

Demensia : Patofisiologi, Faktor Resiko dan Peran Inflamasi dalam Perkembangan Penyakit

Erick Sidarta^{1*}, Triyana Sari², Sari Mariyati Dewi Nataprawira³

¹⁻² Departemen Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia

³ Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia

Email : ^{1*}ericksi@fk.untar.ac.id, ²triyanas@fk.untar.ac.id, ³sarid@fk.untar.ac.id

Korespondensi penulis : ericksi@fk.untar.ac.id

Abstract: Dementia is a complex neurodegenerative syndrome characterized by cognitive decline, including memory impairment, difficulty in thinking, and social interaction, which can affect daily activities. This condition is often caused by other diseases, including Alzheimer's disease, vascular dementia, Lewy body dementia, and frontotemporal dementia, each with unique pathological mechanisms. Alzheimer's disease, the leading cause of dementia, involves the accumulation of beta-amyloid plaques and tau tangles that disrupt neuronal function and trigger chronic inflammation. Vascular dementia results from impaired blood flow to the brain, while Lewy body dementia is associated with the misfolding of alpha-synuclein protein. Meanwhile, frontotemporal dementia is linked to the accumulation of tau or TDP-43 proteins, causing degeneration of the frontal and temporal lobes. Aging is the primary risk factor for dementia through the process of inflammaging, a low-grade chronic inflammation caused by persistent activation of the immune system. Inflammaging accelerates neurodegeneration by increasing oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and the accumulation of pathological proteins. Additionally, neuroinflammation plays a crucial role by over activating microglia, which exacerbates neuronal damage. The combination of inflammation as both a trigger and a consequence create a pathological cycle that accelerates the progression of dementia. Preventive strategies include managing modifiable risk factors such as hypertension, diabetes, obesity, and adopting a healthy lifestyle, alongside developing therapies targeting inflammaging and neuroinflammation. A deeper understanding of these pathophysiological and inflammatory mechanisms is essential to support the development of multidisciplinary interventions to reduce the global burden of dementia.

Keywords: dementia, aging, inflammation, age

Abstrak: Demensia adalah sindrom neurodegeneratif kompleks yang ditandai dengan penurunan kognitif seperti gangguan memori, kemampuan berpikir, dan interaksi sosial, hingga memengaruhi aktivitas sehari-hari. Kondisi ini sering kali disebabkan oleh penyakit lain, termasuk penyakit Alzheimer, demensia vaskular, demensia *Lewy body*, dan demensia frontotemporal, yang masing-masing memiliki mekanisme patologis yang unik. Penyakit Alzheimer, penyebab utama demensia, melibatkan akumulasi plak beta-amiloid dan *tau tangles* yang merusak fungsi neuron dan memicu peradangan kronis. Demensia vaskular disebabkan oleh gangguan aliran darah ke otak, sedangkan demensia *Lewy body* terkait dengan *misfolding* protein alfa-sinuklein. Sementara itu, demensia frontotemporal terkait dengan akumulasi protein tau atau TDP-43 yang menyebabkan degenerasi lobus frontal dan temporal. Penuaan adalah faktor risiko utama demensia melalui proses *inflammaging*, yaitu peradangan kronis tingkat rendah akibat aktivasi sistem imun yang terus-menerus. *Inflammaging* mempercepat degenerasi saraf dengan meningkatkan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan akumulasi protein patologis. Selain itu, neuroinflamasi berperan penting dengan mengaktifkan mikroglia secara berlebihan, sehingga memperburuk kerusakan neuron. Kombinasi dari inflamasi sebagai pemicu dan akibat ini menciptakan siklus patologis yang mempercepat progresi demensia. Strategi pencegahan mencakup pengelolaan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, seperti hipertensi, diabetes, obesitas, dan pola hidup sehat, serta pengembangan terapi yang menargetkan *inflammaging* dan neuroinflamasi. Pemahaman mendalam tentang mekanisme patofisiologi dan inflamasi ini penting untuk mendukung pengembangan intervensi multidisiplin yang dapat mengurangi beban demensia secara global.

Kata kunci: demensia, penuaan, inflamasi, usia

1. PENDAHULUAN

Demensia merupakan salah satu tantangan kesehatan masyarakat global dengan prevalensi yang semakin meningkat dengan dampak yang luas bagi penderitanya, keluarga, dan sistem kesehatan. Demensia sebagai sindrom neurodegeneratif ditandai dengan penurunan fungsi kognitif dan menghambat aktivitas sehari-hari dan menurunkan kualitas hidup penderitanya. Kondisi ini tidak berdiri sendiri sebagai satu penyakit, melainkan mencerminkan gejala dari beberapa penyakit mendasar, seperti Alzheimer, gangguan vaskular, dan neurodegenerasi lainnya. Dengan bertambahnya usia populasi dunia, angka prevalensi demensia diproyeksikan akan meningkat tajam hingga tiga kali lipat pada tahun 2050.(Field, 2024) Di Indonesia, demensia telah menjadi perhatian khusus dalam kesehatan masyarakat. Namun, rendahnya kesadaran masyarakat dan terbatasnya akses ke fasilitas kesehatan khusus menyebabkan sebagian besar kasus tidak terdiagnosis secara pasti. Hal ini akan memperburuk kesenjangan dalam penanganan demensia.(Farina et al., 2023) Artikel ini bertujuan memberikan informasi terkini tentang demensia di Indonesia, termasuk faktor risiko dan mekanisme patofisiologi. Dengan pemahaman yang lebih baik, diharapkan artikel ini dapat mendukung pengembangan strategi kesehatan yang lebih efektif dalam diagnosis, pencegahan dan pengelolaan demensia secara holistik.

2. HASIL PEMBAHASAN

Demensia

Demensia merupakan kondisi neurodegeneratif kompleks yang dikarakterisasi oleh penurunan fungsi kognitif termasuk fungsi memori, kemampuan berpikir, dan kemampuan interaksi sosial. Pada kondisi yang lebih parah penderita demensia bahkan kehilangan kemampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Dari gejala tersebut, demensia bukanlah sebuah penyakit spesifik, melainkan sebuah sindrom dari berbagai kondisi yang mempengaruhi fungsi dan kerja otak penderitanya. Dampak dari demensia tidak hanya pada penderita saja, hal ini ditunjukkan dengan adanya beban emosional dan ekonomi dari keluarga yang merawat penderita demensia. Secara global, diperkirakan lebih dari 55 juta orang hidup dengan demensia, dan angka ini diproyeksikan akan meningkat menjadi tiga kalinya pada tahun 2050 mengingat semakin meningkatkan pertambahan usia dari populasi global.(Field, 2024) Di Indonesia, demensia menjadi masalah kesehatan negara dan memiliki pengaruh yang signifikan. Penderita terus meningkat secara signifikan terutama pada populasi lanjut usia dengan data tahun 2023 melaporkan prevalensi demensia sebesar 27.9% (setara dengan 4.2 juta orang) pada individu berusia lebih dari 65 tahun. Akan tetapi perlu diingat juga bahwa selain

prevalensi demensia meningkat, hanya sebagian kecil kasus yang terdeteksi sebagai demensia secara formal. Hal ini mengingat rendahnya kesadaran masyarakat dan keterbatasan akses ke layanan kesehatan khusus. Tingginya angka penderita demensia mencerminkan sebuah kesenjangan besar dalam diagnosis demensia dan kebutuhan suatu strategi kesehatan yang lebih baik dalam mengatasi demensia di Indonesia. (Farina et al., 2023)

Penyebab demensia

Demensia sering muncul sebagai gejala dari penyakit lain seperti penyakit Alzheimer, penyakit vascular atau gangguan neurogeneratif. Hal ini mempersulit tatalaksananya mengingat sangat bervariasi etiologi dari demensia.

Penyakit Alzheimer

Penyakit Alzheimer adalah penyebab demensia yang paling umum, mencakup 60–80% kasus. Sekalipun penyebab dari penyakit Alzheimer tidak diketahui dengan pasti, dua penanda biologis menjadi pemain penting dalam penyakit ini, yaitu: plak beta-amiloid dan *tau tangles*. Kedua faktor tersebut dapat mengganggu komunikasi neuronal dan menyebabkan kematian sel di otak. (Ashrafian et al., 2021)

Dalam kondisi normal, beta-amiloid adalah fragmen protein yang berasal dari protein prekursor amiloid (APP). APP terlibat dalam pertumbuhan saraf, perbaikan, dan plastisitas sinaptik. Beta-amiloid biasanya dipecah oleh enzim alfa dan gamma *secretase* dan dikeluarkan dari otak. Namun, pada penyakit Alzheimer, beta-amiloid tidak dapat dibersihkan dengan baik, sehingga menumpuk dan beragregasi menjadi plak yang tidak larut di ruang ekstraseluler otak. Plak ini mengganggu komunikasi neuronal, memicu stres oksidatif, dan mengaktifkan mikroglia, yang menyebabkan peradangan kronis. (Sehar et al., 2022)

Tau adalah protein yang terkait dengan sitoskeleton dengan fungsi untuk menstabilkan mikrotubulus. Protein ini penting untuk menjaga bentuk dan fleksibilitas dari neuron, transportasi intraseluler seperti nutrisi, organel, neurotransmitter dan molekul pensinyalan. Pada penyakit Alzheimer, protein tau mengalami perubahan akibat hiperfosforilasi. Proses tersebut mengakibatkan protein tau terlepas dari mikrotubulus dan beragregasi menjadi *neurofibrillary tangles (NFTs)*. *Tau tangles* ini mengganggu transportasi intraseluler nutrisi dan organel dan pada akhirnya akan mengarah pada disfungsi dan kematian neuron. Kombinasi plak beta-amiloid dan *Tau tangles* menciptakan kondisi yang mempercepat penurunan kognitif. (Boutajangout & Wisniewski, 2014)

Demensia Vaskular

Demensia vaskular disebabkan oleh aliran darah ke otak yang berkurang, sering kali disebabkan oleh stroke, serangan iskemik sementara (*transient ischemic attacks-TIA*), atau penyakit pembuluh darah kecil kronis. Kondisi ini menyebabkan gangguan kognitif akibat kematian neuron yang diinduksi iskemia dan kerusakan materi putih. Berdasarkan ketiga hal tersebut diatas, mekanisme demensia dapat disebabkan oleh: kerusakan iskemik, yaitu penyumbatan di pembuluh darah yang mengakibatkan kekurangan pasokan oksigen dan glukosa sehingga mengakibatkan kematian neuron; kerusakan pada pembuluh darah kecil menyebabkan mikroinfark dan lesi materi putih, yang mengganggu konektivitas neuronal; kerusakan vaskular yang melemahkan *blood brain barrier* (BBB) dan berlanjut pada masuknya sel-sel pencetus inflamasi dan zat toksik masuk ke otak sehingga memperburuk neuroinflamasi. (Zlokovic et al., 2020)

Mekanisme ini secara kolektif mengganggu memori, perhatian, dan kemampuan mengeksekusi tindakan, dan menjadi ciri khas demensia vaskular. Perkembangan demensia vaskular terjadi secara bertahap dan diawali dengan kemampuan kognitif menurun setelah penyakit vascular seperti stroke. Pencegahan risiko demensia vaskular dapat dilakukan dengan mengelola hipertensi, diabetes, dan kadar kolesterol (Gorelick et al., 2016; Kalaria et al., 2016)

Demensia Campuran

Demensia campuran mengacu pada demensia yang diakibatkan oleh dua atau lebih jenis demensia secara bersamaan. Kombinasi yang paling umum adalah demensia akibat penyakit Alzheimer dan demensia vaskular. Dalam demensia campuran, Kombinasi dari plak beta-amiloid, *tau* tangles, dan patologi dari demensia vaskular menyebabkan penurunan kognitif yang lebih parah dibandingkan demensia yang disebabkan oleh salah satu kondisi saja. Masalah vaskular memperburuk patologi Alzheimer dengan meningkatkan deposisi beta-amiloid dan menginduksi inflamasi, sementara neurodegenerasi terkait Alzheimer dapat memperburuk kesehatan vaskular. Demensia campuran sering kali menyulitkan diagnosis dan pengobatan, membutuhkan pendekatan multidisiplin untuk menangani patologi yang kompleks. (De Reuck, 2020)

Demensia Lewy Body dan Penyakit Parkinson

Demensia Lewy body dan penyakit Parkinson adalah demensia yang disebabkan oleh akumulasi abnormal protein alfa-sinuklein menjadi *Lewy body* dalam neuron. Alfa-sinuklein adalah protein presinaptik neuron yang terlibat dalam pengaturan vesikel sinaptik dan

pelepasan neurotransmitter. Dalam kondisi normal, protein ini berperan dalam mempertahankan fungsi sinaptik. Namun, pada *Lewy body dementia* dan penyakit Parkinson, protein alfa-sinuklein mengalami kesalahan dalam pelipatan dan beragregasi menjadi fibril yang tidak larut, membentuk *Lewy body*. Agregat ini mengganggu fungsi sinaptik, merusak aktivitas mitokondria, dan mengaktifkan mikroglia, yang menyebabkan neuroinflamasi dan kematian neuron. (Koss et al., 2022) Pada demensia *Lewy body* terjadi akumulasi *Lewy body* di area kortikal pada otak yang berkontribusi pada gangguan memori, perhatian, dan fungsi eksekutif. Sementara pada penyakit Parkinson yang disebabkan oleh *Lewy body*, akumulasi protein tersebut terjadi pada daerah subkortikal sehingga mengakibatkan gejala motorik seperti bradikinesia, kekakuan, dan tremor saat istirahat. Seiring waktu, banyak individu dengan Parkinson juga mengalami gangguan kognitif yang menyerupai demensia *Lewy body* (Peña-Bautista et al., 2023).

Demensia Frontotemporal

Demensia frontotemporal (*Frontotemporal Dementia* - FTD) adalah gangguan neurodegeneratif yang ditandai dengan degenerasi lobus frontal dan temporal. Penyakit ini umumnya diasosiasikan dengan akumulasi protein patologis seperti tau atau TDP-43. Protein tau, yang berfungsi untuk menjaga stabilitas neuron, mengalami hiperfosforilasi pada FTD, yang menyebabkan agregasi dan disfungsi neuron. Beberapa penelitian telah menunjukkan pola unik dari akumulasi tau, salah satu yang telah dilaporkan adalah varian seperti mutasi MAPT menunjukkan pola deposisi spesifik. (Levy et al., 2022) Selain itu, patologi protein tau pada FTD memiliki hubungan dengan disregulasi metabolisme RNA yang menekankan perannya dalam toksisitas seluler (Koren et al., 2020) Hartnell et al. juga melaporkan patologi tau memiliki hubungan dengan proses neuroinflamasi yang dipelopori oleh sel glial. (Hartnell et al., 2021) Mekanisme patofisiologi ini menunjukkan variasi dan heterogenitas FTD yang menunjukkan kemungkinan variasi tinggi dalam proses pengobatannya.

Faktor Risiko Demensia dan Peran Usia

Faktor risiko demensia melibatkan kombinasi antara faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor yang dapat dimodifikasi meliputi aktivitas fisik yang rendah, obesitas pada usia paruh baya, hipertensi, merokok, depresi, tingkat pendidikan yang rendah, dan diabetes. Studi menunjukkan bahwa sekitar 40% kasus demensia dapat dicegah atau ditunda melalui perubahan gaya hidup yang menangani faktor-faktor risiko ini. (Hennessee et al., 2023) Kondisi kardiovaskular seperti aterosklerosis dan stroke memainkan peran

penting, dengan keduanya memiliki hubungan erat dengan risiko demensia. (Nordestgaard et al., 2022) Faktor lainnya termasuk isolasi sosial, kehilangan pendengaran, dan paparan lingkungan seperti polusi udara. (Cabrera et al., 2021) Predisposisi genetik, seperti membawa alel APOE-ε4, juga meningkatkan risiko demensia, terutama jika dikombinasikan dengan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. (Juul Rasmussen et al., 2020) Di antara semua faktor, usia adalah faktor risiko yang paling signifikan, dengan insiden demensia berlipat ganda setiap lima tahun setelah usia 65 tahun. Onset berbagai jenis demensia berbeda-beda, bergantung pada kondisi spesifik. Penyakit Alzheimer biasanya dimulai setelah usia 65 tahun, meskipun beberapa kasus familial dapat dimulai sebelum usia 60 tahun. Demensia vaskular lebih bervariasi, sering terjadi setelah stroke atau kondisi vaskular kronis di usia paruh baya hingga lanjut usia. Demensia *Lewy body* cenderung terjadi pada individu berusia 50–85 tahun, dengan gejala awal berupa halusinasi visual dan gangguan motorik mirip Parkinson. Sementara itu, demensia frontotemporal sering kali muncul lebih awal dibandingkan jenis lainnya, biasanya antara usia 40 hingga 65 tahun, dan lebih sering menyerang populasi usia kerja. (Rascovsky et al., 2011)

Biomekanisme Penuaan dalam Demensia dan Peran *Inflammaging*

Penuaan adalah faktor risiko utama untuk demensia dan dikaitkan dengan perubahan biologis kompleks yang memengaruhi sistem saraf pusat. Salah satu mekanisme kunci adalah *inflammaging*, yaitu peradangan kronis tingkat rendah yang terjadi seiring bertambahnya usia. *Inflammaging* dipicu oleh stimulasi kronis dari sistem imun oleh sinyal-sinyal bahaya, baik dari luar (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) maupun dalam tubuh (damage-associated molecular patterns, DAMPs). Sinyal-sinyal ini mampu menginduksi reseptor system imun seperti Toll-like receptors (TLR) dan inflammasom NLRP3, yang mengaktifkan jalur pensinyalan seperti NF-κB dan meningkatkan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan TNF-α. (Artemyeva & Gankovskaya, 2020)

Dalam konteks demensia, *inflammaging* mempercepat degenerasi saraf melalui mekanisme seperti disfungsi mitokondria, stres oksidatif, dan akumulasi protein patologis seperti beta-amiloid dan tau. *Inflammaging* juga memperburuk kondisi neurodegeneratif, termasuk penyakit Alzheimer, dengan mengganggu pembersihan protein melalui jalur glial dan meningkatkan aktivitas mikroglia yang berlebihan. (Kosyрева et al., 2022) Heston *et al.* menunjukkan bahwa inflamasi pada otak yang dipicu oleh *inflammaging* dapat dikaitkan dengan dysbiosis mikrobiota usus. Dysbiosis mikrobiota usus tersebut dapat menghasilkan inflamasi yang memperburuk kondisi neurodegeneratif. (Heston et al., 2023)

Selain *inflammaging*, neuroinflamasi memainkan peran penting dalam patogenesis demensia. Neuroinflamasi terjadi ketika mikroglia, sel imun bawaan di otak, menjadi aktif secara berlebihan akibat akumulasi protein patologis seperti beta-amiloid dan tau. Aktivasi ini menghasilkan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang memperburuk kerusakan neuron dan disfungsi sinaptik. Neuroinflamasi juga memperkuat siklus patologis dengan meningkatkan akumulasi protein *misfolding* dan stres oksidatif. Pendekatan terapi yang menargetkan neuroinflamasi, seperti penggunaan inhibitor inflammasom dan modulator mikroglia, merupakan target lebih lanjut untuk memperlambat progresi demensia. (Heneka et al., 2024)

Perlu ditekankan juga bahwa inflamasi memiliki peran dua arah dalam demensia, yaitu sebagai pencetus dan akibat dari proses patologis. Sebagai pencetus, *inflammaging* menciptakan lingkungan pro-inflamasi di otak yang merusak neuron dan memicu stres oksidatif. Sebagai akibat, akumulasi protein patologis seperti beta-amiloid dan tau meningkatkan respons inflamasi yang memperburuk kerusakan neuron. Siklus berulang ini menyoroti peran penting inflamasi dalam patogenesis demensia. Pendekatan terapi lebih lanjut perlu dikembangkan dan diteliti lebih lanjut untuk menargetkan *inflammaging* termasuk pengembangan senolitik, modulasi inflammasom, dan agen anti-inflamasi untuk mengurangi dampak peradangan kronis pada penuaan otak. (Andronie-Cioara et al., 2023)

3. KESIMPULAN

Demensia adalah kondisi kompleks yang tidak hanya memengaruhi individu tetapi juga memberikan dampak luas pada keluarga dan masyarakat. Sebagai sindrom yang disebabkan oleh berbagai penyakit mendasar seperti Alzheimer, demensia vaskular, demensia *Lewy body*, dan demensia frontotemporal, setiap jenis demensia memiliki mekanisme patofisiologi yang unik. Penuaan, melalui proses *inflammaging* dan neuroinflamasi, menjadi faktor risiko utama yang mempercepat degenerasi saraf dan memperburuk progresi penyakit. Selain itu, faktor risiko yang dapat dimodifikasi, seperti hipertensi, diabetes, obesitas, dan gaya hidup yang tidak sehat, memberikan peluang untuk intervensi preventif. Di Indonesia, prevalensi demensia yang tinggi, terutama pada populasi lansia, mencerminkan perlunya strategi kesehatan yang lebih baik untuk meningkatkan deteksi dini, kesadaran masyarakat, dan tata laksana multidisiplin. Dengan memahami mekanisme penyakit, faktor risiko, dan peran inflamasi, diharapkan pendekatan terapi yang inovatif dan berbasis bukti dapat dikembangkan untuk mengurangi beban demensia secara efektif.

REFERENSI

- Andronie-Cioara, F. L., Ardelean, A. I., Nistor-Cseppento, C. D., Jurcau, A., Jurcau, M. C., Pascalau, N., & Marcu, F. (2023). Molecular Mechanisms of Neuroinflammation in Aging and Alzheimer's Disease Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/IJMS24031869>
- Artemyeva, O. V., & Gankovskaya, L. V. (2020). Inflammaging as the basis of age-associated diseases. *Medical Immunology (Russia)*, 22(3), 419–432. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IAT-1938>
- Ashrafian, H., Zadeh, E. H., & Khan, R. H. (2021). Review on Alzheimer's disease: Inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 167, 382–394. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2020.11.192>
- Boutajangout, A., & Wisniewski, T. (2014). Tau-Based Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease - A Mini-Review. *Gerontology*, 60(5), 381–385. <https://doi.org/10.1159/000358875>
- Cabrera, C., Vicens, P., & Torrente, M. (2021). Modifiable Risk Factors for Dementia: The Role of Gut Microbiota. *Current Alzheimer Research*, 18(13), 993–1009. <https://doi.org/10.2174/1567205018666211215152411>
- De Reuck, J. (2020). Mixed dementia: a neuropathological overview. *Diagnosis and Management in Dementia: The Neuroscience of Dementia*, Volume 1, 3–15. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815854-8.00001-X>
- Farina, N., Jacobs, R., Turana, Y., Fitri, I., Schneider, M., Theresia, I., Docrat, S., Sani, T. P., Augustina, L., Albanese, E., Comas-Herrera, A., Toit, P. Du, Ferri, C. P., Govia, I., Ibridris, A., Knapp, M., & Banerjee Background, S. (2023). Comprehensive measurement of the prevalence of dementia in low- and middle-income countries: STRiDE methodology and its application in Indonesia and South Africa. *BJPsych Open*, 9(4), e102. <https://doi.org/10.1192/BJO.2023.76>
- Field, T. (2024). Dementia Disorders: A Narrative Review. *Journal of Clinical Psychology and Neurology Citation: Tiffany Field*, 2(1), 1–7. <https://doi.org/10.61440/JCPN.2024.v2.11>
- Gorelick, P. B., Counts, S. E., & Nyenhuis, D. (2016). Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1862(5), 860–868. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2015.12.015>
- Hartnell, I. J., Blum, D., Nicoll, J. A. R., Dorothee, G., & Boche, D. (2021). Glial cells and adaptive immunity in frontotemporal dementia with tau pathology. *Brain : A Journal of Neurology*, 144(3), 724–745. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWAA457>
- Heneka, M. T., van der Flier, W. M., Jessen, F., Hoozemanns, J., Thal, D. R., Boche, D., Brosseron, F., Teunissen, C., Zetterberg, H., Jacobs, A. H., Edison, P., Ramirez, A., Cruchaga, C., Lambert, J.-C., Laza, A. R., Sanchez-Mut, J. V., Fischer, A., Castro-Gomez, S., Stein, T. D., ... Riechers, S.-P. (2024). Neuroinflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Immunology* 2024, 1–32. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01104-7>

- Hennessee, J. P., Katen, C. D., Monier, S. A., & Park, D. C. (2023). Dementia Risk Factors Predict Individual Differences in Cognitive Function. *Alzheimer's & Dementia*, 19(S22), e077346. <https://doi.org/10.1002/ALZ.077346>
- Heston, M. B., Hanslik, K. L., Zarbock, K. R., Harding, S. J., Davenport-Sis, N. J., Kerby, R. L., Chin, N., Sun, Y., Hoeft, A., Deming, Y., Vogt, N. M., Betthausen, T. J., Johnson, S. C., Asthana, S., Kollmorgen, G., Suridjan, I., Wild, N., Zetterberg, H., Blennow, K., ... Ulland, T. K. (2023). Gut inflammation associated with age and Alzheimer's disease pathology: a human cohort study. *Scientific Reports* 2023 13:1, 13(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45929-z>
- Juul Rasmussen, I., Rasmussen, K. L., Nordestgaard, B. G., Tybjaerg-Hansen, A., & Frikke-Schmidt, R. (2020). Impact of cardiovascular risk factors and genetics on 10-year absolute risk of dementia: risk charts for targeted prevention. *European Heart Journal*, 41(41), 4024–4033. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAA695>
- Kalaria, R. N., Akinyemi, R., & Ihara, M. (2016). Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1862(5), 915–925. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.015>
- Koren, S., Galvis-Escobar, S., & Abisambra, J. F. (2020). Tau-mediated dysregulation of RNA: Evidence for a common molecular mechanism of toxicity in frontotemporal dementia and other tauopathies. *Neurobiology of Disease*, 141. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2020.104939>
- Koss, D. J., Erskine, D., Porter, A., Palmoski, P., Menon, H., Todd, O. G. J., Leite, M., Attems, J., & Outeiro, T. F. (2022). Nuclear alpha-synuclein is present in the human brain and is modified in dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathologica Communications*, 10(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/S40478-022-01403-X/FIGURES/4>
- Kosyрева, A. M., Sentyabreva, A. V., Tsvetkov, I. S., & Makarova, O. V. (2022). Alzheimer's Disease and Inflammaging. *Brain Sciences*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/BRAINS112091237>
- Levy, J. P., Bezgin, G., Savard, M., Pascoal, T. A., Finger, E., Laforce, R., Sonnen, J. A., Soucy, J. P., Gauthier, S., Rosa-Neto, P., & Ducharme, S. (2022). 18F-MK-6240 tau-PET in genetic frontotemporal dementia. *Brain : A Journal of Neurology*, 145(5), 1763–1772. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWAB392>
- Nordestgaard, L. T., Christoffersen, M., & Frikke-Schmidt, R. (2022). Shared Risk Factors between Dementia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17). <https://doi.org/10.3390/IJMS23179777>
- Peña-Bautista, C., Kumar, R., Baquero, M., Johansson, J., Cháfer-Pericás, C., Abelein, A., & Ferreira, D. (2023). Misfolded alpha-synuclein detection by RT-QuIC in dementia with lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2023.1193458>
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., Van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G. P., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini,

- M. L., Rosen, H., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2456. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWR179>
- Sehar, U., Rawat, P., Reddy, A. P., Kopel, J., & Reddy, P. H. (2022). Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21). <https://doi.org/10.3390/IJMS232112924>
- Zlokovic, B. V., Gottesman, R. F., Bernstein, K. E., Seshadri, S., McKee, A., Snyder, H., Greenberg, S. M., Yaffe, K., Schaffer, C. B., Yuan, C., Hughes, T. M., Daemen, M. J., Williamson, J. D., González, H. M., Schneider, J., Wellington, C. L., Katusic, Z. S., Stoeckel, L., Koenig, J. I., ... Chen, J. (2020). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): A report from the 2018 National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 16(12), 1714–1733. <https://doi.org/10.1002/ALZ.12157>