

失智症診斷與用藥： 從臨床評估到疾病修飾治療的新時代

傅中玲

臺北榮民總醫院 神經內科、國立陽明交通大學 醫學系

前言：失智症診療邁入精準醫療時代

隨著全球人口快速高齡化，失智症已成為當前最重要的神經退化性疾病之一。其中，阿茲海默症（Alzheimer's Disease, AD）約占所有失智症病例的六至七成 [1]。過去十年間，失智症診療模式已出現重大轉變：在診斷層面，臨床已由單純依賴症候群判斷，逐步發展為結合生物標記的病因導向診斷；在治療層面，亦從僅能緩解症狀的策略，進入可望延緩病程的「疾病修飾療法」（Disease-modifying Therapy, DMT）時代 [2]。

依據近年阿茲海默症協會所提出的 DETeCD-ADRD 臨床實踐指引，現代失智症診斷強調結構化與分層式的評估流程，並以病人為中心整合臨床病史、照顧者觀察、認知功能測驗、功能評估以及分子生物標記。近年發展迅速的血液生物標記（如 p-tau217）亦逐漸成為早期篩檢的重要工具，但其結果仍需置於完整臨床情境中解讀 [3]。

在治療方面，傳統乙醯膽鹼酯酶抑制劑與 Memantine 仍為中重度失智症的症狀治療基礎，而抗類澱粉蛋白單株抗體則為早期 AD 患者提供延緩疾病進展的新可能。然而，此類治療同時伴隨影像學安全議題（Amyloid-related Imaging Abnormalities, ARIA），因此必須在嚴謹的監測與風險管理架構下使用 [2]。

整體而言，當代失智症照護的核心目標在於早期診斷、精準分期與跨專業整合，以延緩失能並提

升患者與照顧者的生活品質。

一、失智症的臨床診斷流程

（一）客觀認知退化的確認

失智症診斷應建立於系統性臨床評估，而非單一測驗結果。臨床評估的核心問題包括：1. 是否存在主觀或他人觀察到的認知改變；2. 是否有客觀證據顯示認知功能下降；3. 是否已影響日常生活功能 [3]。

完整評估需包含患者與主要照顧者的病史訪談，以了解認知、行為及情緒症狀的出現順序與進展速度。值得注意的是，臨床常被描述為「記憶力變差」的症狀，實際上可能反映語言、注意力、視覺空間或執行功能的障礙。此外，憂鬱、淡漠、易怒或人格改變等神經精神症狀，亦可能是神經退化疾病的早期表現 [3]。

（二）認知與功能評估

認知測驗仍為失智症診斷的重要基礎。臨床常使用的工具包括：Mini-Mental State Examination（MMSE）[4] 和 Montreal Cognitive Assessment（MoCA）[5,6]，其中 MoCA 對於偵測輕度認知障礙具有較高敏感度。除了認知測驗外，功能評估在診斷中亦具有關鍵地位，特別是工具性日常生活活動（Instrumental Activities of Daily Living, IADL），例如財務管理、科技使用、工作能力或興趣活動表現。神經學檢查亦不可忽略 [3]。例如步態異常或平衡障礙可能提示視覺空間功能受損，或

通訊作者：傅中玲

通訊地址：台北市石牌路二段 201 號

E-mail：stellafuh@gmail.com

合併其他神經退化疾病，如路易氏體失智症或血管性認知障礙。

（三）可逆原因之鑑別診斷

在確立神經退化性失智症前，必須排除可逆或可治療的病因，包括甲狀腺功能異常、維生素 B12 缺乏、憂鬱症（假性失智）、正常壓力水腦症、藥物副作用，以及腦腫瘤或慢性硬膜下血腫。此階段通常建議進行基本實驗室檢查與腦部磁振造影，以避免誤診。

二、診斷範式的轉移：2024年生物學定義標準

根據阿茲海默症協會（Alzheimer’s Association）工作小組發表的 2024 年修訂準則 [7]，AD 的診斷已正式脫離單純的症狀描述，轉向以生物標記（Biomarkers）為核心的生物學定義。這意味著 AD 被視為一個長期的生物學連續體，只要個體體內具備特定的病理證據，即便處於無症狀階段，即可建立診斷。這套準則將生物標記細分為「核心（Core）」與「非特異性」指標，並賦予血液檢測（BBM）極高的臨床地位 [7]。核心指標分為 Core 1（早期變化）與 Core 2（與症狀相關的後期變化），表一為彙整後的對照表：

新的診斷標準強調，只要 Core 1（A 或 T₁）

出現異常，不論是否有臨床症狀，即可在生物學上定義為阿茲海默症。這使得 p-tau217 成為診斷流程中的核心工具 [8]。T₁（如 p-tau217）是狀態指標（State Biomarker），代表疾病正在進行中，早期即會升高。T₂（如 Tau PET）是負荷指標（Burden Biomarker），代表大腦中已有成熟的纏結病變，與臨床症狀的嚴重程度高度吻合。準則正式認可了高品質血液檢測（如 p-tau217）的準確性。若血液檢測具備高靈敏度與特異性，在臨床流程中可視為與 CSF 或 PET 等效的診斷依據 [9]。

三、治療策略和失智症藥物治療三大支柱

阿茲海默症目前被視為一連續疾病光譜，從臨床前期、輕度認知障礙、輕度失智症，進展至中重度失智症 [7]。治療策略應依疾病階段進行分層設計，早期著重於病程延緩，中後期則以症狀控制與生活品質維持為核心 [2]。

（一）症狀治療藥物

乙醯膽鹼酯酶抑制劑包括 Donepezil、Rivastigmine 及 Galantamine，適用於輕至中度阿茲海默症患者，可短期穩定認知與功能表現 [10-12]。Memantine 為 NMDA 受體拮抗劑，適用於中重度疾病，常與膽鹼酯酶抑制劑合併使用 [13]。

表一 2024年阿茲海默症生物標記分類表

分類項目	生物學指標定義	代表性生物標記 （體液：血液 / 腦脊髓液）	代表性生物標記 （影像）	臨床意義與用途
Core 1	類澱粉蛋白（A）	血液或CSF之A β 42/ A β 40比例	Amyloid PET（類澱粉 蛋白正子造影）	最早期指標，反映斑塊堆積。 Core 1異常即可確診AD。
Core 1	早期Tau磷酸化（T ₁ ）	血液或CSF之p-tau217 （目前最強指標）、 p-tau181	無專屬影像指標 （多併入T ₂ ）	反映早期對類澱粉蛋白的反應。 p-tau217準確度極高，等核 准後可用於診斷。
Core 2	成熟Tau病理（T ₂ ）	CSF之MTBR-tau243、 p-tau205	Tau PET （濤蛋白正子造影）	與神經纖維纏結高度相關。用 於病程分期與預測認知衰退。
非特異性	神經退化（N）	血液或CSF之NfL（神經 絲輕鏈）、Total Tau	MRI（海馬迴萎 縮）、FDG PET （代謝下降）	反映神經受損。不具 AD 特異 性，但用於評估損傷嚴重度。
非特異性	發炎/星狀細胞（I）	血液或CSF之GFAP	無	反映神經發炎。GFAP 升高與早 期A β 沉澱高度相關。
其他	共病標記（V, S）	α-Synuclein（S）、血管 性病變（V）	MRI（白質病變、微 出血）	識別混合型失智症（如合併路 易氏體或血管病變）。

(二)「疾病修飾療法」(DMT)：抗類澱粉單株抗體 (Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies)

隨著 Lecanemab (樂意保) 與 Donanemab (欣智樂) 等藥物相繼通過美國 FDA、歐盟 EMA 及台灣 TFDA 的核准 (表二)，阿茲海默症 (AD) 的治療進入了以「疾病修飾」為目標的新階段 [14-17]。然而，這類藥物的臨床應用伴隨著明確的適用範圍、療效侷限性以及顯著的安全風險，需要在臨床決策中進行審慎評估。

根據大型臨床試驗 (如 Lecanemab 的 Clarity AD[14] 與 Donanemab 的 TRAILBLAZER-ALZ 2[16]) 結果顯示，這類抗體主要能「減緩」認知退化的速度，而非「改善」已受損的認知功能。數據指出，在 18 個月的追蹤期內，藥物組相較於安慰劑組，在臨床失智評量 (CDR-SB) 等指標上的退化幅度減少了約 27% 至 35% [14,16]。以時間跨度推算，Lecanemab 約可延緩病程進展 4.9 個月。此兩種藥物之臨床試驗的比較，請見表三。

必須強調的是，目前證據顯示這些藥物僅對早期患者 (包括阿茲海默症引起之輕度認知障礙 MCI，或輕度失智症) 具有臨床統計意義。對於中晚期患者或非阿茲海默症引起的認知障礙，目前尚無確切療效證據。

這類藥物透過結合腦部不同構型的類澱粉蛋

白 ($A\beta$)，活化微膠細胞以促進其吞噬作用，進而降低類澱粉蛋白斑塊的負荷。Lecanemab 傾向於結合原纖維 (Protofibrils)，而 Donanemab 則鎖定 Pyroglutamate $A\beta$ 。值得注意的是 Donanemab 的試驗設計採用了「限時療程」，即透過影像追蹤確認斑塊清除達標後即可停藥 [17]。研究觀察到，斑塊清除後，重新累積的速度相對緩慢，這為長程治療方案提供了不同的思考方向，但也需考量長期停藥後的臨床穩定性。

安全性是此類藥物在臨床應用上最核心的考量點。藥物作用於血管相關類澱粉蛋白時，常會引發「類澱粉相關影像學異常」(ARIA)，包括腦水腫 (ARIA-E) 與微出血 (ARIA-H) [15,17]。在臨床試驗中，ARIA-E 的發生率介於 12.6% 至 24% 之間，ARIA-H 則在 17.3% 至 31.4% 之間。雖然多數 ARIA 案例為無症狀或輕微，但試驗中亦報告了少數與治療相關的嚴重甚至致死事件。攜帶 APOE ϵ 4 基因 (特別是純合子)、基線已存在多處微出血，或合併使用抗凝血藥物的患者，發生 ARIA 的風險顯著較高。

鑑於上述風險與療效特點，台灣及國際間的核准條件均趨向嚴格。治療並非單純的給藥，而是一套標準化的風險管理流程，包含 1. 精準診斷：必須透過 PET 影像或腦脊髓液 (CSF) 檢查確認腦部

表二 抗類澱粉單株抗體全球及台灣上市進程

藥物名稱 (商品名)	美國 FDA 批准	歐盟 EMA 批准	台灣 TFDA 批准
Lecanemab (Leqembi 樂意保)	2023年7月	2024年11月	2025年3月
Donanemab (Kisunla 欣智樂)	2024年7月	2025年7月	2025年4月

表三 樂意保和欣智樂的臨床試驗比較

藥物名稱 (商品名)	樂意保	欣智樂
臨床試驗年齡	50-90	60-85
MMSE	22-30	20-28
注射時間	一小時	30分鐘
頻率	每兩周一次	每四周一次
劑量	每公斤體重 10mg	前三次 700mg (或 350/700/1,050mg) 之後 1,400mg
治療時間	至少 18 個月	PET 上類澱粉清除可停藥

具備類澱粉蛋白沉積。2. 持續監測：治療期間須定期進行MRI追蹤（含SWI/GRE序列），並教育家屬觀察頭痛、行為改變或癲癇等神經症狀。3. 專業評估：需由專科醫師針對患者的基因背景與基礎病史進行個體化的利益與風險衡量[15,17]。表四為抗類澱粉單株抗體使用檢查表，用來確定患者是否符合資格標準，以及其中還有哪些檢查需要完成。

綜合而言，抗類澱粉蛋白單株抗體提供了一個延緩病程進展的選擇，但其真正的臨床價值取決於是否能精準篩選適合的病人，以及醫療體系是否具備嚴謹追蹤、處理副作用的量能。對於患者與家屬而言，理解「減緩惡化而非治癒」以及「潛在的安全風險」，是參與治療決策前不可或缺的一環。

（三）精神行為症狀（BPSD）治療

失智症病程進入後期後，患者常伴隨行為與心理症狀（BPSD），包括躁動、攻擊性、妄想以及睡眠障礙。這些症狀對照護者與患者的生活品質皆造成顯著壓力。根據2025年《中華醫學會雜誌》（JCMA）發表的共識建議，針對這類症狀的管理應採取循序漸進且審慎的策略[18]。

共識明確指出，「非藥物治療」應作為處理行為障礙的首選方案。這並非單一的行動，而是一套系統性的環境與生活調整，重點包括：1. 環境調整：營造安靜、光線適中且具安全感的居住空間，減少過度感官刺激。2. 誘因辨識：細心觀察並排除引發情緒波動的潛在因素（如疼痛、飢餓、不適感或溝通挫折）。3. 結構化活動：透過規律的作息安排與職能活動，提供患者穩定的心理支持。

當非藥物干預效果未達預期，且症狀嚴重影響

安全或生活品質時，醫師才會在充分溝通風險後考慮藥物介入。目前的臨床證據與藥物特性如下：

（1）Brexipiprazole：根據現有臨床研究，此藥物在處理失智症相關躁動方面具備較強的證據支持[19,20]。

（2）Risperidone 與 Aripiprazole：雖具臨床療效，但在使用過程中必須嚴密監控腦血管事件（如中風）的風險，特別是針對高齡或具備心血管病史的患者[18]。

（3）Citalopram：在抗精神病藥物之外，此藥物被視為處理情緒不穩與躁動時相對安全的替代選項[18]。

共識強調一項核心原則：抗精神病藥物不建議長期使用。藥物治療應視為短期、階段性的介入手段。在症狀緩解後，醫療團隊應定期評估「減量」或「停藥」的可能性，以避免長期服用帶來的副作用，如增加跌倒風險、代謝影響或心血管負擔[18]。

總結而言，面對失智症後期的挑戰，醫療決策應建立在「非藥物治療為基礎、藥物治療為輔助」的框架下，透過精準的風險評估與滾動式的療效觀察，在改善症狀與維護患者長期健康之間取得平衡。

四、全球失智症挑戰與預防新典範：從病理治療轉向風險控管

隨著全球高齡化加劇，阿茲海默症（AD）已成為公共衛生體系的沈重負擔。現代科學觀點已從「老化必然論」轉向「風險可控論」，強調失智症並非單一病因，而是生理、心理與環境交互作用的結果。透過系統性的生活型態介入，我們有機會改寫大腦老化的劇本。

表四 抗類澱粉單株抗體使用檢查表

☐ 診斷為阿茲海默症，嚴重程度為輕度認知障礙（MCI）或輕度失智

☐ 6個月內，MMSE： ≥ 20 （可考慮例外）

☐ 無路易氏體失智症或額顳葉失智症的臨床診斷

☐ 未接受全強度抗凝血或免疫抑制治療

☐ 無其他控制不佳的慢性內科、神經系統或精神疾病

☐ 能夠配合每2週或是每月進行一次輸液復診

☐ 6個月內，B12、TSH、CBC、PT、PTT無需要進一步檢查的異常

☐ 12個月內，腦部MRI檢查無排除性發現（>4處微出血、嚴重小血管病變、大血管梗塞）

☐ 澱粉樣蛋白PET或腦脊髓液顯示腦澱粉樣蛋白沉澱

☐ APOE基因分型

失智症防禦戰的轉折點，始於《刺絡針》（The Lancet）失智症委員會的持續追蹤 [21]。2017 年，專家小組首度辨識出 9 項可改變的危險因子，預估能延緩 35% 的病例；到了 2024 年，這份清單已擴展至 14 項關鍵因子。這份橫跨生命週期的地圖告訴我們：早年的受教育程度、中年的聽力與視力受損、高血壓、肥胖、高 LDL 膽固醇，以及晚年的憂鬱、社交孤立、缺乏運動與空氣污染，共同決定了大腦的健康存摺。研究數據顯示，若能系統性地介入這些因子，全球高達 45% 的失智症負擔或許是可以被預防或延後發生的 [21]。這背後的核心邏輯在於建立「認知儲備（Cognitive Reserve）」——透過健康生活強化大腦神經網絡，即便生理結構出現損傷，大腦仍能維持運作。

在探索具體預防方案時，科學界起初聚焦於單一面向的介入。身體運動被視為大腦的「神經營養劑」。實證顯示，有氧運動能顯著提升海馬回體積，並促進腦源性神經營養因子（BDNF）的表現。認知訓練則如同重量訓練，閱讀、棋藝或具挑戰性的休閒活動能強化神經可塑性。雖然如 ACTIVE 等大型研究顯示，認知訓練對提升處理速度有長足幫助 [22]，但其是否能直接轉化為降低失智發生率，學界仍保持審慎觀察。社交互動則是隱形的保護傘。孤獨感被證實會加速認知衰退，而穩定且具品質的社交網絡，能有效緩衝神經病理造成的影響。然而，單一介入的效益往往受限於個體初始狀態。科學家逐漸意識到，大腦的衰退是多因果的，單一防線往往不足以抵禦歲月的侵蝕。

為了尋求更具體的解決方案，研究重心轉向了「多領域整合（Multidomain）」模式。這就像是預防醫學的「雞尾酒療法」，同時針對營養、運動、認知訓練與血管風險進行控管。芬蘭的 FINGER 研究為此奠定了里程碑 [23,24]。這項針對 1,260 位高風險長者的試驗顯示，為期兩年的綜合介入，能顯著提升受試者的執行功能與處理速度，且對帶有 APOE ϵ 4 基因的族群同樣展現了明確的保護效益。相較之下，法國的 MAPT 研究 [25] 與荷蘭的 PreDIVA 研究 [26] 則提供了更中立的警示：對於一般大眾或已出現衰弱的族群，泛用的介入模式效益未必一致，但在特定高風險子群（如類澱粉蛋白檢測陽性

或未治療的高血壓患者）中，精準的風險管理依然能見到曙光。

在失智症預防的科學進程中，歐洲的 FINGER 研究奠定了「多領域介入」的基石，但科學家們並未止步於此。為了確認這套模式是否能跨越文化、基因與飲食習慣的差異，美國隨即開展了兩項受全球矚目的臨床試驗：U.S. POINTER [27] 與針對特定飲食介入的 MIND 試驗 [28]。美國 U.S. POINTER 研究，在多元族群背景下驗證 FINGER 模式。初步發現高度介入組與對照組差異較小，暗示在基礎醫療與衛教水平較高的族群中，介入的「邊際效益」可能受限。美國 MIND 試驗是針對融合地中海與得舒飲食的專門研究。雖然觀察到認知進步，但在隨機對照中與一般健康飲食組相比未達顯著差異，顯示飲食需與整體生活型態結合才具長效。

綜合數十年的科學實證，我們發現失智症的預防並非依賴單一奇蹟藥物，而是一套跨越生命歷程的自我管理與社會政策。從早年的教育投資，到中晚年對感官功能（聽力、視力）與代謝指標（血壓、膽固醇）的嚴謹控管，每一分努力都在為大腦累積應對衰老的能力。未來的挑戰在於，如何將這些實驗室裡的精密指引，轉化為社區中可持續實踐的生活模式。透過個體化的風險管理與公共環境的優化，我們不僅是在預防疾病，更是在提升高齡族群的健康壽命，讓大腦的輝煌時期得以延長。

結論

失智症的診斷與治療正處於典範轉移的重要階段。透過結構化臨床評估、生物標記支持的病因診斷，以及早期導入疾病修飾療法，臨床醫師得以在疾病初期即進行精準介入。未來如何在療效、安全性、成本效益與醫療可近性之間取得平衡，將是超高齡社會中失智症照護的核心課題。

參考文獻

1. Alzheimer's Association: 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2024; 20(5): 3708-3821.
2. Wu CK, Fuh JL: A 2025 update on treatment strategies for the Alzheimer's disease spectrum. *J Chin Med Assoc* 2025; 88(7): 495-502.

3. Atri A, Dickerson BC, Clevenger C, et al.: The Alzheimer's Association clinical practice guideline for the diagnostic evaluation, testing, counseling, and disclosure of suspected Alzheimer's disease and related disorders (DETeCD-ADRD): Validated clinical assessment instruments. *Alzheimers Dement* 2025; 21(1): e14335.
4. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
5. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al.: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4): 695-699.
6. Cheng YH, Lee SC, Chen YC, et al.: Normative study of the Taiwanese version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in community-dwelling individuals in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2025; 88(8): 617-623.
7. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al.: Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 2024; 20(8): 5143-5169.
8. Lin YS, Kwon HS, Lee WJ, et al.: Cross-cultural validation of plasma p-tau217 and p-tau181 as precision biomarkers for amyloid PET positivity: an East Asian study in Taiwan and Korea. *Alzheimers Dement* 2025; 21(1): e14565.
9. Mielke MM, Anderson M, Ashford JW, et al.: Recommendations for clinical implementation of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2024; 20(11): 8216-8224.
10. Birks J, Harvey RJ: Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD001190.
11. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD001191.
12. Lim AWY, Schneider L, Loy C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;11:CD001747.
13. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al.: Memantine study group. Memantine in moderate-to-severe alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1333-1341.
14. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al.: Lecanemab in early alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023; 388(1): 9-21.
15. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al.: Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis* 2023; 10(3): 362-377.
16. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al.: Donanemab in early symptomatic alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 330(6): 512-527.
17. Rabinovici GD, Selkoe DJ, Schindler SE, et al.: Appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025;12(5):100150.
18. Cheng CM, Tsai MJ, Tseng CC, et al.: Pharmacological management of agitation in dementia: an evidence-based review with expert consensus. *J Chin Med Assoc* 2026 (Epub ahead of print.)
19. Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(4):383-400.
20. Lee D, Slomkowski M, Hefting N, et al. Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023 Dec 1;80(12):1307-1316.
21. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al.: Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* 2024; 404(10452): 572-628.
22. Chen D, Gross AL, Parisi JM, et al. The Relationship Between 10-year Changes in Cognitive Ability and Subsequent Mortality: Findings from the Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly (ACTIVE) Trial. *Am J Epidemiol*. 2024;194(7):1967 – 75.

23. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, et al.: Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: the FINGER trial. *Alzheimers Dement* 2018; 14(3): 263-270.
24. Sindi S, Näsholm MS, Barbera M, et al.: From dementia prevention research to global FINGER-based multi-domain interventions and implementation strategies. *Cereb Circ Cogn Behav* 2025; 9: 100385.
25. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017 May;16(5):377-389.
26. Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10046):797-805.
27. Baker LD, Snyder HM, Espeland MA, et al.: Study design and methods: U.S. study to protect brain health through lifestyle intervention to reduce risk (U.S. POINTER). *Alzheimers Dement* 2024; 20(2): 769-782.
28. Kheirouri S, Alizadeh M: MIND diet and cognitive performance in older adults: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022; 62(29): 8059-8077.