

Tomasz Sobów

Received: 14.11.2012

Accepted: 30.11.2012

Published: 31.12.2012

Zaburzenia psychiczne w przebiegu zespołów otępiennych – znaczenie kliniczne i zasady postępowania

Psychiatric disorders coexisting with dementia – clinical relevance and principles of management

Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź,

e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl

Praca finansowana z funduszy statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi 503/6-074-03/503-01

Streszczenie

Zaburzenia psychiczne (psychozy, depresje, zaburzenia lękowe) oraz inne objawy behawioralne i psychologiczne (*behavioural and psychological symptoms of dementia*, BPSD) są powszechne u chorych z otępieniami, niezależnie od ich domniemanej etiologii. Spotyka się je nawet w fazach prodromalnych otępień, a nasilenie i rozpowszechnienie wielu z nich narasta wraz z progresją dysfunkcji poznawczych. Występowanie BPSD wiąże się z szeregiem negatywnych konsekwencji zarówno dla pacjenta, jak i jego opiekunów. Obecność objawów psychotycznych pogarsza naturalny przebieg demencji, powodując szybsze narastanie deficytów poznawczych, wzrost liczby hospitalizacji oraz ryzyka umieszczenia w placówce opiekuńczej i śmiertelności, większe nasilenie funkcjonalnej niesprawności, jak również jednoznacznie udokumentowane pogorszenie funkcjonowania opiekunów i wzrost ryzyka wystąpienia u nich zaburzeń psychicznych, zwłaszcza depresyjnych. Leczenie BPSD jest trudne, nie opracowano dotąd powszechnie akceptowanego standardu, skutecznego u większości pacjentów. Zaleca się wdrożenie metod nefarmakologicznych praktycznie u wszystkich pacjentów, istotną rolę odgrywa także edukacja opiekunów. Kluczowe dla powodzenia terapii jest optymalne dawkowanie leków prokognitywnych, inhibitorów cholinesterazy i memantyny. Leki psychotropowe mają ograniczoną skuteczność i mogą powodować poważne objawy niepożądane. Szczególnej ostrożności wymaga stosowanie leków przeciwpsychotycznych, które, choć czasami niezbędne, zwiększają ryzyko przedwczesnego zgonu – mogą wywoływać incydenty sercowo-mózgowe. Leki przeciwdepresyjne są relatywnie mało skuteczne w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych, natomiast mogą być pomocne w leczeniu pobudzenia, agresji i psychozy, co udokumentowano zwłaszcza w przypadku citalopramu i trazodonu.

Słowa kluczowe: otępienie, choroba Alzheimera, zaburzenia psychiczne, zaburzenia zachowania, leczenie, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpadaczkowe

Summary

Psychiatric disorders (including psychosis, depression and anxiety disorders) as well as other behavioural and psychological symptoms of dementia (collectively referred to as BPSD) are common in the demented, regardless of presumed aetiology of dementia. They may appear even at the prodromal phase of dementia, while severity and incidence of many of them increases with progression of cognitive dysfunction. Development of BPSD is associated with several negative consequences, both for the patient and his/her caregivers. Presence of psychotic symptoms affects unfavourably further course of dementia, accelerating cognitive decline, increased number of hospitalizations, risk of institutionalization and mortality as well as greater degree of functional disability. A well-documented phenomenon correlated therewith is

increased caregivers' burden and increased risk of caregivers' psychiatric problems, including depression. Treatment of BPSD is difficult and no uniformly accepted and universally effective management standard or guidelines have been proposed to date. Non-pharmacological approach is considered obligatory for most patients, while education of caregivers or institution personnel is paramount. The key issue is optimal dosage of anti-dementia drugs, including cholinesterase inhibitors and memantine. Efficacy of psychotropic drugs is largely limited and their clinical usefulness compromised by poor side effects profile of many of them. Particular care must be paid when using antipsychotics due to presumed risk of premature death secondary to cerebrovascular complications. Antidepressants, though relatively ineffective in treating depression and anxiety, might be an option in patients with agitation, aggression and psychosis as documented to date in the case of citalopram and trazodone.

Key words: dementia, Alzheimer's disease, psychiatric disorders, behavioural disorders, treatment, antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants

Już w klasycznych nowożytnych opisach otępienia (bez względu na stosowane nazewnictwo) podkreślano obecność różnych zaburzeń psychicznych towarzyszących deficytom w zakresie pamięci i innych funkcji poznawczych. Esquirol i Baillièrre w swojej monografii z 1838 roku zauważyli, że otępieniu starczemu często towarzyszą zaburzenia nastroju⁽¹⁾, a w opisie pierwszego przypadku choroby nazwanej później od jego nazwiska Alzheimer zwrócił uwagę nie tylko na zaburzenia zachowania (pobudzenie, długotrwałe okresy ciągłego krzyku), ale także halucynacje i urojenia (wykorzystywania seksualnego)⁽²⁾. Problematyka zaburzeń psychicznych u osób z otępieniami znajduje się w centrum zainteresowania badaczy od lat 80. XX wieku. W ciągu kilkunastu lat opracowano podstawowe i do dziś stosowane narzędzia do oceny obecności i nasilenia tych objawów (Inwentarz Pobudzenia Cohen-Masfield, 1996; Skala do Oceny Patologii Behawioralnej BEHAVE-AD Reisberga, 1996; Inwentarz Neuropsychiatryczny Cummingsa, 1994; Skala do Oceny Zachowania CERAD Tariota, 1995) oraz sformułowano współczesne definicje, w tym wprowadzono (poprzez Międzynarodowe Towarzystwo Psychogeriatryczne – International Psychogeriatric Association, IPA) powszechnie dziś używany termin *zaburzenia zachowania i objawy psychiatryczne towarzyszące otępieniu (behavioural and psychological symptoms of dementia, BPSD)*⁽³⁾. W kolejnych latach zaproponowano jeszcze precyzyjniejsze definicje syndromologiczne (np. psychozy w przebiegu choroby Alzheimera wg Jesteżo i Finkela⁽⁴⁾, depresji w przebiegu choroby Alzheimera wg Olina i wsp.⁽⁵⁾), niemniej

poza badaniami klinicznymi nie zostały one przyjęte przez środowiska naukowe. BPSD, tak jak zaproponowało IPA, zawiera dwie domeny: behawioralną (ocenianą głównie na podstawie wywiadów i bezpośredniej obserwacji pacjenta) oraz psychologiczną, psychopatologiczną (ocenianą na podstawie wywiadów z pacjentem i opiekunem oraz badania stanu psychicznego). W tabeli 1 zestawiono typowe BPSD z podziałem na domeny (behawioralną i psychologiczną).

Choć zaproponowany przez IPA podział na domeny został bardzo szybko poddany krytyce (zwrócono przede wszystkim uwagę na niejasność definicji, tylko pozorne podobieństwo niektórych objawów do tych znanych z psychoz funkcjonalnych oraz wyraźną zależność przynajmniej niektórych objawów od nasilenia i rodzaju zaburzeń funkcji poznawczych), to jednak sam termin BPSD utrzymał się w dyskursie naukowym do dziś i jest powszechnie używany.

W niniejszym artykule zostaną omówione najczęstsze objawy i zespoły psychopatologiczne występujące w przebiegu różnych otępień. Jeżeli trzymać się typologii IPA, główny nacisk zostanie położony na objawy zwykle klasyfikowane w obrębie domeny psychologicznej. Ponadto w zgodzie z współczesnymi poglądami BPSD nie będą tu rozumiane jako oddzielne diagnozy wobec demencji (tak jak w definicjach psychozy w AD Jesteżo czy depresji Olina), ale raczej jako wymiary kliniczne otępienia⁽⁶⁾.

ROZPOWSZECHNIENIE BPSD – ZWIĄZKI Z NASILENIEM I TYPEM OTĘPIENIA

W badaniach przekrojowych rozpowszechnienie BPSD waha się od 50 do 100%, ta ostatnia wartość podawana jest również jako szacowane ryzyko w ciągu całej obserwacji klinicznej^(7,8). Wyniki tych badań oznaczają w praktyce, że jakiś rodzaj zaburzeń psychicznych będzie obserwowany u każdego pacjenta, nie oznacza to jednak, że wszyscy pacjenci z demencją powinni być leczeni z tego powodu. Poza samą obecnością zaburzeń istotne jest również ich faktyczne znaczenie dla pacjenta, a także dla jego opiekunów.

Ważnymi elementami badań nad rozpowszechnieniem BPSD są ich aspekty metodologiczne. Wpływ na wyniki mogą mieć takie czynniki, jak nasilenie demencji, jej rodzaj, miejsce pobytu chorego (środowisko/instytucja), stosowane sposoby oceny

Domena	Zaburzenia zachowania i objawy psychiatryczne
Zaburzenia zachowania (domena behawioralna wg IPA)	Agresja, niepokój, pobudzenie, wędrowanie, zachowania nieadekwatne kulturowo, przejawy odhamowania (w tym seksualnego), wrogość, zespół „zachodzącego słońca”, krzyk, apatia, wycofanie
Objawy psychiatryczne (domena psychologiczna wg IPA)	Lęk, depresja i nastrój dysforyczny, mania, urojenia, omamy, zespoły błędnego rozpoznawania, zmiany osobowości

Tabela 1. Najczęstsze zaburzenia zachowania i objawy psychiatryczne towarzyszące otępieniu

(raporty opiekunów/stosowanie ustrukturuowanych kwestionariuszy/bezpośrednia obserwacja, np. przez pielęgniarki w placówkach opiekuńczych).

Relacja między nasileniem demencji (fazą choroby) a ryzykiem BPSD była opisywana od dawna. Dotyczy ona zarówno rodzaju obserwowanych objawów, jak i, zwłaszcza, ich częstotliwości. W fazie łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment*, MCI) i łagodnie nasilonego otępienia najczęstsze są depresja i apatia, ale występują także zaburzenia snu, lęk, drażliwość i zaburzenia jedzenia. W niedawno przeprowadzonym badaniu w populacji włoskiej rozpowszechnienie najczęstszego objawu w tej grupie – apatii oceniono na około 7-15% w grupie łagodnych zaburzeń poznawczych (zależnie od ich podtypu, więcej w zaburzeniach wielodomenowych niż w amnestycznej postaci MCI) i na około 51% w łagodnie nasilonym otępieniu⁽⁹⁾. W metaanalizie badań nad zaburzeniami psychicznymi w MCI ogólne ich rozpowszechnienie w tej grupie oszacowano na 35-85% (w zależności od różnych zmiennych zakłócających), a jako najczęstsze wskazano depresję, apatię, lęk i drażliwość⁽¹⁰⁾. Co ciekawe, obecność objawów psychiatrycznych została opisana jako czynnik zwiększający ryzyko przejścia MCI w jawne klinicznie otępienie w perspektywie jednego do dwóch lat⁽¹¹⁾. Wraz z progresją otępienia odsetki chorych z towarzyszącymi zaburzeniami psychicznymi rosną, osiągając w przypadku agresji i wrogości około 50%, urojeń – ponad 70%, depresji – 80% i apatii – nawet około 90%⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Co do podtypu otępienia, to szereg badań wskazuje na znaczenie czynników naczyniowych. Częstość BPSD jest większa u chorych z otępieniem mieszanym i naczyniowym w porównaniu z „czystą” postacią choroby Alzheimera. Badania wskazują, że im więcej patologii naczyniowej, tym większe rozpowszechnienie takich objawów, jak depresja/nastroj dysforyczny, apatia czy lęk, podczas gdy u chorych z chorobą Alzheimera częstsze mają być zaburzenia snu, zmiany apetytu i nieprawidłowe zachowania ruchowe. Nie opisywano istotnych różnic w występowaniu zespołów psychopatologicznych, takich jak psychoza, epizod depresji czy specyficzne zaburzenie lękowe. Ogólnie wydaje się, że zaburzenia psychiczne są tylko nieznacznie częstsze u chorych z towarzyszącą patologią naczyniową i w otępieniu naczyniowym w porównaniu z AD⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Odrębnym zagadnieniem jest znaczenie towarzyszącego parkinsonizmu (i patologii typu ciał Lewy’ego) jako czynnika wpływającego na występowanie BPSD. Zarówno w typowej sporadycznej postaci otępienia z ciałami Lewy’ego, jak i w otępieniu w przebiegu choroby Parkinsona obserwuje się więcej zaburzeń psychicznych niż w „czystej” postaci choroby Alzheimera. Ponadto profil objawów neuropsychiatrycznych jest odmienny niż w AD, uwagę zwraca zwłaszcza znacznie większe rozpowszechnienie halucynacji, szczególnie wzrokowych, a także większe rozpowszechnienie apatii w bardzo wczesnych stadiach choroby^(18,19).

KLINICZNE ZNACZENIE BPSD

Choć wyniki badań wskazują, że zaburzenia funkcji poznawczych i BPSD mogą stanowić przynajmniej częściowo niezależne wymiary otępienia (zwłaszcza w przypadku AD)⁽²⁰⁾, nie

budzi wątpliwości, że wzajemnie oddziałują one na siebie. Jak już wspomniano, nasilenie i typ demencji może mieć znaczenie dla występowania BPSD. Z drugiej strony obecność BPSD została opisana jako istotny czynnik wpływający na szereg zmiennych dotyczących obrazu klinicznego, przebiegu i następstw otępienia. Wiadomo, że obecność BPSD, zwłaszcza objawów psychotycznych, pogarsza naturalny przebieg demencji, powodując szybsze narastanie deficytów poznawczych i wzrost liczby hospitalizacji, ryzyka umieszczenia w placówce opiekuńczej i śmiertelności, a także większe nasilenie funkcjonalnej niesprawności⁽²⁰⁻²²⁾. Zaobserwowano ponadto, że obecność zaburzeń psychicznych pogarsza funkcjonowanie opiekunów, wpływa niekorzystnie na cały system rodzinny oraz znacząco zwiększa koszty opieki⁽²³⁻²⁵⁾. Wszystkie te konsekwencje zaburzeń psychicznych u osób z otępieniami wskazują na kluczowe znaczenie proponowanych interwencji terapeutycznych, w tym stosowania leków psychotropowych.

NATURALNY PRZEBIEG ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH U OSÓB Z OTĘPIENIAMI

Nie ma zbyt wielu długoterminowych badań oceniających stabilność poszczególnych objawów czy zespołów psychiatrycznych w czasie. Generalnie przyjmuje się, że u większości chorych objawy występują okresowo, dlatego leczenie lekami psychotropowymi nie powinno być automatycznie przedłużane – należy monitorować odpowiedź na leki i podejmować próby ich odstawienia. Przynajmniej niektóre objawy w badaniach obserwacyjnych wykazują tendencję do spontanicznego ustępowania

Kryterium	Opis
A: Typowe objawy	Obecność co najmniej jednego spośród następujących objawów: 1. omamy wzrokowe lub słuchowe 2. urojeń
B: Pierwotna diagnoza	Spełnione kryteria diagnostyczne dla otępienia w chorobie Alzheimera
C: Chronologia występowania objawów	Dowody z wywiadu, że objawy z kryterium A nie były obecne przed wystąpieniem objawów otępienia
D: Czas trwania i nasilenie objawów	Objawy z kryterium A są obecne przez okres nie krótszy niż jeden miesiąc. Nasilenie objawów jest tak znaczne, że upośledza funkcjonowanie pacjenta lub jego opiekuna
E: Kryterium wykluczające inne psychozy	Nie są (i nigdy nie były) spełnione kryteria diagnostyczne dla schizofrenii, psychozy schizoafektywnej, utrwalonych zaburzeń urojeniowych ani zaburzeń nastroju z objawami psychotycznymi
F: Związek z majaczeniem	Objawy nie występują wyłącznie w przebiegu majaczenia
G: Kryterium wykluczające inne przyczyny psychozy	Objawy nie dają się lepiej wytłumaczyć stanem somatycznym ani efektem stosowania substancji psychoaktywnych
Dodatkowe charakterystyki opisowe:	<ul style="list-style-type: none"> • z pobudzeniem • z wyraźnymi objawami negatywnymi (np. apatią) • z depresją

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne dla psychozy w przebiegu choroby Alzheimera (według Jestejo i Finkela⁽⁴⁾)

Kryterium	Opis
A: Objawy kliniczne: powinny być obecne co najmniej trzy objawy z listy dziesięciu, w tym objaw 1. i/lub 2. Objawy muszą trwać nie krócej niż dwa tygodnie i zmieniać wcześniejsze funkcjonowanie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obniżony nastrój (smutek, brak nadziei, płacliwość, zniechęcenie) 2. Zmniejszona zdolność do odczuwania przyjemności 3. Izolacja lub wycofanie społeczne 4. Zaburzenia apetytu 5. Zaburzenia snu 6. Pobudzenie lub spowolnienie psychoruchowe 7. Drażliwość 8. Łatwe męczenie się lub utrata energii 9. Poczucie niskiej wartości, braku nadziei lub obwinianie się 10. Nawracające myśli o śmierci lub ideaacje samobójcze
B: Diagnoza podstawowa	Spełnione kryteria diagnostyczne dla choroby Alzheimera
C: Psychologiczne i funkcjonalne następstwa obecności objawów	Objawy powodują cierpienie lub zaburzenia w funkcjonowaniu
D: Kryterium wykluczające majaczenie	Objawy nie mogą występować wyłącznie w przebiegu majaczenia
E: Kryterium wykluczające związek z używaniem substancji	Objawy nie są związane z przyjmowaniem substancji (w tym leków)

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne depresji w chorobie Alzheimera (według Olina i wsp.⁽⁵⁾)

(dotyczy to zwłaszcza depresji, pobudzenia/agresji oraz urojeń), podczas gdy inne (takie jak apatia czy zaburzenia snu) zwykle utrzymują się długotrwale^(26,27). W długoterminowych obserwacjach kohort chorych-rezydentów placówek opiekuńczych objawy depresyjne, lękowe, nieprawidłowe zaburzenia ruchowe i euforia mają tendencję do stopniowego wygaszania się wraz z progresją demencji, objawy psychotyczne zazwyczaj utrzymują się (choć często z okresami ustępowania), a apatia, drażliwość, pobudzenie i odhamowanie narastają wraz z progresją otępienia^(27,28). W badaniach na pacjentach nieinstytucjonalizowanych zauważono podobne trendy: narastanie w czasie apatii, pobudzenia, drażliwości, odhamowania i halucynacji, zaś wygaszanie się objawów afektywnych, lękowych i urojeń⁽²⁹⁾.

PSYCHOZA U CHORYCH Z OTĘPIENIEM

Szacuje się, iż częstość występowania objawów psychotycznych u chorych z otępieniem wynosi około 40%; urojenia (36%) występują mniej więcej dwukrotnie częściej niż halucynacje (18%), a złożony fenotyp, obejmujący zarówno urojenia, jak i halucynacje, dotyczy mniej niż 10% chorych⁽³⁰⁾. Wyższe wskaźniki rozpowszechnienia obserwowano u chorych hospitalizowanych lub instytucjonalizowanych, natomiast nie potwierdzono wpływu innych zmiennych demograficznych i klinicznych, takich jak płeć, wiek, wiek zachorowania czy rodzinna historia otępienia⁽³⁰⁾.

Urojenia w AD mają inny obraz kliniczny niż spotykane w funkcjonalnych psychozach, takich jak schizofrenia. Są zwykle dość proste, niedziwaczne i paranoiczne w strukturze. Często można je intuicyjnie powiązać z zaburzeniami poznawczymi (np. urojenia okradania)⁽⁴⁾. Najczęstsze spośród urojeń spotykanych w otępieniu w przebiegu AD mają być urojenia

misidentyfikacji (ponad 23% u co najmniej umiarkowanie otępiących), paranoiczne (około 21%) oraz urojenia podstawionej osoby (około 3%). W przypadku misidentyfikacji nie jest jednak jasne, w jakim stopniu sytuacje te należy interpretować jako urojenia (podobne do zespołu Capgrasa), a w jakim są to zespoły błędnego rozpoznawania wynikające z zaburzeń poznawczych⁽³¹⁾. U osób z otępieniami stwierdza się zwykle halucynacje wzrokowe – typowe dla schizofrenii schneiderowskie halucynacje (głosy komentujące, nakazy) spotyka się niezwykle rzadko⁽³⁰⁾. W tabeli 2 zestawiono proponowane kryteria diagnostyczne dla psychozy w przebiegu choroby Alzheimera⁽⁴⁾. Przyczyny występowania objawów psychotycznych u chorych z AD nie są jasne. Występowanie urojeń może wiązać się ze starszym wiekiem, objawami depresyjnymi (niektóre badania wręcz sugerowały, że urojenia i depresja to jeden klaster objawów), agresją i gorszym ogólnym stanem zdrowia, podczas gdy omamy łączono z większym nasileniem demencji, niższym poziomem wykształcenia, a także objawami pozapiramidowymi i zaburzeniami chodu. Również stosowanie niektórych leków wiązano z występowaniem urojeń (leki obniżające ciśnienie) i omamów (leki przeciwlękowe). Wszystkie te korelacje są raczej słabo przebadane i nie mają charakteru jasno potwierdzonych czynników ryzyka psychozy w chorobie Alzheimera⁽³²⁾. Wiele badań sugeruje związek fenotypu psychozy w przebiegu choroby Alzheimera z polimorfizmami genetycznymi. Może to dotyczyć, między innymi, genotypu apolipoproteiny E, transporterów dla serotoniny i dopaminy, receptora nikotynowego, COMT i neureguliny, by wymienić tylko niektóre^(33,34). Psychoza występuje nie tylko w chorobie Alzheimera, ale także w innych otępieniach. Ocenia się, że w otępieniu naczyniowym jest nawet częstsza niż w AD – 54% vs 36% według badania Ostlinga i wsp.⁽³⁵⁾ Z powyższego badania wynika, że obraz kliniczny psychozy w otępieniu naczyniowym różni się znacząco od AD. Wyraźnie częstsze są urojenia, podczas gdy halucynacje spotyka się sporadycznie. Nie ma istotnego związku między nasileniem demencji a psychozą, natomiast widoczna jest zależność między objawami psychotycznymi a lokalizacją zmian naczyniowych (np. omamy wzrokowe u osób po udarze płata potylicznego)⁽³⁵⁾.

Objawy psychotyczne są częste w otępieniu z ciałami Lewy'ego i w otępieniu w przebiegu choroby Parkinsona. Powszechnym zjawiskiem jest zwłaszcza występowanie halucynacji (najczęściej wzrokowych, o złożonym obrazie), relatywnie rzadziej spotyka się treści urojeniowe i złożone psychopatologicznie obrazy psychozy. W przypadku psychozy w przebiegu otępienia w chorobie Parkinsona znaczenie dla patogenezy objawów może mieć stosowanie dopaminergicznej terapii zastępczej oraz leków o działaniu antycholinergicznym⁽³⁶⁻³⁸⁾.

DEPRESJA I INNE ZABURZENIA NASTROJU U CHORYCH Z OTĘPIENIAMI

Z badań nad osobami z MCI i otępieniem o różnym stopniu nasilenia wynika, że objawy depresji są w tej populacji powszechnym zjawiskiem. W badaniach populacyjnych raportowane rozpowszechnienie depresji u osób z MCI wynosi,

Kryterium	Opis
A: Objawy podstawowe (konieczny jeden)	1. Nasilony uporczywy i trudny do kontroli lęk 2. Zamartwianie się
B: Objawy dodatkowe (konieczne trzy z pięciu)	1. Niepokój 2. Drażliwość 3. Wzmoczone napięcie mięśniowe 4. Trudności w oddychaniu 5. Inne przejawy aktywacji układu vegetatywnego
Kryterium diagnozy podstawowej	Spełnione kryteria diagnostyczne dla otępienia
Kryteria wykluczające	Objawy nie występują wyłącznie w przebiegu majaczenia oraz nie są związane z chorobą somatyczną ani stosowaniem substancji psychoaktywnych

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne dla zespołu lęku uogólnionego w przebiegu otępienia

w zależności od użytego narzędzia, od 26 do 63%^(12,39), zaś wśród osób z otępieniem – od 20 do 60%^(40,41). Co istotne, rozpowszechnienie objawów depresyjnych osiąga plateau w fazie otępienia umiarkowanego i spada w otępieniu o znacznym nasileniu; efekt ten może zależeć od narastających trudności komunikacyjnych, niemożności dokładnej oceny klinicznej oraz nakładania się objawów depresyjnych na inne objawy neuropsychiatryczne (zwłaszcza apatię) oraz te wynikające ze stanu somatycznego pacjentów^(41,42). Rezultaty niektórych badań sugerują, że rozpowszechnienie depresji jest większe w otępieniu naczyniowym i mieszanym niż w otępieniu alzheimerowskim, jednak do wyników tych należy podchodzić ostrożnie ze względu na bardzo dużą heterogeniczność otępień o etiologii głównie naczyniowej^(43,44).

Objawy depresyjne u chorych z otępieniem mogą mieć atypowe prezentacje kliniczne. Częściej niż wyraźne obniżenie nastroju spotyka się spowolnienie psychoruchowe, depresyjne myślenie (w tym myśli o śmierci, rzadziej ewidentne ideacje samobójcze), anhedonię, a także takie „spokrewnione” objawy, jak zaburzenia snu, apetytu, labilność emocjonalna, drażliwość, płaczliwość czy wybuchowość. W tabeli 3 zestawiono zaproponowane w 2002 roku kryteria diagnostyczne dla depresji w chorobie Alzheimera⁽⁵⁾.

Istotnym problemem klinicznym jest odróżnienie stanów depresyjnych od innego powszechnie występującego objawu neuropsychiatrycznego – apatii. Apatia należy do najczęstszych objawów towarzyszących otępieniom, jej częstość wyraźnie wzrasta wraz z nasileniem choroby podstawowej. Szacuje się, że około 70% pacjentów z otępieniem umiarkowanym i nawet 90% z otępieniem o znacznym nasileniu przejawia cechy apatii. Obecność takich cech, jak poczucie niskiej wartości, obwinianie się, brak nadziei, myśli samobójcze, zaburzenia apetytu i snu oraz nastrojów dysforyczny, sugeruje raczej depresję, podczas gdy dla apatii typowe są brak aktywności spontanicznej, motywacji, zmniejszone zaangażowanie społeczne, bladłość emocjonalna i zmniejszona reaktywność na bodźce. Takie objawy, jak brak energii, spadek zainteresowań, spowolnienie psychoruchowe czy łatwe męczenie się, mogą występować zarówno w depresji, jak i w apatii, co bywa czynnikiem utrudniającym różnicowanie⁽⁴⁵⁾.

ZABURZENIA LĘKOWE U CHORYCH Z OTĘPIENIEM

Różne przejawy lęku są pospolite u chorych z otępieniami. Rozpowszechnienie zdefiniowanych nozologicznie zaburzeń lękowych (takich jak lęk uogólniony, zaburzenie lękowe z napadami lęku czy fobie) szacuje się na 5-21%, podczas gdy rozpowszechnienie uporczywych i istotnych klinicznie objawów lękowych (nie zawsze spełniających kryteria dla konkretnej diagnozy) – na 8-71%⁽⁴⁶⁾. Występowanie uporczywych objawów lękowych pogarsza jakość życia, upośledza codzienne funkcjonowanie, pogarsza wyniki w testach neuropsychologicznych, a także wiąże się z szybszym umieszczaniem w placówkach opiekuńczych, co sugeruje istotny wpływ na opiekunów⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Najlepiej przebadanym fenotypem lękowym u chorych z otępieniem jest uogólnione zaburzenie lękowe, którego rozpowszechnianie szacuje się na 9-15%⁽⁴⁹⁾. Opracowano kryteria diagnostyczne dla lęku uogólnionego u chorych z otępieniem (tabela 4)⁽⁴⁹⁾. Z większości badań wynika, że zaburzenia i objawy lękowe są częstsze w otępieniu naczyniowym i otępieniu czołowo-skroniowym niż w otępieniu w przebiegu choroby Alzheimera⁽⁴⁶⁾. Podobnie jak w przypadku depresji, w zaawansowanych stadiach otępień stwierdza się mniej zaburzeń lękowych, co jednak może być (przynajmniej częściowo) wynikiem trudności diagnostycznych, a nie rzeczywistego rzadszego występowania⁽⁴⁶⁾.

ZMIANY OSOBOWOŚCIOWE U CHORYCH Z OTĘPIENIAMI

Występowanie zmian dotychczasowych wzorców zachowań u chorych z otępieniami wydaje się zjawiskiem powszechnym. Obserwuje się zarówno nasilenie wcześniej występujących zachowań i sposobów radzenia sobie, jak i pojawienie się zupełnie nowych zachowań, nieznanych dotąd bliskim chorego. W standardowych ocenach osobowości (modelu „wielkiej piątki”) zwykle podkreśla się wzrost neurotyzmu, a spadek w skalach ekstrawertyzmu i sumienności⁽⁵⁰⁾. Bardzo wczesne wystąpienie zaburzeń osobowości jest typowe dla otępień związanych z uszkodzeniem płatów czołowych mózgu⁽⁵¹⁾. Podkreśla się także, że wyraźna i niezwiązana z poważnym stresem psychicznym zmiana osobowości u osób w wieku podeszłym może być wczesnym, przedklinicznym symptomem rozwijającego się otępienia. Ponadto osobowość przedchorobowa może wpływać na ekspresję kliniczną otępienia, zwłaszcza w aspekcie strategii radzenia sobie, ale też występowania takich objawów behawioralnych, jak depresja, lęk czy agresja, których psychologicznym podłożem ma być nasilone przeżywanie i nietolerancja frustracji w związku z zaburzeniami funkcji poznawczych⁽⁵²⁾.

POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE W ZABURZENIACH PSYCHICZNYCH TOWARZYSZĄCYCH OTĘPIENIOM

Międzynarodowe Towarzystwo Psychogeriatryczne proponuje kilkuetapowe, standardowe postępowanie w przypadku wystąpienia zaburzeń psychicznych i objawów behawioralnych

towarzyszących otępieniu. Jako istotny pierwszy krok wymienia poszukiwanie somatycznych przyczyn zaburzeń zachowania (ból, infekcja, problemy ze wzrokiem i słuchem, odwodnienie, wahania glikemii i ciśnienia tętniczego, zaburzenia wywołane lekami) i wykluczenie zaburzeń świadomości. W drugiej kolejności zwrócono uwagę na poszukiwanie środowiskowych przyczyn zaburzeń zachowania oraz stosowanie interwencji nefarmakologicznych. Ponadto ważne jest optymalne stosowanie inhibitorów cholinesterazy i memantyny, w kontekście zarówno dawkowania, jak i wyboru – monoterapia czy terapia łączona. Dopiero nieskuteczność tych metod lub bardzo duże nasilenie objawów zaburzeń psychicznych ma upoważniać do włączenia objawowych leków psychotropowych (patrz dalej – interwencje farmakologiczne)^(3,53).

Spośród wielu interwencji nefarmakologicznych przewodniki terapeutyczne zgodnie wskazują na konieczność prowadzenia działań edukacyjnych dla opiekunów i personelu w placówkach. Do potencjalnie skutecznych zalicza się terapie behawioralne, terapię wielosensoryczną (Snoezelen), stymulację poznawczą oraz różnorodne formy aktywności, także fizycznej^(54,56). Skuteczność takich oddziaływań, jak terapia muzyką, terapia z użyciem zwierząt (psów), aromaterapia czy terapia światłem, nie została potwierdzona⁽⁵⁴⁾.

LEKI PROKOGNITYWNE W LECZENIU ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH TOWARZYSZĄCYCH OTĘPIENIU

Odpowiednie dawkowanie inhibitorów cholinesterazy może istotnie wpłynąć na towarzyszące otępieniu zaburzenia psychiczne. Dane te dotyczą głównie otępienia w chorobie Alzheimera, otępienia z ciałami Lewy'ego oraz otępienia w przebiegu choroby Parkinsona. W badaniach wykazywano nie tylko ich efektywność w łagodzeniu niektórych objawów (zwłaszcza omamów, apatii, depresji/dysforii, lęku, pobudzenia), ale także zmniejszenie prawdopodobieństwa pojawienia się tych objawów w toku leczenia czy redukcję zużycia leków psychotropowych, w tym przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych, przeciwlękowych, uspokajających i nasennych⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

Z redukcją objawów behawioralnych (zwłaszcza pobudzenia, agresji i psychozy) u chorych z chorobą Alzheimera wiązało się także stosowanie memantyny – dotyczyło to zarówno monoterapii, jak i dodawania memantyny do wcześniej stosowanego inhibitora cholinesterazy (najwięcej danych dotyczy donepezylu)^(61,62). Nie jest jasne, czy stosowanie memantyny w otępieniach innych niż choroba Alzheimera przynosi korzyści w zakresie zaburzeń psychicznych, choć wyniki pojedynczych badań zdają się wspierać taką sugestję w przypadku otępienia z ciałami Lewy'ego i otępienia w chorobie Parkinsona⁽⁶³⁾.

LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE (LPP) W LECZENIU PSYCHOZY, POBUDZENIA I AGRESJI U CHORYCH Z OTĘPIENIAMI

LPP są niewątpliwie najczęściej stosowanymi lekami psychotropowymi u chorych z otępieniami. Objawy, których nasilenie może ulec redukcji, to, poza urojeniami i halucynacjami,

także bezsenność, pobudzenie, wrogość, labilność emocjonalna, drażliwość i agresja. LPP cechuje dość wąskie „okno terapeutyczne”, dlatego, o ile nie uzyskuje się efektu przy stosowaniu niskich czy średnich dawek, forsowanie dawek wysokich raczej nie przynosi dodatkowego efektu terapeutycznego, ale objawy niepożądane^(64,66). Współczesne zalecenia sugerują stosowanie przede wszystkim leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG), choć kwestionowane jest ich bezpieczeństwo i podkreśla się konieczność zachowania dużej ostrożności w związku z ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-mózgowych i zgonu^(64,67). Warto podkreślić, że klasyczne neuroleptyki raczej nie są rozsądną alternatywą dla LPIIG ze względu na ograniczoną skuteczność⁽⁶⁸⁾ oraz prawdopodobnie jeszcze większe ryzyko incydentów sercowo-mózgowych i zgonów niż w przypadku LPIIG^(69,70). Najprawdopodobniej najbezpieczniejszym LPIIG jest kwetiapina (dawki 25-200 mg/dobę), w randomizowanych badaniach przebadano ponadto risperidon (0,25-2 mg/dobę), olanzapinę (2,5-15 mg/dobę) oraz aripiprazol (2,5-15 mg/dobę), we wszystkich przypadkach dokumentując umiarkowaną skuteczność. Przewodniki terapeutyczne zalecają stosowanie LPIIG (i klasycznych neuroleptyków) tak krótko, jak to tylko możliwe, zwykle proponuje się także „rutynowe monitorowanie” konieczności dalszego stosowania w 3-miesięcznych interwałach^(54,64,71).

LEKI PRZECIWDOPRESYJNE (LPD) W LECZENIU ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH TOWARZYSZĄCYCH OTĘPIENIU

Wydaje się, iż w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych towarzyszących otępieniu użyteczne powinny być LPD. Niestety, wyniki badań klinicznych z zastosowaniem LPD (głównie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, SSRI) u chorych z depresją w przebiegu otępień są nieliczne i rozczarowujące. Metaanaliza siedmiu opublikowanych badań nie potwierdziła skuteczności LPD w leczeniu depresji u osób z otępieniami, natomiast wskazała na wpływ nasilenia depresji na efekty leczenia (lepsze wyniki uzyskiwano w bardziej nasilonych depresjach)⁽⁷²⁾. Jeszcze mniej danych dotyczy stosowania LPD w przypadku towarzyszących otępieniu zaburzeń lękowych. Dane dotyczące stosowania LPD w otępieniach zdają się sugerować, że SSRI (zwłaszcza citalopram/escitalopram i sertralina) oraz SNRI (wenlafaksyna) mogą być pomocne w bardziej nasilonych depresjach i u niektórych chorych z zaburzeniami lękowymi i że ich efektywność nie zależy od typu otępienia. Poza lekami z grupy SSRI/SNRI w badaniach udokumentowano efektywność trazodonu (zwłaszcza w zaburzeniach snu i w przypadku objawu „zachodzącego słońca”) oraz mirtazapiny, natomiast nie zaleca się klasycznych leków trójpierścieniowych⁽⁷³⁾. W ostatnich latach podjęto próby stosowania LPD jako leków do leczenia pobudzenia, agresji i objawów psychotycznych towarzyszących otępieniu. W dwóch randomizowanych badaniach porównawczych wykazano, że citalopram jest równie skuteczny, ale lepiej tolerowany od perfenazyny i risperidonu; podobny

efekt obserwowano w porównawczych badaniach trazodonu (vs haloperidol)⁽⁷⁴⁾.

LEKI PRZECIWPADACZKOWE W LECZENIU ZABURZEŃ BEHAVIORALNYCH TOWARZYSZĄCYCH OTĘPIENIU

Leki przeciwpadaczkowe badano jako alternatywne leczenie BPSD od wczesnych lat 80. ubiegłego stulecia, w ostatnich latach podjęto także próby zweryfikowania wyników badań otwartych w warunkach kontrolowanych. Nadzieje pokładane w lekach przeciwpadaczkowych okazały się płonne, choć wydaje się, że przy spełnieniu warunków bezpieczeństwa przynajmniej niektóre z nich mogą być opcją dla wybranych pacjentów z BPSD. Niewątpliwie najlepiej przebadane są karbamazepina (CBZ) i pochodne kwasu walproinowego (VPA) – w przypadku obu tych leków wyniki badań układają się w podobny obraz: skuteczność dotyczy niektórych pacjentów, ważne jest indywidualne dobieranie dawek oraz monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Donoszono ponadto o efektywności CBZ i VPA w przypadku wcześniejszego nieskutecznego lub źle tolerowanego stosowania neuroleptyków. Niebudzącą wątpliwości przewagą VPA jest lepsza (w porównaniu z CBZ) tolerancja leczenia oraz zdecydowanie mniejsza liczba możliwych interakcji lekowych. Nie mamy pewności, czy (a jeśli tak, to w jakim stopniu) efekty działania CBZ i VPA są specyficzne dla otępienia, czy odzwierciedlają szersze działanie tych leków na takie kliniczne aspekty kontroli emocjonalnej, które prowadzą do drażliwości, agresji i pobudzenia.

Inne niż VPA i CBZ leki przeciwpadaczkowe (z wyjątkiem okskarbazepiny) nie były dotąd oceniane w warunkach rygorystycznie skonstruowanych, kontrolowanych prób klinicznych, a dostępne raporty z otwartych badań pozwalają jedynie na domniemanie skuteczności (dotyczy to zwłaszcza gabapentyny i lamotryginy)^(75,76).

INNE LEKI W LECZENIU ZABURZEŃ BEHAVIORALNYCH TOWARZYSZĄCYCH OTĘPIENIOM

Ponieważ objawy neuropsychiatryczne towarzyszące otępieniom mają złożone podłoże neurochemiczne, standardowe, oparte na podobieństwie fenomenologicznym do zaburzeń funkcjonalnych (psychozy schizofreniczne, choroba dwubiegunowa, nawracające depresje) interwencje są często nieskuteczne. Przykładem takich sytuacji mogą być uporczywe objawy depresyjne niereagujące na typowe leki przeciwdepresyjne, a także apatia niereagująca na leki cholinergiczne. W obu tych przypadkach można podjąć próbę zastosowania leków mniej typowych a potencjalnie skutecznych. W grę wchodzi tu nietypowe leki przeciwdepresyjne (takie jak bupropion i reboksetyna) – stosowane u chorych z objawami depresyjnymi oraz agoniści dopaminergiczni (np. ropinirol) – w leczeniu apatii⁽⁷⁷⁾. W tym ostatnim przypadku można spodziewać się poprawy zwłaszcza w otępieniu w przebiegu choroby Parkinsona przebiegającym z towarzyszącą depresją i apatią⁽⁷⁸⁾.

PODSUMOWANIE

Zaburzenia psychiczne, w tym psychozy, zespoły depresyjne i lękowe, oraz pojedyncze, trudno klasyfikowalne objawy zmienionego zachowania są pospolite u chorych z otępieniami, niezależnie od ich etiologii. Ich wpływ na jakość życia (chorych i ich opiekunów) oraz naturalny przebieg choroby (zwłaszcza w kontekście „kamieni milowych”, takich jak progresja niesamodzielności i konieczność zapewnienia opieki, instytucjonalizacja czy przedwczesny zgon) został dobrze udokumentowany. Rozpoznawanie i uwzględnianie BPSD w planie terapeutycznym jest zatem istotne dla losów pacjenta oraz jakości życia jego opiekunów. Właściwe postępowanie nie może ograniczać się do interwencji farmakologicznej, zwłaszcza opartej wyłącznie na stosowaniu leków przeciwpsychotycznych, co, niestety, wciąż pozostaje dość częstą praktyką. Właściwie dawkowane leki prokognitywne (inhibitory cholinesterazy, memantyna) są warunkiem koniecznym, zwłaszcza u chorych z zaburzeniami psychicznymi towarzyszącymi chorobie Alzheimera, ale także w otępieniu z ciałami Lewy’ego i otępieniu w chorobie Parkinsona. Standardy, rekomendacje czy przewodniki terapeutyczne budują ogólne ramy postępowania klinicznego w diagnostyce i leczeniu BPSD. Konieczne są jednak indywidualizacja planu terapeutycznego oraz uwzględnienie, między innymi, dostępności do form terapii, kosztów, chorób towarzyszących oraz oceny spodziewanych korzyści i ryzyka proponowanych form leczenia. Chory powinien być zatem prowadzony w ramach spersonalizowanego programu terapeutycznego obejmującego interwencje nefarmakologiczne, edukacyjne i farmakologiczne oraz mieszczącego się, w miarę możliwości, w obowiązujących rekomendacjach. Istotne jest monitorowanie efektów leczenia i reagowanie w zależności od obserwowanej skuteczności stosowanych metod i naturalnej zmienności obrazu klinicznego BPSD oraz uwzględnianie krytycznych aspektów bezpieczeństwa, zwłaszcza w zakresie stosowania leków psychotropowych.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Esquirol J.E.D.: Des maladies mentales considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal. Ed. Baillière Jean-Baptiste (et fils), Paris 1838.
2. Alzheimer A.: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin 1907; 64: 146-148.
3. Finkel S.I., Costa e Silva J., Cohen G. i wsp.: Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. Int. Psychogeriatr. 1996; 8 supl. 3: 497-500.
4. Jeste D.V., Finkel S.I.: Psychosis of Alzheimer’s disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2000; 8: 29-34.
5. Olin J.T., Schneider L.S., Katz I.R. i wsp.: Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. Am. J. Geriatr. Psychiatry 2002; 10: 125-128.
6. Lawlor B.A.: Behavioral and psychological symptoms in dementia: the role of atypical antipsychotics. J. Clin. Psychiatry 2004; 65 supl. 11: 5-10.

7. Lyketsos C.G., Steinberg M., Tschanz J.T. i wsp.: Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 708-714.
8. Savva G.M., Zaccai J., Matthews F.E. i wsp.: Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study: Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br. J. Psychiatry* 2009; 194: 212-219.
9. Di Iulio F., Palmer K., Blundo C. i wsp.: Occurrence of neuropsychiatric symptoms and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes. *Int. Psychogeriatr.* 2010; 22: 629-640.
10. Monastero R., Mangialasche F., Camarda C. i wsp.: A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* 2009; 18: 11-30.
11. Teng E., Lu P.H., Cummings J.L.: Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007; 24: 253-259.
12. Lyketsos C.G., Lopez O., Jones B. i wsp.: Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 2002; 288: 1475-1483.
13. Benoit M., Staccini P., Brocker P. i wsp.: Behavioral and psychologic symptoms in Alzheimer's disease: results of the REAL.FR study. *Rev. Med. Interne* 2003; 24 supl. 3: 319s-324s.
14. Craig D., Mirakhor A., Hart D.J. i wsp.: A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2005; 13: 460-468.
15. Kim J.M., Lyons D., Shin I.S., Yoon J.S.: Differences in the behavioral and psychological symptoms between Alzheimer's disease and vascular dementia: are the different pharmacologic treatment strategies justifiable? *Hum. Psychopharmacol.* 2003; 18: 215-220.
16. Fernández-Martínez M., Castro J., Molano A. i wsp.: Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr. Alzheimer Res.* 2008; 5: 61-69.
17. Chan M., Lim W.S., Sahadevan S.: Stage-dependent and stage-specific phenotypic differences between vascular dementia and Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2008; 26: 513-521.
18. Aarsland D., Cummings J.L., Larsen J.P.: Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2001; 16: 184-191.
19. Johnson D.K., Watts A.S., Chapin B.A. i wsp.: Neuropsychiatric profiles in dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2011; 25: 326-332.
20. Palmer K., Lupo F., Perri R. i wsp.: Predicting disease progression in Alzheimer's disease: the role of neuropsychiatric syndromes on functional and cognitive decline. *J. Alzheimers Dis.* 2011; 24: 35-45.
21. Wilson R.S., Krueger K.R., Kamenetsky J.M. i wsp.: Hallucinations and mortality in Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2005; 13: 984-990.
22. Rosenberg P.B., Mielke M.M., Han D. i wsp.: The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2012; 27: 1248-1257.
23. Rabins P.V., Mace N.L., Lucas M.J.: The impact of dementia on the family. *JAMA* 1982; 248: 333-335.
24. Herrmann N., Lanctôt K.L., Sambrook R. i wsp.: The contribution of neuropsychiatric symptoms to the cost of dementia care. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2006; 21: 972-976.
25. Neil W., Bowie P.: Carer burden in dementia – assessing the impact of behavioural and psychological symptoms via self-report questionnaire. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2008; 23: 60-64.
26. Selbaek G., Kirkevold Ø., Engedal K.: The course of psychiatric and behavioral symptoms and the use of psychotropic medication in patients with dementia in Norwegian nursing homes – a 12-month follow-up study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2008; 16: 528-536.
27. Wetzels R., Zuidema S., Jansen I. i wsp.: Course of neuropsychiatric symptoms in residents with dementia in long-term care institutions: a systematic review. *Int. Psychogeriatr.* 2010; 22: 1040-1053.
28. Wetzels R.B., Zuidema S.U., de Jonghe J.F. i wsp.: Course of neuropsychiatric symptoms in residents with dementia in nursing homes over 2-year period. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2010; 18: 1054-1065.
29. Gonfrier S., Andrieu S., Renaud D. i wsp.: Course of neuropsychiatric symptoms during a 4-year follow up in the REAL-FR cohort. *J. Nutr. Health Aging* 2012; 16: 134-137.
30. Ropacki S.A., Jeste D.V.: Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 2022-2030.
31. Schneider L.S., Dagerman K.S.: Psychosis of Alzheimer's disease: clinical characteristics and history. *J. Psychiatr. Res.* 2004; 38: 105-111.
32. Bassiony M.M., Steinberg M.S., Warren A. i wsp.: Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: prevalence and clinical correlates. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2000; 15: 99-107.
33. DeMichele-Sweet M.A., Sweet R.A.: Genetics of psychosis in Alzheimer's disease: a review. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 19: 761-780.
34. Flirski M., Sobow T., Kloszewska I.: Behavioural genetics of Alzheimer's disease: a comprehensive review. *Arch. Med. Sci.* 2011; 7: 195-210.
35. Ostling S., Gustafson D., Blennow K. i wsp.: Psychotic symptoms in a population-based sample of 85-year-old individuals with dementia. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2011; 24: 3-8.
36. Weintraub D., Hurtig H.I.: Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164: 1491-1498.
37. Aarsland D., Ballard C., Larsen J.P., McKeith I.: A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2001; 16: 528-536.
38. Ballard C., Holmes C., McKeith I. i wsp.: Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1039-1045.
39. Solfrizzi V., D'Introno A., Colacicco A.M. i wsp.: Italian Longitudinal Study on Aging Working Group: Incident occurrence of depressive symptoms among patients with mild cognitive impairment – the Italian Longitudinal Study on Aging. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007; 24: 55-64.
40. Tsuno N., Homma A.: What is the association between depression and Alzheimer's disease? *Expert Rev. Neurother.* 2009; 9: 1667-1676.
41. Forsell Y., Winblad B.: Major depression in a population of demented and nondemented older people: prevalence and correlates. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998; 46: 27-30.
42. Rubin E.H., Veiel L.L., Kinscherf D.A. i wsp.: Clinically significant depressive symptoms and very mild to mild dementia of the Alzheimer type. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2001; 16: 694-701.
43. Sultzer D.L., Levin H.S., Mahler M.E. i wsp.: A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150: 1806-1812.

44. Naarding P., de Koning I., dan Kooten F. i wsp.: Depression in vascular dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2003; 18: 325-330.
45. Boyle P.A., Malloy P.F.: Treating apathy in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004; 17: 91-99.
46. Seignourel P.J., Kunik M.E., Snow L. i wsp.: Anxiety in dementia: a critical review. *Clin. Psychol. Rev.* 2008; 28: 1071-1082.
47. Teri L., Ferretti L.E., Gibbons L.E. i wsp.: Anxiety of Alzheimer's disease: prevalence, and comorbidity. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 1999; 54: M348-M352.
48. Gibbons L.E., Teri L., Logsdon R. i wsp.: Anxiety symptoms as predictors of nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Geropsychology* 2002; 8: 335-342.
49. Starkstein S.E., Jorge R., Petracca G., Robinson R.G.: The construct of generalized anxiety disorder in Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2007; 15: 42-49.
50. Robins Wahlin T.B., Byrne G.J.: Personality changes in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2011; 26: 1019-1029.
51. Chow T.W.: Personality in frontal lobe disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 2000; 2: 446-451.
52. von Gunten A., Pocnet C., Rossier J.: The impact of personality characteristics on the clinical expression in neurodegenerative disorders – a review. *Brain Res. Bull.* 2009; 80: 179-191.
53. International Psychogeriatric Association: Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): Educational Pack. IPA, 1998, 2002. Adres: www.ipa-online.net/pdfs/1BPSDFinal.pdf.
54. Tampi R.R., Williamson D., Muralee S. i wsp.: Behavioral and psychological symptoms of dementia: Part II – Treatment. *Clin. Geriatr.* 2011; 19: 31-40.
55. Verkaik R., van Weert J.C., Francke A.L.: The effects of psychosocial methods on depressed, aggressive and apathetic behaviors of people with dementia: a systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2005; 20: 301-314.
56. Livingston G., Johnston K., Katona C. i wsp.: Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry: Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1996-2021.
57. Campbell N., Ayub A., Boustani M.A. i wsp.: Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Clin. Interv. Aging* 2008; 3: 719-728.
58. Rodda J., Morgan S., Walker Z.: Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int. Psychogeriatr.* 2009; 21: 813-824.
59. Rolinski M., Fox C., Maidment I., McShane R.: Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 3: CD006504.
60. O'Brien J.T., Burns A.: BAP Dementia Consensus Group: Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.* 2011; 25: 997-1019.
61. Gauthier S., Loft H., Cummings J.: Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2008; 23: 537-545.
62. Wilcock G.K., Ballard C.G., Cooper J.A., Loft H.: Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J. Clin. Psychiatry* 2008; 69: 341-348.
63. Emre M., Tsolaki M., Bonuccelli U. i wsp.: 11018 Study Investigators: Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 969-977.
64. Sink K.M., Holden K.F., Yaffe K.: Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596-608.
65. Yury C.A., Fisher J.E.: Meta-analysis of the effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of behavioural problems in persons with dementia. *Psychother. Psychosom.* 2007; 76: 213-218.
66. Maher A.R., Maglione M., Bagley S. i wsp.: Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 306: 1359-1369.
67. Mazzucco S., Cipriani A., Barbui C., Monaco S.: Antipsychotic drugs and cerebrovascular events in elderly patients with dementia: a systematic review. *Mini Rev. Med. Chem.* 2008; 8: 776-783.
68. Schneider L.S., Pollock V.E., Lyness S.A.: A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1990; 38: 553-563.
69. Wang P.S., Schneeweiss S., Avorn J. i wsp.: Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2335-2341.
70. Gill S.S., Bronskill S.E., Normand S.L. i wsp.: Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 775-786.
71. Angelini A., Bendini C., Neviani F., Neri M.: Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in elderly demented subjects: is the long lasting use of atypical antipsychotic drugs useful and safe? *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2007; 44 suppl. 1: 35-43.
72. Nelson J.C., Devanand D.P.: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59: 577-585.
73. Henry G., Williamson D., Tampi R.R.: Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2011; 26: 169-183.
74. Seitz D.P., Adunuri N., Gill S.S. i wsp.: Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (2): CD008191.
75. Kononov S., Muralee S., Tampi R.R.: Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review. *Int. Psychogeriatr.* 2008; 20: 293-308.
76. Yeh Y.C., Ouyang W.C.: Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: an update review. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2012; 28: 185-193.
77. Chase T.N.: Apathy in neuropsychiatric disease: diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Neurotox. Res.* 2011; 19: 266-278.
78. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. i wsp.: EASE-PD Adjunct Study Investigators: Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1108-1115.