevali k podaljševanju življenjske dobe v splošni populaciji, so skupaj z deinstitutionalizacijo oseb z MDR podaljšali tudi povprečno življenjsko dobo oseb z MDR. Povprečna življenjska doba oseb z Downovim sindromom je sedaj 55 let, za celotno skupino oseb z MDR 60 let, pri tistih z lažjo MDR, ki nimajo komorbidnih stanj, pa primerljiva normativni populaciji (6, 7).

Starejši z MDR so še posebej ranljivi, ker so pri njih primanjkljaji oz. motnje ter zdravstvene težave prisotne že pred obdobjem pozne odraslosti. Kljub temu je področje staranja oseb z MDR relativno neraziskano. Prva knjiga, ki je opisovala staranje pri osebah z MDR, je izšla šele leta 1985 v Združenih državah Amerike, pri čemer se je osredotočila na s starostjo povezane spremembe v telesnem zdravju in spoznavnih procesih. Največ pozornosti v okviru staranja oseb z motnjo v duševnem razvoju je posvečene povezanosti med DS in Alzheimerjevo boleznijo (8). Odrasli z DS naj bi namreč imeli genetsko predispozicijo za razvoj Alzheimerjeve bolezni, povezano z genom za amiloidni prekursorjski protein (APP) na

21. kromosomu, kar pa ne velja za druge oblike MDR (9). V nadaljevanju tako prikazuje povzetke raziskav, ki so se osredotočile predvsem na proučevanje Alzheimerjeve demence pri osebah z MDR, čeprav so pri starejših z MDR pogoste tudi demence drugih etiologij (10).

DEMENCA

V 10. mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10) je demenca (F00–F03) opredeljena kot sindrom, ki ga povzroča možganska bolezen, običajno kronične ali napredujoče narave. Vključuje motnje mnogih višjih živčnih dejavnosti, kot so: spomin, mišljenje, orientacija, razumevanje, računanje, sposobnost učenja, sposobnost besednega izražanja ali presoja. Zavest ni zamegljena. Opešanje spoznavnih (kognitivnih) sposobnosti navadno spremlja ali pa včasih napoveduje zmanjšanje sposobnosti za obvladovanje čustev, socialnega vedenja ali motivacije (4).

Diagnosticiranje demence pri osebah z motnjo v duševnem razvoju

Diagnosticiranje demence je pri osebah z MDR še posebej težavno, saj so intelektualni primanjkljaji in nižje sposobnosti na spoznavnem področju prisotne že pred 18. letom, primanjkljaji pa jih spremljajo v celotnem življenjskem obdobju (1, 11, 12). Diagnoza demence pri osebah z MDR zahteva zaznano spremembo med osnovnim in trenutnim nivojem funkcioniranja ter ne spremembe med normativnim in trenutnim nivojem. Tako je pri osebah z MDR, še posebej pri tistih z DS, treba določiti njihov osnovni nivo spoznavnega delovanja in prilagojenega vedenja (6). Priporočila, kdaj je ta osnovni nivo treba določiti pri odraslih z MDR, so različna. Pri osebah z DS nekateri priporočajo starost med 20 in 30 let, drugi približno pri 35. letu starosti (13, 14). Nato je treba osebe z MDR spremljati vzdolžno. Če pride do očitnega upada

v funkcioniranju, je potrebna natančnejša diagnoza. Stopnja upada pri osebah z MDR je odvisna od premorbidne stopnje intelektualnega funkcioniranja, močnih spoznavnih področij pri tej osebi ter zahtev, ki jih pred posameznika postavlja okolje. Upad, ki ga po navadi zaznamo pri osebah v normativni populaciji, je lahko podoben upadu pri osebah z lažjo MDR, medtem ko je lahko upad pri posamezniku s težjo ali težko MDR precej drugačen. Hkrati je potrebno, da so spremembe v času pri diagnosticiranih osebah pomembno večje kot spremembe pri normalno starajočih se osebah z MDR (15). Nekaterne oblike neprilagojenega vedenja ali druge spremljajoče motnje pri osebah z MDR so lahko podobne zgodnjim simptomom demence, čeprav se pri teh osebah demenca (še) ni razvila (16). Zaradi teh razlogov je potrebna res celovita ocena spoznavnega delovanja, hkrati z diagnosticiranjem drugih duševnih motenj ter oceno prilagoditvenega vedenja (12).

Za diagnosticiranje demence pri odraslih z MDR lahko uporabimo klinično oceno, presejalne teste in bolj celostne diagnostične pripomočke.

Med diagnostičnimi kriteriji za klinično oceno demence so Aylward in sodelavci priporočili sistem MKB-10, saj daje več poudarka nespoznavnim vidikom demence, kot so čustvena nestabilnost, razdražljivost in apatija. Poudarjajo tudi, da z MKB-10 najprej diagnosticiramo demenco in šele nato ločimo, za katero obliko gre (15). MKB-10 so priredili tudi za osebe z MDR. Diagnostični kriterij je vključen v sistem DC-LD (angl. *Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation*) britanskega *Royal College of Psychiatrists* (10). Empirične študije, ki so sistematično proučevale diagnostične kriterije za demenco pri starejših z MDR, izpostavljajo dve pomembni ugotovitvi. Pri osebah z DS je sistem MKB-10 občutljivejši za diagnosticiranje demence kot nekatere baterije testov. Ugotavljajo, da

dajeta DSM-IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) in MKB-10 podobne rezultate, čeprav je najboljčutljivejši pripomoček CAMDEX (angl. *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*), ki ga opisujeva v nadaljevanju in se uvršča med celostne, diagnostične pripomočke (17).

Pri osebah z MDR (izključili so osebe z DS) so Strydom in sodelavci primerjali tri diagnostične kriterije: DSM-IV, MKB-10 in DC-LD. Ugotavljajo, da so lahko z vsemi tremi diagnosticirali 75 % bolnikov z demenco. Zaključujejo, da sta kriterija MKB-10 in DS-LD manj občutljiva kot DSM-IV. Z DSM-IV so v primerjavi z drugima dvema kriterijema diagnosticirali več oseb z blago obliko demence, pa tudi z zmerno do težjo obliko, kar pripisujejo zahtevnosti aplikacije MKB-10, ki tudi v večji meri temelji na oceni skrbnika/pomembne osebe. Priporočajo uporabo sistema DSM-IV, pri katerem so kriteriji jasno zastavljeni, enostavni za interpretacijo, ne temeljijo le na poročilu skrbnika glede spoznavnih sprememb pri bolniku, prav tako pa za oceno demence ni potrebna sprememba v vedenju in čustvovanju, ampak se osredotoča na spremembe v vsakdanjem funkcioniranju. Vedenjske in čustvene spremembe namreč niso dobro diskriminirale med osebami z MDR z demenco in brez nje (10).

Razlike med priporočilom Aylwarda in sodelavcev ter Strydoma in sodelavcev bi lahko pripisali razlikam v izražanju demence med osebami z DS in osebami z MDR drugih etiologij. Medtem ko se prvi avtorji sklicujejo na raziskave, ki so zajele osebe z DS, drugi osebe z DS izključijo iz raziskave. Več raziskav kaže, da se pri osebah z DS demenca pogosto izraža v atipični obliki, preko sprememb v vedenju in osebnosti (18). Ko govorimo o demenci pri raziskavah pri osebah z DS, avtorji večinoma izraz demenca in Alzheimerjeva bolezen uporabljajo kot sopomenki, čeprav Alzheimerjeva bolezen ni edina oblika demence pri osebah z DS (14).

Med različnimi (presejalnimi) testi in testnimi baterijami ločimo tiste, ki temeljijo na informacijah bolniku pomembne odrasle osebe, ter tiste, s katerimi neposredno ocenimo bolnikovo spoznavno delovanje. Določeni testi dajejo globalno oceno posameznikovega spoznavnega delovanja, z drugimi pa pridobimo oceno specifičnih spoznavnih funkcij, ki upadajo v zgodnji fazi demence, npr. kratkoročnega spomina, pozornosti in izvršilnih funkcij (19).

Pripomočki, ki temeljijo na oceni bolniku pomembne odrasle osebe

Med pripomočki, ki temeljijo na oceni funkcioniranja bolnika s strani njemu pomembne odrasle osebe, lahko izpostavimo naslednje: DMR (angl. *Dementia Questionnaire for Persons with Mental Retardation*) oz. v novejši obliki DLD (angl. *Dementia Questionnaire for People with Learning Disabilities*), DSIDS (angl. *Down's Syndrome Dementia Scale*), DSQIID (angl. *The Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disability*), AADS (angl. *Assessment of Adults with Developmental Disabilities*) in ABDQ (angl. *Adaptive Behavior Dementia Questionnaire*).

DMR oz. DLD je najpogosteje uporabljan presejalni preizkus za zgodnjo fazo demence. Sestavlja ga 50 postavk, ki jih posameznik ocenjuje na tristopenjski lestvici (ni primanjkljaja, zmeren primanjkljaj, težek primanjkljaj). Omogoča oceno spoznavnega (kratkoročni spomin, dolgoročni spomin, prostorska in časovna orientacija) in socialnega delovanja (ocena govora, praktičnih spretnosti, razpoloženja, dejavnosti/interesov). Avtor podaja različne mejne vrednosti, ki nakazujejo na demenco pri osebah z različno stopnjo motnje v duševnem razvoju, vendar poudarja, da je najboljši pokazatelj funkcioniranja sprememba v času. Mejne vrednosti so uporabne ob upoštevanju rezultatov na drugih nevropsiholoških inštrumentih, za DS se predlagajo prilagojene vrednosti (6, 20). Raziskovalci

poročajo o dobri občutljivosti testa (92 %) za diagnosticiranje demence pri osebah z MDR, vendar pa je manj občutljiv ob napredujoči demenci zaradi učinka tal, prav tako je potrebna uporaba dodatnih testov ob diagnozi depresivnosti (19). Za uporabo testa ni potrebna dodatna usposobljenost testatorja, aplikacija je časovno ekonomična (približno 15 minut) (21).

DSDS je kljub svojemu imenu namenjen širši populaciji kot le osebam z DS. Avtor ga je razvil predvsem za oceno demence pri osebah s težjo in težko MDR (19). Pripomoček je sestavljen iz 60 vprašanj, ki se delijo v tri sklope ter nakazujejo na zgodnjo, srednjo in pozno fazo demence. Po navadi psiholog izvede intervju z dvema bolniku pomembnima osebama. Udeleženca poročata o tem, ali je določeno vedenje v zadnjih šestih mesecih pri bolniku prisotno oz. odsotno, je zanj tipično ali pa v njegovem primeru nesmiselno za oceno. S tem je možna ločnica med vedenji, ki so bila pri bolniku prisotna že ves čas, in med tistimi, ki so relativno nova. Če pri prvi kategoriji vedenj, ki nakazujejo na zgodnjo fazo demence, bolnik ne preseže določenega števila točk, se intervju zaključi (22). Lestvica omogoča tudi diferencialno diagnozo demence in težav s sluhom, vidom, depresivnostjo, bolečin, motenj v delovanju ščitnice in spoznavnega upada, ki se nanaša na jemanje zdravil (19). Test kaže dobro občutljivost (86 %) za diagnosticiranje demence pri osebah z MDR, vključno z osebami z DS, in pomembno korelira z rezultati na testu DMR. Strokovnjakom, ki imajo manj izkušenj s standardiziranimi testi inteligentnosti, ga ne priporočajo za uporabo (21).

DSQIID so raziskovalci oblikovali na podlagi intervjujev s skrbniki 24 odraslih z DS. Sestavlja ga 53 postavk, ki zajemajo oceno najboljšega funkcioniranja bolnika (upoštevanje trenutnega in preteklega funkcioniranja) ter oceno vedenja in simptomov, ki so povezani z demenco. Mejna vrednost zagotavlja ustrezno občutljivost (92 %). Vpra-

šalnik je bil validiran na velikem vzorcu oseb z DS z demenco, prevedli in validirali pa so ga tudi na Kitajskem pri osebah z MDR nasploh (21, 23). Aplikacija vprašalnika zahteva malo časa (10–15 minut), njegova uporabnost pa je omejena pri težjih oblikah demence (21).

AADS je pripomoček, namenjen oceni z demenco povezanih vedenj pri osebah z MDR. Bolniku pomembna odrasla oseba poroča o pogostnosti pojavljanja posameznega vedenja, o težavnosti obvladovanja tega vedenja in o učinku na posameznikovo kakovost življenja. Postavke se združujejo v dve lestvici: presežki v vedenju in primanjkljaji na področju vedenja, ki jih pogosto povezujemo z demenco. Zanesljivost in veljavnost lestvice je potrjena na vzorcu oseb z DS (24).

ABDQ omogoča oceno prilagojenega vedenja. Vprašalnik sestavlja 15 postavk, ki se nanašajo na socialno funkcioniranje in opravljanje vsakodnevnih dejavnosti. Avtorji poročajo o dobri zanesljivosti in veljavnosti testa. Oblikovan je bil kot presejalni preizkus za ugotavljanje demence posebej za osebe z DS, vendar ga lahko uporabimo pri vseh odraslih z MDR ne glede na vrsto in stopnjo motnje (19). Občutljivost tega testa za diagnosticiranje Alzheimerjeve demence pri DS je 89 % (25).

Nevropsihološki testi za oceno spremembe v spoznavnem delovanju

Med nevropsihološkimi testi, s katerimi lahko ocenimo spremembe v spoznavnem delovanju, so: TSI (angl. *Test for Severe Impairment*), DSMSE (angl. *Down Syndrome Mental Status Examination*), PCFT (angl. *Prudhoe Cognitive Function Test*) in DAMES (angl. *Down Syndrome Attention, Memory, and Executive Functions Scale*). Večina testov je namenjena oceni spoznavnega delovanja oseb z DS.

TSI je sestavljen iz šestih področij, s katerimi preverimo motoriko, jezik, takojšnji in odloženi priklic, konceptualizacijo in splošno razgledanost. Sestavljen je bil za oce-

no spoznavnega delovanja oseb s težkimi spoznavnimi primanjkljaji pri normativni populaciji, a je bil uporabljen tudi pri osebah z DS ter pri osebah z MDR nasploh (10, 21, 26).

Test PCFT je bil oblikovan z namenom ugotavljanja spoznavnega upada v času pri osebah z DS in ne kot enkratno diagnostično orodje. Zajema glavna področja spoznavnega delovanja, ki jih običajno preverjamo tudi pri normativni populaciji: orientacija, prikljic, jezik, praksija in računanje. Na koncu strokovnjak oceni še govor, sluh in vid. Raziskovalci poročajo o dobrih psihometričnih značilnostih vprašalnika (19). DSMSE ocenjuje orientacijo, osebne podatke, kratkoročni spomin, jezik, vidnoprstorsko konstrukcijo in praksijo pri osebah z DS.

DAMES je nevropsihološki test, validiran na starejših odraslih z DS. Sestavlja ga 11 področij, ki se združujejo v lestvice, zaje- te že v imenu preizkusa (21). Za populacijo oseb z MDR so prilagodili tudi druge teste, npr. SIB (angl. *Severe Impairment Battery*) in preizkus spoznavnih sposobnosti IBR, pri čemer pa testi nimajo mejnih vrednosti, ampak so bili uporabljeni predvsem pri večkratnem zaporednem testiranju oseb z MDR (17).

Za celovitejšo diagnostično oceno spoznavnega delovanja in morebitnega upada pri osebah z MDR lahko uporabimo pripomoček CAMDEX-DS (angl. *The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities*) (27). Sestavljen je iz dveh delov: strukturiranega intervjuja z bolniku pomembno odraslo osebo in nevropsihološke baterije CAMCOG-DS (angl. *Cambridge Cognition Examination*). Z njim preverimo orientacijo, jezik, spomin, pozornost, sposobnost abstrakcije, zaznavanja in praksije. Primeren je za ugotavljanje spoznavnega upada pri osebah z MDR, ki imajo lažjo do zmerno MDR v zgodnejših fazah demence, zaradi učinka tal pa ga ni mogoče uporabljati pri osebah s težjo MDR (14). Interv-

ju CAMDEX omogoča strukturirano pridobitev informacij o simptomih demence, vključno s spominom in drugimi spoznavnimi funkcijami, oceno sprememb osebnosti in vedenja, ter pridobitev podatkov o preteklem zdravljenju in družinski anamnezi s strani bolniku pomembne odrasle osebe (28).

Pri diagnosticiranju demence pri osebah z MDR je treba upoštevati tudi možnost drugih motenj ali sindromov. Eden izmed teh je delirij, ki je pri osebah z MDR pogosto povezan z operacijami, jemanjem določenih zdravil in infekcijami (17). Spremembe v posameznikovem funkcioniranju so lahko tudi rezultat težav s ščitnico, atipično epilepsijo, kroničnimi infekcijami, rezultat senzornih motenj ali jemanja antiholinergikov (6, 17). Najpogostejša diferencialna diagnoza je depresija, treba pa je upoštevati tudi poslabšanje psihotičnih simptomov (če ima pacient psihotično motnjo), ki se lahko odražajo na podoben način kot demenca.

Prevalenca demence pri osebah z motnjo v duševnem razvoju

Ocena prevalence je težavna iz dveh razlogov: zaradi predhodno opisane posebnosti pri diagnosticiranju demence in zaradi težav z reprezentativnostjo vzorcev odraslih z MDR, ki so vključeni v raziskave (6). Nekateri avtorji poročajo, da je pojavnost demence pri osebah z MDR (brez DS) pogostejša kot v normativni populaciji, spet drugi poročajo o tem, da je verjetnost za razvoj demence pri teh osebah približno enaka kot v normativni populaciji (15, 16, 29).

Severnoameriška raziskava Zigmána in sodelavcev ni našla razlik v stopnji prevalence demence med populacijo oseb z MDR in normativno populacijo, pri čemer pa je treba poudariti, da so vključili relativno majhen vzorec oseb (N = 126), ki je bil verjetno pristransko vzorčen, osredotočili pa so se le na pojavnost Alzheimerjeve demence. Obsežnejša novejša epidemiološka raziskava Strydoma in sodelavcev kaže, da je stopnja prevalence demence pri starejših odraslih

z DS dva- do trikrat višja kot v normativni populaciji (9).

Po podatkih Cooperja in Prasherja iz leta 1997 je prevalenca demence pri odraslih z MDR, vključno z osebami z DS, ocenjena na 15,6 % v starosti 65–74 let, 23,5 % v starosti 75–84 let, 70 % v starosti 85–94 let oz. 21,6 % pri osebah nad 65 let. Treba pa je poudariti, da je imelo le pet izmed 34 oseb DS (29). Podobno kažejo podatki novejših raziskav Strydoma in sodelavcev, v kateri so proučili prevalenco demence pri starejših z lažjo, zmerno in težko MDR, pri čemer so izključili osebe z DS. Pri 65. letu starosti je bila pojavnost demence 18,3 %. Ocena stopnje prevalence se ni razlikovala med osebami z različno stopnjo MDR (9). Patel in sodelavci ugotavljajo, da je prevalenca demence pri 96 odraslih z zmerno in težjo MDR, starih nad 50 let, 8,3 %. Vse tri raziskave so bile opravljene v Evropi.

Pri osebah z DS se demenca načeloma razvije pri nižji starosti. Prahser ugotavlja, da je med 30. in 39. letom starosti pogostnost demence 2 %, med 40. in 49. letom 9,4 %, med 50. in 59. letom 31,6 %, pri odraslih med 60. in 69. letom starosti pa 54,4 %, kar je enakovredno 22,2 % pri tistih, ki so stari več kot 40 let, in 37,7 % pri tistih nad 50. letom starosti (29). Podobne ugotovitve kažejo tudi rezultati drugih raziskav. V splošnem se raziskovalci strinjajo, da je vrh pojavnosti demence pri osebah z DS v zgodnjih 50. letih (6).

Vedenjske in psihične spremembe kot posledica demence pri osebah z motnjo v duševnem razvoju

Le malo raziskav je proučevalo vedenjske in psihične spremembe ob demenci pri odraslih z MDR. Tiste, ki so se osredotočile na omenjene spremembe, poročajo o večji meri razdražljivosti, agresivnosti in agitacije v primerjavi z osebami z MDR brez demence. Hkrati so ugotovili višjo pogostnost inkontinence, spremenjene vzorce spanja in pomanjkanje zanimanja (29).

Cooper je v eni izmed raziskav pri 27,6 % od 29 udeležencev z MDR in demenco ugotovila psihotične simptome, hkrati pa spremenjene vzorce spanja, pomanjkanje koncentracije, več skrbí in povečano agresivnost (29). V drugi raziskavi je primerjala tudi pojavnost neprilagojenega vedenja med osebami z MDR z demenco in brez nje. Ugotovila je, da je 17 od 22 simptomov neprilagojenega vedenja pogostejših pri osebah z MDR z demenco. Pri tem bi lahko izpostavili pomanjkanje energije, manj občutka za nevarnost, motnje spanja, agitacijo, inkontinenco, nesodelovalnost, težave pri obrokih, razdražljivost in agresivnost.

Demenca in osebe z Downovim sindromom

Downov sindrom je najpogostejša kromosomska motnja in najpogostejši vzrok MDR pri ljudeh. Pogostnost pojavljanja DS je približno 1/700 rojstev (30). DS je rezultat enega izmed treh različnih genotipov. Najpogostejše, tj. v 95 % primerov, gre za prosto trisomijo 21, pri kateri so prisotne tri popolne kopije 21. kromosoma. V manj kot 1 % primerov gre za mozaični DS. V tem primeru je le za nekatere celice značilna trisomija 21. kromosoma. Stopnja mozaičnosti variira od manj kot 1 % do več kot 99 %. Tretji tip je translokacijski DS, pri katerem so posebej kritična območja kromosoma 21 pritrjena na kromosome 14, 21 ali 22. Kritično območje pri DS predstavlja področje na koncu dolge ročice kromosoma 21. To območje naj bi bilo odgovorno za večino fenotipa DS. Trisomija znotraj tega področja naj bi bila povezana s številnimi nevropatološkimi in kliničnimi značilnostmi DS, čeprav raziskave na miših nakazujejo kompleksnejši odnos med genotipom in fenotipom (8).

Pri osebah z DS lahko govorimo o specifičnem vedenjskem fenotipu, pri čemer pa je zelo pomembno upoštevati kronološko starost. V odraslosti so spoznavni primanjkljaji po navadi prisotni na področju uče-

nja, spomina in jezika, specifično na področju besednega kratkoročnega spomina, eksplícitnega dolgoročnega spomina in morfosintakse, medtem ko so vidnoprstorski kratkoročni spomin, asociativno učenje in implicitni dolgoročni spomin relativno ohranjeni (31). S staranjem lahko tako kot v normativni populaciji pričakujemo določene spoznavne spremembe. Opazen je selektivni vzorec teh sprememb, ki se odraža v okvarah dolgoročnega spomina in vidnoprstorske konstrukcije (sposobnosti vizualiziranja predmeta kot skupka različnih delov ali konstruiranja replike predmeta), relativno sta ohranjena priklíc in jezik. Po 40. letu starosti je letna splošna stopnja spoznavnega upada pri osebah z DS približno 11 % (21). Za odrasle z DS je značilno, da izražajo manj neprilagojenega vedenja (npr. agresivnosti) kot osebe z MDR drugih etiologij (32). Značilna je tudi počasnost pri opravljanju vsakodnevnih nalog in pri obrokih, pri čemer ta počasnost ni povezana s težavami s ščitnico ali depresijo, ampak z obsesivno-kompulzivnimi vedenji, pri nekaterih pa tudi s tiki. Pri odraslih z DS je pogosta tudi depresija. Prevalenco le-te ocenjujejo na 6,1–11,4 %, kar je precej višja ocena kot pri drugih osebah z MDR. Depresivnost se odraža v umiku, pasivnosti, nespečnosti, psihomotoričnem nazadovanju ali znižanem apetitu (33). Najpogostejša duševna motnja, ki jo povezujejo z odraslimi z DS, pa je demenca.

Rezultati številnih raziskav kažejo, da se pri odraslih z DS demenca z večjo verjetnostjo razvije pri nižji starosti kot pri odraslih z MDR, katerih vzroki za motnjo niso posledica trisomije 21. kromosoma (16). Odrasli z DS naj bi namreč imeli genetsko predispozicijo za razvoj demence, povezano z genom za APP na 21. kromosomu (9). Razvoj demence pri osebah z DS se odraža z globalnimi nevropsihološkimi primanjkljaji, pri čemer so ohranjene osrednje govorne spretnosti. Raziskovalci ugotavljajo, da se prvi znaki (Alzheimerjeve) demen-

ce pri osebah z DS pogosto kažejo kot spremembe v vedenju in osebnosti in ne kot spoznavni upad. Tako je treba biti pozoren na znake, kot so socialni umik, apatija in čustvena nestabilnost (18). Pomemben znak razvijajoče se demence pri osebah z DS pa so tudi prvi epileptični napadi (34).

V eni izmed študij so 15 let spremljali 92 odraslih z DS, ki so živeli v bolnišnici, z namenom ugotavljanja spoznavnih sprememb in določanja starosti ob razvoju demence. Hkrati so proučili kliničnopatološke povezave pri demenci. vzdolžno so spremljali le tiste udeležence, ki ob začetku študije niso bili diagnosticirani kot dementni. Pri tistih, ki so že imeli diagnozo, so proučili le kliničnopatološke povezave. Ugotovili so, da se je pri 21 % odraslih z DS v 15 letih razvila demenca, v povprečju pri starosti 55,5 let. Pri starosti 60 let ali več je imela več kot polovica oseb diagnozo demenca. Amiloidne lehe in nevrofibrilarné pentlje veljajo za osnovne nevropatoške spremembe pri Alzheimerjevi bolezni. Na podlagi tipičnih sprememb v možganih je 88 % oseb z DS izpolnjevalo kriterije za diagnozo Alzheimerjeve demence. Ugotovili so visoko statistično pomembno povezanost med demenco in gostoto nevrofibrilarnih pentelj, vendar ne z gostoto amiloidnih leh. Prav tako niso ugotovili povezave med prisotnostjo nevrofibrilarnih pentelj in amiloidnih leh ali med prisotnostjo obojih v povezavi s stopnjo MDR (11).

Nastanek intracelularnih nevrofibrilarnih pentelj zaradi hiperfosforiliranega proteina Tau je povezan z razvojem demence tudi pri osebah z DS. Pri tem ima verjetno pomembno vlogo minibrain-kinaza, podobno kot pri družinskih zgodnjih oblikah Alzheimerjeve bolezni, vendar ne tudi pri drugih sporadičnih oblikah (35).

Gen za APP, iz katerega nastane amiloid β , se nahaja na 21. kromosomu. Hiperekspresija tega gena naj bi bila odgovorna za zgoden pojav možganske amiloidoze pri osebah z DS. V zgodnjem otroštvu (pri

otrocih z DS ali brez) je večina nevronov v korteksu in subkortikalnih strukturah pozitivna za amiloid β . Distribucija amiloida β , ki se vzpostavi v poznem otroštvu, pa je ohranjena tudi v obdobju odraslosti. Stabilna distribucija amiloida β znotrajcelično kaže, da je amiloid β v nevronih posameznikov z DS produkt normalnega metabolizma. Tako se zdi, da je zunajcelično nalaganje amiloida β v lehah, značilnih za Alzheimerjevo bolezen, odraz nekega drugega procesa (8).

Enkratna značilnost oseb z DS pa je nalaganje amiloida β v obliki nefibriliziranih, amorfnih leh, ki ima zanemarljive učinke na živčne celice in je brez pomembnih kliničnih posledic (12). Kopičenje se začne že pri osmem letu starosti, pri večjem številu odraslih z DS pa je opazno pred 35. letom (8).

Demenca pri osebah z DS, ki se običajno pojavi v 50. letih starosti sovпада s pojavom nevrofibrilarne degeneracije in fibriliziranih amiloidnih leh, povezanih z degeneracijo nevrofila (8).

Nekateri dejavniki tveganja za razvoj Alzheimerjeve bolezni pri osebah z Downovim sindromom

Dejavnik, ki so ga konsistentno povezovali z razvojem demence pri odraslih z DS, je starost. Tveganje za demenco pomembno naraste ob koncu 40. oz. v začetku 50. let, približno 20 let prej kot v normativni populaciji. Naslednji izmed dejavnikov, ki bi ga želela omeniti, je skupna genetska predispozicija za DS in demenco. Schupf in sodelavci so predpostavljali, da če obstaja skupna genetska predispozicija, potem je dokaz najmočnejši pri relativno mladih materah, ki imajo otroka z DS, saj lahko to odraža pospešen proces staranja; te ženske so biološko starejše kot kronološko. Rezultati so hipotezo podprli. Ugotovili so štirikraten porast v tveganju za razvoj demence pri materah, ki so rodile otroka z DS pred 35. letom starosti, v primerjavi z materami, ki so bile ob

rojstvu otroka z DS stare nad 35 let, in v primerjavi z materami otrok z MDR kot posledico drugih dejavnikov. Pri materah, ki so bile pri rojstvu otroka stare nad 35 let, tako ni bilo povečanega tveganja za razvoj demence. Prav tako ni bilo nobenih razlik v stopnji tveganja za razvoj demence med mlajšimi in starejšimi očeti otrok z DS ali otrok z MDR drugih etiologij. Zdi se, da je v ozadju tveganja za Alzheimerjevo bolezen ter rojstvo otroka z DS pri mladih mamah podoben mehanizem, ki morda nadzira nekatere vidike hitrosti staranja (8).

Naslednji dejavnik tveganja, ki ga avtorji omenjajo, je gen za apolipoprotein E (*APO-E*), ki je lociran na 19. kromosomu. Je eden izmed najpomembnejših genetskih dejavnikov tveganja za razvoj Alzheimerjeve bolezni v normativni populaciji. Gen *APO-E* se lahko pojavi v treh alelnih oblikah. *APO-E* $\epsilon 4$ je povezan z večjim nalaganjem amiloida β pri odraslih z DS in brez njega, s prisotnostjo tega alela pa se povečuje tudi verjetnost za razvoj Alzheimerjeve bolezni. Nasprotno je prisotnost alela *APO-E* $\epsilon 2$ povezana z znižanim tveganjem za razvoj demence pri osebah z DS (8).

Tako kot v normativni populaciji tudi pri DS predpostavljajo, da je t. i. spoznavna rezerva varovalni dejavnik v primeru demence. DS prizadene razvoj možganov na več načinov, med drugim gre za zmanjšano težo in velikost možganov, zmanjšan volumen čelnega režnja, zmanjšano razvejanje dendritov ter povišano apoptozo v obdobju fetusa (8). Normalno razvijajoči se možgani lahko tolerirajo izgubo manjšega števila nevronov, pri čemer so posledice v spoznavnih in funkcionalnih sposobnostih zanemarljive, dokler je posameznikova kapaciteta kompenziranja teh izgub, imenovana spoznavna rezerva, prevladujoča. Pri normativni populaciji so podprli teorijo spoznavne rezerve v odnosu s tveganjem za razvoj demence, pri čemer sta nizka stopnja pismenosti ter manjša udeležnost v učnem procesu povezani z zgodnejšo incidenco Alzhei-

merjeve bolezni. Ker je stopnja upada zadostna, da preseže spoznavno rezervo, v funkciji premorbidne inteligentnosti in izobrazbe, bi sklepali, da imajo osebe z DS, ki funkcionirajo na višjem nivoju, manjše tveganje za razvoj Alzheimerjeve bolezni v primerjavi z vrstniki, ki funkcionirajo slabše. Razlike v načrtu raziskave in izidih nekaj študij, ki so ugotovljale povezavo med spoznavno rezervo in Alzheimerjevo boleznijo pri odraslih z DS, onemogočajo izpeljavo zaključkov. Schupf in sodelavci so sicer pokazali, da IQ ni povezan s tveganjem za razvoj Alzheimerjeve bolezni ali s starostjo ob pojavu le-te (8). Te raziskave v kombinaciji s tistimi, ki kažejo, da je Alzheimerjeva bolezen enakovredno porazdeljena v populaciji oseb z različno stopnjo MDR, kažejo na to, da dejavniki v ozadju inteligentnosti niso neposredno povezani s tveganjem za razvoj Alzheimerjeve bolezni. Možno je tudi, da starejši s težjimi in težkimi MDR predstavljajo zelo zdrav segment med osebami, rojenimi v istem letu (preživel so le najbolj zdravi). Povezava med spoznavno rezervo in razvojem demence pri tej populaciji torej še vedno ni povsem raziskana.

Zigman in sodelavci so ugotovili tudi, da uporaba statinov pri osebah z DS z nivojem holesterola, večjim od 200 mg/dL, izniči povečano tveganje za razvoj demence. Nasprotno pa poskusi uporabe statina v klinični praksi pri drugih starejših z Alzheimerjevo boleznijo niso dali obetajočih rezultatov (8). Zaradi posebnosti v nevrobioloških značilnostih odraslih z DS se zdi, da je vpliv holesterola in hipolipemikov vredno nadalje proučevati.

Demenca ter spremljajoče vedenjske in psihične spremembe pri osebah z Downovim sindromom

Urv in sodelavci navajajo, da se nekateri psihiatrični simptomi lahko pojavijo pred opaznim upadom v izvajanju vsakodnevnih dejavnosti (36). Podobne rezultate navajajo Ball in sodelavci, ki so mnenja, da so za

Alzheimerjevo bolezen pri osebah z DS že v zgodnjem poteku bolezni značilne osebnostne in vedenjske spremembe s spremljajočimi motnjami izvršilnih funkcij, kar nakazuje na zgodnjo prizadetost čelnih režnjev pri tej skupini bolnikov (18).

Cooper in Prasher sta proučila vedenjske in psihične spremembe pri odraslih z DS in demenco ter jih primerjala s spremembami pri odraslih z MDR drugih etiologij in demenco. Ugotovila sta, da je agresivnost pogosta v obeh skupinah, vendar sta pomembno več agresivnega vedenja opazila pri osebah z MDR, katerih vzrok ni DS. Pri obeh skupinah so pogoste tudi motnje spanja in nesodelovalnost, vendar so pogostejše pri osebah z DS. Osebe z DS imajo tudi pogostejše slušne halucinacije. Treba pa je poudariti, da osebe z DS, ki nimajo demence, zelo redko izkusijo psihotične motnje (37). Temple in Konstantareas pa navajata, da imajo osebe z Alzheimerjevo boleznijo in DS redkeje halucinacije in blodnje ter se pogostejše vključujejo v fizične aktivnosti kot bolniki z Alzheimerjevo boleznijo brez DS (38).

Raziskave tako kažejo, da bodo vedenjske in psihične spremembe, ki so spremljajoči pojav demence, predstavljale izziv skrbnikom oseb z MDR ne glede na pojavnost določenih razlik med skupinami.

Možnosti zdravljenja demence pri osebah z Downovim sindromom

Glede na opisane podobnosti med Alzheimerjevo boleznijo in demenco pri osebah z DS se sama po sebi ponuja možnost zdravljenja z inhibitorji encima acetilholin esteraze (AChE) in memantinom, ki je antagonist glutamatnega receptorja za *N*-metil-D-aspartat (NMDA). Za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni uporabljamo tri inhibitorje AChE: donepezil, galantamin in rivastigmin. V dvojno slepi s placebom kontrolirani klinični raziskavi je donepezil izboljšal celotno funkcioniranje pri osebah z DS in hudim spoznavnim upadom (39). Podatkov o mo-

rebitni učinkovitosti galantamina in riva-stigmina ni.

V nasprotju z donepezilom memantini v 52-tedenski dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi ni pokazal statistično pomembnih razlik med skupinama na področju kognitivnih sposobnosti in funkcioniranja (40). V dvoletni raziskavi so se izkazali za neučinkovite tudi antioksidanti (α -tokoferol, askorbinska kislina in α -li-poična kislina) (41).

Kishnani in sodelavci pa so v dvojno slepi s placebom kontrolirani klinični raziskavi preizkusili učinkovitost donepezila pri osebah z DS, pri katerih demenca še ni nastopila. Medtem ko ni bilo statistično pomembne razlike med skupinama na lestvici SIB (angl. *Severe Impairment Battery*), pa je skupina z donepezilom dosegla boljši rezultat na eni izmed treh lestvic, ki so jih uporabili dodatno (angl. *Vineland Adaptive Behavior Scales*). Glede na rezultate *post hoc* analize avtorji menijo, da bi donepezil morda lahko koristil posameznim osebam z DS, tudi če še nimajo demence (42). Že pred tem Johnson in sodelavci v manjši raziskavi niso potrdili koristi uporabe donepezila pri osebah z DS brez demence. Nobene razlike ni bilo na podtestih kognitivnih funkcij (z izjemo jezika), vedenjskih sprememb in ocen skrbnikov (43).

Glede na objavljene rezultate lahko zaključimo, da je smiselna uporaba donepezila za zdravljenje demence pri osebah z DS.

ZAKLJUČEK

Obstaja vedno večje število raziskav, ki proučujejo staranje oseb z MDR, vendar pa so učinki starosti na duševno zdravje in duševne motnje pri osebah z MDR še vedno relativno neraziskani. Medtem ko lah-

ko zasledimo vedno večje število raziskav o povezanosti DS in demence, je raziskav o osebah z MDR kot posledicami drugih vzrokov relativno malo. Raziskave se sicer vse bolj osredotočajo na proučevanje dejavnikov, ki prispevajo k razvoju patoloških stanj, ter skušajo identificirati varovalne dejavnike, a še vedno ne dajejo možnosti zanesljivega sklepanja. Vse do sedaj objavljene raziskave so opravljene v tehnološko razvitih družbah, predvsem v Kanadi, Veliki Britaniji in ZDA. Ob pregledu znanstvene literature raziskav, ki bi bile narejene v Sloveniji, nisva našla. Za potrebe zagotavljanja kakovosti življenja bi bili dobrodošli prevodi ocenjevalnih pripomočkov tudi v slovenski jezik, hkrati pa informiranje strokovnjakov in svojcev, ki delajo z odraslimi s posebnimi potrebami, glede pojavnosti demence in možnosti zdravljenja ter zagotavljanja visoke kakovosti življenja za osebe z MDR.

Hkrati meniva, da se morajo raziskovalci osredotočiti ne le na patologijo, temveč tudi na proučevanje dejavnikov, ki prispevajo h kakovostnemu staranju oseb z MDR. Buys in sodelavci so izvedli raziskavo, ki predstavlja uspešen začetek vpogleda v želje in potrebe starostnikov z MDR. Namesto ocen klinikov in skrbnikov oseb z MDR so oceno svojih potreb in želja za prihodnost podali starejši z MDR sami. Poudarili so, da želijo več nadzora nad odločitvami o svojem življenju v prihodnosti, hkrati pa ceni-jo varnost, zanesljivo podporo in mentalno stimulacijo (44). Vsekakor bi se bilo treba osredotočiti tako na šibka kot na močna področja starejših z MDR. Na ta način jim lahko zagotovimo ustrezno podporo pri zadovoljevanju njihovih potreb in vključevanju v širšo družbo.

LITERATURA

1. Zveza Sožitje: Motnja v duševnem razvoju [internet]. Ljubljana: Zveza Sožitje – zveza društev za pomoč osebam z motnjami v duševnem razvoju Slovenije; [citirano 2012 May 15]. Dosegljivo na: http://www.zveza-sozitie.si/motnja-v-duševnem-razvoju-_mdr_.html
2. Smart J. Disability, society and the individual. Austin: Pro Ed; 2000.
3. AAIDD: FAQ on intellectual disability [internet]. Washington: American Association on Intellectual and Developmental Disabilities [citirano 2012 May 22]. Dosegljivo na: http://www.aamr.org/content_104.cfm
4. Svetovna zdravstvena organizacija. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 1995.
5. Penrose LS. The incidence of mongolism in the general population. *J Ment Sci.* 1949; 95 (400): 685–8.
6. RC PSYCH: Dementia and people with learning disabilities: guidance on the assessment, diagnosis, treatment and support of people with learning disabilities who develop dementia (CR155) [internet]. Leicester: British Psychological Society, Royal College of Psychiatrists; 2009 [citirano 2013 Sep 12]. Dosegljivo na: <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/cr155.pdf>
7. Torr J, Davis R. Ageing and mental health problems in people with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry.* 2007; 20 (2): 467–71.
8. Zigman WB, Devenny DA, Krinsky-McHale SJ, et al. Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Int Rev Res Ment Retard.* 2008; 36: 103–45.
9. Strydom A, Hassiotis A, King M, et al. The relationship of dementia prevalence in older adults with intellectual disability (ID) to age and severity of ID. *Psychol Med.* 2009; 39 (1): 13–21.
10. Strydom A, Livingston G, King M, et al. Prevalence of dementia in intellectual disability using different diagnostic criteria. *Br J Psychiatry.* 2007; 191: 150–7.
11. Margallo-Lana ML, Moore PB, Kay DWK, et al. Fifteen-year follow-up of 92 hospitalized adults with Down's syndrome: incidence of cognitive decline, its relationship to age and neuropathology. *J Intellect Disabil Res.* 2007; 51 (6): 463–77.
12. Strydom A, Hassiotis A. Diagnostic instruments for dementia in older people with intellectual disability in clinical practice. *Aging Mental Health.* 2003; 7 (6): 431–7.
13. Alzheimer Society: Down syndrome and Alzheimer's disease [internet]. Toronto: Alzheimer Society of Canada. [citirano 2013 Avgust 15]. Dosegljivo na: http://www.alzheimer.ca/č/media/Files/national/Other-dementias/research_Down_syndrome_2010_e.ashx
14. Nieuwenhuis-Mark RE. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *R es Dev Disabil.* 2009; 30 (5): 827–38.
15. Aylward EH, Burt DB, Thorpe LU, et al. Diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 1997; 41 (2): 152–64.
16. Hoekman J, Maaskant M. Comparison of instruments for the diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. *JIDD.* 2002; 27 (4): 296–309.
17. Strydom, A, Lee LA, Jokinen N, et al; IASSID Special Interest Research Group on Ageing and Intellectual Disabilities. Report on the state of science on dementia in people with intellectual disabilities [internet]. IASSID Special Interest Research Group on Ageing and Intellectual Disabilities; 2009 [citirano 2013 Sep 10]. Dosegljivo na: <http://www.opadd.on.ca/News/documents/dementialIASSID.report.pdf>
18. Ball SL, Holland AJ, Hon J, et al. Personality and behaviour changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: findings from a prospective population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006; 21 (7): 661–73.
19. Hanney ML, Tyrer SP, Moore PB. Overview of the neuropsychological assessment of dementia in intellectual disability. In: Prasher VP, eds. Neuropsychological assessments of dementia in Down syndrome and intellectual disabilities. London: Springer; 2009. p. 1–18.
20. Evenhuis HM. Further evaluation of the Dementia questionnaire for persons with mental retardation (DMR). *J Intellect Disabil Res.* 1996; 40 (4): 369–73.
21. O'Caioimh R, Clune Y, Molloy WD. Screening for Alzheimer's disease in Down's syndrome. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2013; 57.
22. Deb S, Braganza J. Comparison of rating scales for the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1999; 43 (5): 400–7.
23. Li RSY. Validation of the Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities-Chinese Version (DSQIID-CV). In: Asia-Pacific 3rd Regional Conference (IASSIDD); 2013 Aug 22–24; Tokio, Japonska.

24. Kalsy S, McQuillan S, Oliver C, et al. Manual for the »Assessment for Adults with Developmental Disabilities« questionnaire [internet]. Birmingham: University of Birmingham; 2002 [citirano 2013 Sep 13]. Dosegljivo na: http://www.rtcadd.org/TA/Dementia_Care/Resources/Assessment/assets/AADSMannual.pdf
25. Prasher V, Farooq A, Holder A. The Adaptive Behaviour Dementia Questionnaire (ABDQ): screening questionnaire for dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2004; 25 (4): 385–97.
26. Albert M, Cohen C. The Test for Severe Impairment: an instrument for the assessment of patients with severe cognitive dysfunction. *J Am Geriatr Soc.* 1992; 40 (5): 449–53.
27. Holland T, Huppert FA, Treppner P, et al. CAMDEX-DS: The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
28. Ball SL, Holland AJ, Huppert FA, et al. The modified CAMDEX informant interview is a valid and reliable tool for use in the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2004; (6): 611–20.
29. Cooper SA, Prasher VP. Maladaptive behaviours and symptoms of dementia in adults with Down's syndrome compared with adults with intellectual disability of other aetiologies. *J Intellect Disabil Res.* 1998; 42 (4): 293–300.
30. Moncaster JA, Pineda R, Moir RD. Alzheimer's disease amyloid-beta links lens and brain pathology in Down syndrome. *PLoS One.* 2010; 5 (5): e10659.
31. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (6): 623–33.
32. Collacott RA, Cooper SA, Branford D, et al. Behaviour phenotype for Down's syndrome. *Br J Psychiatry.* 1998; 172: 85–9.
33. Dykens EM. Psychiatric and behavioral disorders in persons with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007; 13 (3): 272–8.
34. Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, et al. Down syndrome and dementia: seizures and cognitive decline. *J Alzheimers Dis.* 2012; 29 (1): 177–85.
35. Wegiel J, Dowjat K, Kaczmarek W, et al. The role of overexpressed DYRK1A protein in the early onset of neurofibrillary degeneration in Down syndrome. *Acta Neuropathol.* 2008; 116 (4): 391–407.
36. Urv TK, Zigman WB, Silverman W. Psychiatric symptoms in adults with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2010; 115 (4): 265–76.
37. Cooper SA, Smiley E, Morrison J, et al. Mental health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *Br J Psychiatry.* 2007; 190: 27–35.
38. Temple V, Konstantareas MM. A comparison of the behavioural and emotional characteristics of Alzheimer's dementia in individuals with and without Down syndrome. *Can J Aging.* 2005; 24 (2): 179–89.
39. Kondoh T, Kanno A, Itoh H, et al. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Psychiatry Med.* 2011; 41 (1): 71–89.
40. Hanney M, Prasher V, Williams N, et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 379 (9815): 528–36.
41. Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, et al. Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A (8): 1939–48.
42. Kishnani PS, Sommer BR, Handen BL, et al. The efficacy, safety, and tolerability of donepezil for the treatment of young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A (8): 1641–54.
43. Johnson N, Fahey C, Chicoine B, et al. Effects of donepezil on cognitive functioning in Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2003; 108 (6): 367–72.
43. Buys L, Boulton-Lewis G, Tedman-Jones J, et al. Issues of active ageing: perceptions of older people with lifelong intellectual disability. *Australas J Ageing.* 2008; 27 (2): 67–71.