

DEMENCIÁKHOZ TÁRSULÓ VISELKEDÉSI ÉS PSZICHÉS ZAVAROK FELISMERÉSE ÉS KEZELÉSE ANTIPSZICHOTIKUMOKKAL: A CATIE-AD VIZSGÁLAT TANULSÁGAI

KÁLMÁN JÁNOS, KÁLMÁN SÁRA, PÁKÁSKI MAGDOLNA

Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Alzheimer-kór Kutatócsoport, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A demencia szindrómákhoz társuló viselkedési és pszichés zavarok (BPSD) különböző tünetcsoportjai húsz-kilencven százalékos gyakorisággal fordulnak elő a demencia súlyosságától és a betegek elhelyezésétől függően. A BPSD tünetek képezik az osztályos beutalások leggyakoribb okát, és tovább emelik a demenciához társuló morbiditási és mortalitási rizikókat. Legtöbbször ez a nehezen meghatározható tünetcsoport vezet az ápolók pszichés és szomatikus dekompenzációjához. A szindróma gazdasági és társadalmi vonzatai messze meghaladják a demencia kognitív tüneteinek jelentőségét.

Jelen összefoglaló célja a BPSD tünetek felismerésével, differenciál-diagnosztikájával és etiopatomechanizmusával kapcsolatos ismeretek áttekintése különös tekintettel az atípusos antipszichotikummal megvalósítható hazai terápiás lehetőségekre. A kezelési stratégiák meghatározásával párhuzamosan alapvető fontosságú a BPSD tünetek gyakran komplex (bio-pszicho szociális) kiváltó okainak felderítése. Csak az etiológiai faktorok felismerése után kerülhet sor a nemfarmakoterápiás megközelítésekre az enyhe, közepesúlyos szindrómák esetében első választásként. Közepesúlyos és súlyos esetekben a farmakoterápiás intervenciók javasolhatóak.

A neuropatológiai, neurokémiai és radiológiai vizsgálatok adatai egyértelműen igazolták, hogy a BPSD tünetek nem egyetlen neurotranszmitter rendszer kóros működésére vezethetők vissza, hanem arányeltolódások mutathatók ki a biogén amin, valamint az excitátoros és inhibitoros transzmitter rendszerek központi idegrendszeri aktivitásában. Ennek megfelelően a rendelkezésre álló farmakoterápia is irányulhat például a dopaminerg, szerotoninerg, noradrenerg, excitátoros és GABA-erg transzmisszió újrahangolására anti-

pszichotikumok, antidepresszívumok, fázis profilaktikumok és benzodiazepinek alkalmazása révén. A komplex támadáspontú (nem csak egy neurotranszmitter rendszerre ható) atípusos antipszichotikumok közül a risperidon hatékonyságát számos klinikai tanulmány bizonyította a demenciához társuló BPSD tünetek kezelése során. A CATIE-AD vizsgálat első eredményei is ezt erősítik meg, kiegészítve azzal, hogy az atípusos antipszichotikumok a BPSD tünetek közül az Alzheimer-kórhoz társuló düh, agresszió és paranooid gondolatok kezelésére hatékonyak, a kognitív tünetekre, életminőségre és az ápolási szükségletekre azonban nincsenek hatással.

KULCSSZAVAK: demencia, Alzheimer-kór, viselkedési és pszichés tünetek, antipszichotikum, CATIE-AD, risperidon

RECOGNITION AND TREATMENT OF BEHAVIORAL AND PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS OF DEMENTIAS: LESSONS FROM THE CATIE-AD STUDY

The prevalence of the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) varies between 20-90%, depending on the care settings and severity of the dementia syndrome. BPSD is the major reason for referrals to secondary care. It exacerbates the dementia-associated morbidity and mortality rates. Furthermore, while BPSD is not a properly defined syndrome, it frequently induces psychic and somatic complaints in caregivers. The social and economic impacts of the BPSD far outweigh the importance of the cognitive symptoms of dementia.

The aim of this review is to present the most recent findings regarding the recognition, differential diagnosis, aetiology, and pathomechanism of BPSD with a special focus on the local therapeutic

tic possibilities with the atypical antipsychotics. Of utmost importance is the process of identifying the complex bio-psycho-social aetiological factors in parallel with defining the treatment strategies. Only after the correct recognition of the potential aetiology, non-pharmacological interventions are recommended to start with as first choice treatment in mild and mild-to-moderate BPSD, while in moderate and severe cases pharmacotherapeutic approaches are recommended from the start.

Recent findings of neuropathological, neurochemical and neuroimaging studies yielded unequivocal evidence that the BPSD symptoms are not a consequence of a single neurotransmitter imbalance, but rather of disproportionate level changes in biogenic amines, excitatory and inhibitory transmitters in the central nervous sys-

tem. Consequently, the available pharmacotherapy should target the balancing of the dopaminergic, serotonergic, noradrenergic, excitatory and GABAergic neurotransmission by using antipsychotics, antidepressants, phase-prophylactic agents, and benzodiazepines. Several clinical studies have proven the efficacy of atypical antipsychotics that target multiple neurotransmitter systems in treating BPSD. The first results of the CATIE-AD study also confirm these findings and indicate that the atypical antipsychotics are effective in controlling anger, aggression and delusions in Alzheimer's disease, while cognitive symptoms, quality of life and care needs are not improved.

KEYWORDS: dementia, Alzheimer's disease, behavioral and psychological symptoms, antipsychotics, CATIE-AD, risperidone

Bevezetés

A különböző eredetű demencia szindrómákat három fő tünetcsoport alkotja (kognitív, affektív és viselkedési), amelyeket többféleképpen csoportosíthatunk. A klinikai szempontok szerint legelfogadottabb csoportosítás kognitív, valamint viselkedési és pszichés tüneteket (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) különböztet meg (Tunis és mtsai 2002; McKeith és Cummings 2005). A demenciához társuló kognitív tünetek (tanulási zavarok, rövid és hosszú távú memória deficit) megkülönböztetése, felismerése és súlyosságuk kvantifikálása a klinikus számára egyszerűbb feladat, mint a BPSD tünetek felismerése és kezelése (Tariska 2000a,b). Talán ezért is alakult úgy történetileg, hogy a különböző eredetű demencia szindrómákhoz társuló kognitív tünetek, idáig nagyobb figyelmet kaptak mind a klinikusok mind a kutatók részéről. A BPSD tünetek késői „felfedezéséhez” az is hozzájárulhatott, hogy ha a demencia szindrómára gondolunk mindenkinek elsősorban az emlékezés és figyelemzavar, az exekutív működések problémái, és a tanulási emlékezési deficit jut eszébe. A BPSD tünetek ezért sokáig a gerontopszichiátria „elhanyagolt területének” számítottak (Allen és Burns 1995).

Maga a BPSD elnevezés sem nagyon régi, 1996-ban az International Psychiatric Association (IPA) vezette be. Egy nem betegségspecifikus klinikai szindrómáról, szub-szindrómáról van szó, amelyet igen heterogén tünetcsoportok alkotnak.

Kialakításában biológiai, pszichológiai és szociális tényezők interakcióit feltételezik. A költséghatékonysági, gazdasági mutatókat tekintve a BPSD tünetek jelentősége a kognitív tüneteket messze meghaladó (Finkel és mtsai 2000).

Jelen összefoglaló célja a BPSD tünetekkel kapcsolatos ismeretek áttekintése, azaz a szindróma meghatározása, kialakulásának, biológiai hátterének bemutatása a felmerülő diagnosztikus és differenciál diagnosztikus problémák megbeszélése, valamint a korszerű, hazai viszonylatban is alkalmazható terápiás lehetőségek bemutatása.

Viselkedési és pszichés tünetek és csoportosításuk

A hazai orvosi gyakorlatban a BPSD elnevezéssel ritkán találkozhatunk. Helyette a klinikusok általában az agitáció, agresszív viselkedési zavar, nehéz vagy diszruptív viselkedés elnevezéseket használják, amelyek azonban szemantikailag nem felelnek meg a BPSD teljes tünettának. Használatuk nem nevezhető korszerűnek és kívánatos lenne a kimondva kissé nehézkes demenciában előforduló viselkedési és pszichés zavarok, vagy röviden BPSD elnevezés alkalmazása a mindennapi klinikai gyakorlatban. A BPSD tüneteket a BNO-10 is besorolja és megkülönböztet demenciákat járulékos tünetek nélkül, illetve járulékos tünetekkel (WHO, ICD-10). Ez utóbbi csoporton belül téveszmékkel, hallucinációkkal, kevert tünetekkel előforduló alcsoportokat is el lehet külö-

níteni. Az egyes szubszindrómák kritériumainak meghatározását azonban nem tartalmazza az európai klasszifikációs rendszer. Ezek kidolgozása, validálása még nem készült el.

A BPSD tünetekkel kapcsolatosan nemcsak a diagnosztikus kritériumok szintjén van probléma. Alkalmazásukkal kapcsolatosan is számos kérdés merül fel. Nem tudjuk, hogy egyetlen szindrómának felelnek-e meg, vagy szubszindrómák rendszeréből állnak, és időbeli változékonyságuk törvényszerűségei sem tisztáztak. Kialakulásával kapcsolatos biológiai ismereteink nagymértékű heterogenitásra utalnak neurokémiai, neurobiológiai hátterük tekintetében is. Az sem tisztázott pontosan, hogy milyen formáik, és mikor igényelnek terápiás intervenciókat, esetleg farmakoterápiás megközelítést. A terápiás válasz különbségeit, hatékonyságát sem ismerjük az egyes demencia szindrómákhoz társuló BPSD tünetek kezelése tekintetében.

A szindróma elnevezéséből kiindulva a BPSD tüneteket két fő csoportba sorolhatjuk. A viselkedési tünetek közé az agresszív magatartás, agitáció, kóborlás, gátlástalan viselkedés tartozik, a pszichés tünetekhez pedig a különböző hallucinátoros élmények, doxazmák, irritabilitás, alvás és étvágyzavarok sorolhatók (Robert és mtsai 2005).

A BPSD tüneteket csoportosíthatjuk a gyakorló orvos, illetve a hozzátartozó szempontjai alapján is. Az előbbinek megfelelően a különböző összefoglalók három fő csoportot különítenek el: pszichomotoros, pszichés és viselkedési zavarokat (Lyketsos és mtsai 2001). A pszichomotoros zavarokhoz az agitáció és kóborlás, a pszichés zavarokhoz a hallucinációk, delúziók, az affektív tünetek és az anxietas tartoznak, a viselkedési zavarokhoz pedig az agresszivitás és az alvászavarok sorolhatók.

A hozzátartozói stressz szerint Lanari és mtsai (2006) három alcsoportot különítenek el. A hozzátartozók számára a legnagyobb problémát a hallucinációk, doxazmák, agresszió, nyugtalanság, alvászavar és a depresszív tünetek okozzák. Második helyre pedig az agitáció, kóborlás, sikoltozás és mizidentifikációs problémák kerültek. A harmadik, a legkevebb gondot okozó csoportba pedig a perszeverációk, repetitív beszéd, sírás, káromkodás, anxietas és apathia került besorolásra.

A BPSD tünetek időbeli lefolyásukat tekintve is nagy variabilitást mutatnak (Doody és mtsai 1995). Megküldöztethetünk fluktuáló (Schultz és

mtsai 1995) és krónikus formákat. Az Alzheimer-kórhoz (AK) társuló BPSD tünetek gyakoriságát a klinikai diagnózis megállapítása és az idő függvényében Jost és Grossberg foglalta össze (szóbeli közlés). Adataik szerint a klinikai diagnózis megállapítása előtt 20-30 hónappal leggyakrabban az affektív tünetek, depresszió, szuicid gondolatok egyre fokozódó szociális elszigetelődés jelentkezhet 10-60%-os gyakorisággal. Később (a klinikai diagnózis megállapítása előtti 8-10 hónapban) a szorongásos tünetek, önvádolás, mikromániás, nihilisztikus doxazmák jelentkezése, valamint a diurnális ritmus felborulása jellemezhető. A klinikai diagnózis megállapítása utáni évben a BPSD tünetek közül még mindig a hangulati labilitás, szenzitivitás, agitáltság, kóborlás fordul elő leggyakrabban, 40-80%-os gyakorisággal (Craig és mtsai, 2005). Az ezt követő években a hallucinációk és az agresszív magatartás különböző formái jelentkeznek 20-40%-os gyakoriságban. Hangsúlyozzuk azonban, hogy ezek az adatok csak az AK betegeknél előforduló BPSD tünetekre vonatkoznak és tájékoztató jellegűek.

Epidemiológia

A BPSD tünetek gyakoriságát tekintve rendkívül szélsőséges adatokat találhatunk az irodalomban annak függvényében, hogy milyen környezetben (intézetben, kórházi körülmények, vagy otthoni körülmények) és a demencia szindróma milyen súlyossági állapotában vizsgálták a tünetek gyakoriságát (Robert és mtsai 2005). Természetesen a különböző eredetű demenciák (AK, vaszkuláris demencia, Lewy-testes demencia, fronto-temporális demencia) esetében szintén más-más gyakorisággal fordulnak elő az egyes BPSD tünetek (McKeith és Cummings 2005).

Általánosságban azt mondhatjuk, hogy a demencia szindróma prodromális állapotának tekintett enyhe kognitív zavarban már 50%-os gyakorisággal figyelhetők meg elsősorban az affektív kluszterhez tartozó BPSD tünetek (Verhey és mtsai 2003). Kifejlődött demencia szindrómában a BPSD tünetek gyakorisága 20-90% között változik súlyosságtól függően (Bassiony és mtsai 2000). Intézeti körülmények között már 90%-os gyakoriságról is beszámoltak. Idősek otthonában pedig 20-50%-os előfordulási arányokat ismerünk (Ropacki és mtsai 2005). Az egyes tünetek közül az apathia előfordulása 45%, a depresszív tüneteké 44% (Rosen és Zubenko 1991), az agitáció

gyakorisága pedig 40% körül valószínűsíthető a különböző vizsgálatok adatai szerint (Bassiony és mtsai 2002). Fontos szempont, hogy az esetek 40%-ban nem egyetlen BPSD tünet van jelen, hanem igen gyakran akár ötnél több tünet is előfordulhat a demens betegeknél (Finkel és mtsai 2000, Lyketsos és mtsai 2001).

BPSD tünetek mint az intézeti elhelyezés és mortalitás prediktorai

A BPSD tünetek jelentőségét az adja meg, hogy az idős, demens személyek intézeti elhelyezésének és mortalitásának legfontosabb meghatározói (Hamel és mtsai 1990, Magni és mtsai 1996). Az intézeti elhelyezések eldöntésében kiemelkedő fontosságú a gondozói stressz, amely legtöbbször a BPSD tünetekre vezethető vissza. A stressz mellett a gondozó életkora (hiszen 60 éves kor felett a gondozók nehezebben bírkóznak meg az idős betegek gondozásainak kihívásaival), valamint a demencia szindróma súlyossága és típusa a legfontosabb meghatározó tényező az intézeti elhelyezés szempontjából. Arra is vannak adatok, hogy ha a gondozó nem közvetlen családtag, azaz nem házastárs vagy gyermek, akkor könnyebben kezdeményezi a demens beteg elhelyezését.

A BPSD tünetek mortalitási prediktor hatásával kapcsolatos felmérés szerint a tájékozási problémák, elesések és az öltözködési nehézségek, mint a BPSD következményei, közel kétszeresére növelik a demens betegek mortalitási rizikóját.

BPSD mérőskálák

A BPSD tünetek felismerése a mindennapi klinikai gyakorlatban látszólag egyszerű feladat. Ennek ellenére a BPSD-vel kapcsolatos farmakológiai vizsgálatok nehézségei a specifikus mérőskálák hiányára vezethetők vissza.

A BPSD tünetek szűrésére súlyosságának megállapítására több a kezelőorvos vagy a hozzátartozó együttműködését igénylő mérőskála ismeretes (Burns és mtsai 2002). Ezek közül a legáltalánosabban elterjedt a neuro-pszichiátriai mérőskála (Neuropsychiatric Inventory, NPI). Az NPI tizenkét kérdéscsoportból áll, melyet a gondozóval történő interjú alapján tölt ki a kezelőorvos (Cummins és mtsai 1994). Klinikai farmakológiai vizsgálatokban gyakran használják a farmakoterápia hatékonyságának megítélése céljából.

Szintén a BPSD tünetek mérésére tervezték az Alzheimer Viselkedési Skálát (Behavioral Scale

of AD, BEHAVE-AD). A BPSD tünetek közül az agitáció súlyosságának megítélésére használják a Cohen-Mansfield Agitáció mérőskálát (CMAI), de ilyen esetekben hasznos lehet a Mindennapi Aktivitás Skála (Activities of Daily Living, ADL) is (Tekin és mtsai 2001b). Az időskori affektív tünetek felmérésére pedig a Hamilton (Hamilton 1960), a Montgomery-Asberg Depresszió Skála (Montgomery és Asberg 1979) és a Cornell Skálák (Alexopoulos és mtsai 1988) használatosak.

Agitált viselkedés

A BPSD tünetek közül az agitációt olyan nem megfelelő verbális és vokális aktivitásként definiálhatjuk, amely nem zavartsággal, illetve nem szükségletekkel kapcsolatos. Cohen-Mansfield és Billing felosztása szerint négy formáját különböztethetjük meg. Verbálisan agitált nem agresszív, fizikálisan nem agresszív, fizikálisan agresszív és verbálisan agresszív formák ismertek (Cohen-Mansfield és Billing 1986).

A demens betegeknél előforduló agitált viselkedés agresszív formái között verbális és fizikális agressziót különböztethetünk meg. A verbális agresszivitáshoz tartozik a kiabálás, sikoltozás, szitkozódás. Míg a fizikális agresszivitásnak auto- és heteroagresszív formái különíthetők el. A fizikális agresszivitás indirekt formája demenciában gyakran passzív ellenállásban, az étel és ital visszautasításában, a kooperatív viselkedés megtagadásában áll. A direkt formáknál pedig a saját testen okozott sérülések, sértések, karmolások fordulnak elő.

Az önkárosító viselkedésnek három fajtája különíthető el. Rezisztens agresszív, visszautasító és viselkedészavaros. Ez a viselkedés általában a demencia súlyos formáiban fordul elő, és pozitív korrelációt mutat a kognitív károsodás mértékével, de a depresszióval és öngyilkossági gondolatokkal nem áll összefüggésben (Morriss és mtsai 1995).

Ennek ellenére az alapvető szükségletek elutasítása lehet a passzív szuicid magatartás része is. A fizikális agresszivitás heteroagresszív formáinál a demens személyek haraphatnak, rúghatnak, karmolhatnak, vagy üthetnek, esetleg köpködhetnek, vagy különböző a környezetükben található tárgyakat hajgálhatnak a gondozó személyzet irányába.

A nem agresszív agitált viselkedés esetében is verbális és fizikális alcsoportokat különböztethetünk meg. Nem agresszív verbális agitációhoz a

perszeveratív jellegű ismételtetések, kérdések, míg a fizikális formákhoz a pszichomotoros nyugtalanság, szociális normákat sértő, inadekvát viselkedés, vagy kóborlás, gyűjtögetés tartozik.

Az agitált viselkedésnek különböző súlyossági fokozatai különíthetők el. Az enyhe formák közé a lábdobogás, ruhaigazgatás, gyakori fel-leállítás, járkálás, bóccorgás, fokozott verbalizáció és a fragmentált, célirányt vesztett viselkedések tartoznak. A közepesen súlyos formák esetében zaklatott, repetitív mozgásmintázatról, monoton mozgásviharról beszélhetünk. A súlyos formáknál teljes motoros inkohérensia alakulhat ki (Buhr és White 2007).

Agresszív viselkedés

A BPSD tünetek közül az agitációhoz tartozik az agresszív viselkedés, agresszivitás is, amelyet Patel és Hope (1993) szerint úgy határozhatunk meg, hogy egy nem véletlen káros hatás egy másik személy vagy objektum irányában. A demenciákban előforduló agresszív viselkedés összefüggésben áll az affektív tünetekkel (Lyketsos és mtsai 1999) forenzikus következményei is lehetnek, hiszen néha testi sértés vagy életellenes bűncselekmények formájában manifesztálódik.

A verbális agresszivitás a leggyakoribb forma. Egyes vizsgálatok 35-50%-os előfordulást találtak közepesen súlyos és súlyos demencia szindrómák esetén (Aarsland és mtsai 1996). Az agresszív magatartás az idősek otthonában történő elhelyezések legfontosabb prediktora (Morris és mtsai 1995, 1996).

BPSD-hez társuló affektív tünetek

A BPSD tünetek közé tartozó affektív szindrómák (depresszió vagy depresszív tünetek) elsősorban a demencia szindrómák prodrómális stádiumaiban, vagy enyhe formákra jellemző sajátosságok. A Levy és mtsai (1996) vizsgálati adatai szerint enyhe depresszív tünetek (sírósság, reménytelenség, büntudat) az AK betegek 40%-ban mutatható ki. Az affektív tünetek, depresszió éves prevalenciája 1,5% AK-ban. Major depressziót pedig az esetek 10-17%-ban sikerült kimutatni (Rovner és mtsai 1986).

A demencia szindrómához társuló affektív tünetek felismerése gyakran nehéz lehet még a tapasztalt klinikus számára is, hiszen a demencia tünetek maszkírozhatják az affektív tüneteket, másrészt az affektív zavarokhoz társuló pszeudode-

mencia a megfelelő szűrőteszt hiányában nehezen különíthető el a tényleges kognitív hanyatlás tünetcsoportjától. Devanand és mtsai (1998) vizsgálatai szerint a demenciában előforduló affektív tünetek jelenléte és lefolyása független a szindrómához tartozó viselkedési és kognitív tünetektől.

Az affektív tünetek magas előfordulása az antidepresszívumok adásának fontosságát hangsúlyozza a BPSD kezelése során. Az antidepresszívumok a BPSD tünetek közül az agitáció és pszichotikus tünetek kezelésében hatékonyak lehetnek. Ennek kiderítésére, a CATIE-AD vizsgálatban az SSRI csoportba tartozó citalopram ilyen irányú hatását is vizsgálták AK betegeknek anti-pszichotikumokkal és placebóval összehasonlítva. Az antipszichotikumokra vonatkozó eredményeket a közelmúltban publikálták (Sultzer és mtsai 2008), de a citalopram-mal kapcsolatos adatok még nem állnak rendelkezésre.

A BPSD tünetek szövődményei

Bár nem tartoznak a BPSD tünetekhez közvetlenül, mégis fontos beszélnünk az egyensúlyzavarokról, elesésekről, inkontinencia problémákról, a táplálkozási és alvászavarokról a BPSD tünetek megbeszélése során, mivel ezek a problémák közvetve, vagy közvetlenül a BPSD tünetek kialakulásának okai, de következményei is lehetnek.

Egyensúlyzavarok, elesések az agitált magatartás részeként fordulhatnak elő akár 35-40%-os gyakorisággal, és mind az AK-ban, mind a vaszkuláris demenciában kialakuló vazoregulációs és vegetatív zavarokra vezethetők vissza. Hasonló problémákat okozhat azonban a BPSD tünetek kezelésére alkalmazott antipszichotikus vagy anxiolitikus kezelés is, hiszen bizonyos első és második generációs antipszichotikumok alfa-adrenoreceptor blokkoló hatásuk révén hajlamosíthatnak ortosztatikus hypotóniára. Továbbá interakcióik révén fokozhatják az antihipertenzívumok hatását is az alfa1-adrenoreceptorokon. Erre az antipszichotikus mellékhatásra is gondolnunk kell a BPSD tünetek kezelése során.

Az inkontinencia problémák is igen gyakran vezethetnek BPSD tünetekhez. A szfinkter kontroll centrális zavarát a cinguláris és a prefrontális cortex diszkonnekciója okozhatja és szinte minden demencia formában gyakori. Az inkontinencia problémák másodlagosan elesésekhez vezethetnek (a sietős fürdőszobába való kitalálás nehézségei) a társuló szövődmények (infekciók, fáj-

dalom szindrómák) szintén következményes BPSD tüneteket okozhatnak.

A demenciához társuló táplálkozási zavarok a kielégítetlen szükségletek miatt kialakuló BPSD tünetek miatt említhetők meg. Az epidemiológiai adatok szerint a demens betegek 12-50%-a táplálkozási zavarokkal küszködik. A betegek intézeti elhelyezésével (pl. BPSD tünetek miatt) évente 4%-os testsúlycsökkenés jósolható meg előre (White és mtsai 2004). A táplálkozási zavarokhoz társuló súlyvesztés igen fontos mortalitási prediktor a demens betegek esetében.

Az alvászavarok és a BPSD tünetek kapcsolata

Az inkontinencia problémák alvászavarokhoz is vezethetnek demencia szindrómákban. Az alvászavarok gyakorisága a demencia súlyosbodásával nő (13-40%). A legsúlyosabb esetekben a napi circadián ritmus teljes felborulása következik be, amely szintén BPSD tüneteket okozhat (Allen és mtsai 1997). Demens személyeknél megfigyelhető elsődleges alvászavarok gyakran alvási apnoéval, nyugtalan lábszindrómával (antipszichotikumok okozhatnak ilyen) és REM-hez társuló viselkedési zavarokkal (REM alatti atónia hiánya és pszichomotoros agitáció) állnak kapcsolatban (Grace és mtsai 2000). Az alvásciklushoz, elsősorban az alvás REM fázisához kapcsolható viselkedésvizsgálatok is előfordulhatnak AK-ban, de diffúz Lewy-testes demenciában, multi-szisztémás atrófiában és Parkinson-kórban is gyakoriak (Boeve és mtsai 2001). Boeve és mtsai (2001, 2004) szerint a REM alvászakaszhoz kapcsolható viselkedésvizsgálatok szinukleinpátiákban gyakoribbak, mint taupátiákban.

Az alvás-ébrenlét ciklusának zavarai szezonális változásokat is mutatnak AK-ban, és következményes BPSD tüneteket okozhatnak (Ancoli-Israel és mtsai 1997). Bliwise és mtsai (1989) szerint a téli hónapokban gyakrabban fordulnak elő ilyen problémák demens személyeknél.

Demencia specifikus BPSD tünetmintázatok

A BPSD tünetek mintázata jellemző az egyes specifikus demencia formákra. AK-ban elsősorban agitáció, irritabilitás, apátia és depresszió a gyako-

ri, deluziók és hallucinációk ritkábban fordulnak elő (Geerlings és mtsai 2000). A BPSD tüneteket mutató AK betegeknek az agyi SPECT vizsgálat még a többi AK beteghez viszonyítva is nagyobb fronto-temporális perfúziós deficitet igazolt (Benoit és mtsai 2002). A post-mortem vizsgálatok adatai szerint a pszichotikus tünetekkel rendelkező AK betegek agyában több neurofibrilláris fonalék található (Farber és mtsai 2000).

A BPSD tünetek közül vaszkuláris demenciában az affektív tünetek, hangulatzavar, apátia fordul elő leggyakrabban, de anxietás és pszichotikus tünetek is jelentkezhetnek a vaszkuláris léziók talaján kialakuló frontális diszkonnekciós szindróma miatt.

Lewy-testes demenciában vizuális hallucinációk, mizidentifikációk jelentkezhetnek, akár 80%-os előfordulási gyakorisággal. A REM fázisban előforduló BPSD tünetek közül pavor nokturnusz jelentkezhet atonia nélkül. A hallucináló Lewy-testes betegek agyában még az AK betegeknek is nagyobb mértékű kolinerg deficit fordul elő. Neuroradiológiai képalkotó eljárásokkal csökkent vérátáramlást igazoltak az elsődleges és másodlagos vizuális kortextben. Neuropatológiailag pedig több Lewy-test mutatható ki a hallucináló betegek temporális lebenyében és amigdálájában.

Fronto-temporális demenciákban a BPSD tünetek közül ritualizált sztereotíp viselkedések, gátlástalanság, dezinhibíció fordul elő. A fronto-temporális demens betegeknek az étvágy markáns változása mindkét irányban (csökkent vagy fokozott) előfordulhat, és a szénhidrát éhség is gyakori tünete ennek a demencia formának. Neuroradiológiai képalkotó eljárásokkal a frontális és a temporális lebeny kifejezettebb érintettsége mutatható ki a BPSD tünetek esetén (Barber és mtsai 1999).

Parkinson-kórban előforduló demencia szindróma esetén vizuális hallucinációk, deluziók és a REM alváshoz társuló viselkedésvizsgálatok fordulnak elő leggyakrabban.

Progresszív szupranukleáris bénulás esetén pedig a frontál lebeny tünetek közül a gátlástalanság, dezinhibítoros magatartás, apátia a leggyakoribb viselkedési és pszichés tünet.

Kortikobazális degenerációban a BPSD tünetek közül az affektív tünetekkel találkozhatunk leggyakrabban (McKeith és Cumings 2005).

A BPSD tünetek differenciál-diagnosztikája

A BPSD tünetek differenciál diagnosztikus problémáinál két szindrómát is érdemes megemlíteni: az egyik a Charles Bonnet szindróma, a másik pedig az Ekblom pszichózis.

A Charles Bonnet szindróma tünetei közé tartoznak a BPSD tünetek között is megtalálható hallucinációk (Ffytche 2007). A Charles Bonnet szindróma esetében azonban egyszerű vagy komplex vizuális hallucinációk fordulnak elő sztereotíp és repetitív jelleggel, megtartott belátással elsődleges és másodlagos deluzív tünetek nélkül, melyek a pulvino-kortikális pályák szelektív károsodására vezethetők vissza (Ffytche 2007). Fontos elkülönítési szempont az is, hogy a Charles Bonnet szindrómára főleg a vizuális hallucinációk a jellemzőek, más modalitású hallucinációk általában nem fordulnak elő (Ffytche 2007). A szindróma sajátossága az is, hogy a kognitív hanyatlás, azaz a demencia tünetei hiányoznak.

A másik szindróma, az Ekblom pszichózis vagy bőrférgességi téboly időskorban is előfordul és társulhat demencia tünetekkel. Ez a pszichotikus zavar a bőr férgességével kapcsolatos percepciók zavarok és deluzív tünetek formájában jelentkezik és antipszichotikumokkal sikeresen kezelhető (Tényi és Trixler 1990).

A klinikai értékelés menete

A BPSD tünetekkel kapcsolatosan a demens betegek a legkritikább esetben szoktak panaszkodni, orvoshoz fordulni. Az esetek többségében a hozzátartozók keresik meg a kezelőorvost a tünetek révén kialakult ápolási, gondozási problémák miatt. A klinikai értékelés során fontos szempont, hogy ne csak a hozzátartozó által említett tünetre fókuszáljunk, hanem minden BPSD tünetre szűrjük a beteget, illetve kérdezzünk rá a hozzátartozónál.

A BPSD tüneteket mindig értékeljük a beteg és a gondozó szempontjából is. Fontos szempont, hogy a tünetek időbeli jelentkezését, lefolyását is vizsgáljuk, hiszen sokszor az időfüggés megértése révén lehet a kialakulásukban szerepet játszó szociális, biológiai tényezőket is felderíteni. Mindig gondolnunk kell a pszichológiai, biológiai és szociális okok közös előfordulására is.

A BPSD tünetek klinikai értékelése során a tünetek jellegét vizsgálunk kell a betegek napi akti-

vitása és a demencia szindróma kognitív tünetek viszonylatában. A lehetséges okok kiderítéséhez belgyógyászati, neurológiai és pszichiátriai vizsgálat elvégzése szükséges a betegektől és a gondozóktól végzett célzott anamnézis felvétel után. A komplex szomatikus kivizsgálást laboratóriumi és neuroradiológiai célzott műszeres vizsgálatokkal kell kiegészíteni. A sikeres terápiás megközelítés szempontjából fontos, hogy a problémaviselkedés kontingenciáit minden egyes esetben pontosan meg tudjuk határozni.

A BPSD tünetek neuroanatómiai alapjai

Számos BPSD tünet háttérben frontális pszichoszindróma, azaz a homloklebeny különböző területeinek tünettana és diszfunkciója igazolható. Ennek megfelelően mediális, dorzolaterális és orbitofrontális pszichoszindrómákat különböztünk meg anatómiai lokalizációjuk szerint.

Az orbitofrontális szindrómák az elülső cinguláris cortex, valamint a mediális, frontális és az orbitofrontális girusok működési zavarai következtében alakulnak ki. Ennek a neuroanatómiai régióknak az érintettsége a BPSD tünetek közül impulzivitást, irritabilitást és dezinhibíciós magatartást okozhat. Az empátia hiánya az AK betegek agyában az orbitofrontális régióban kimutatható neurofibrilláris fonadékok mennyiségével mutat szoros összefüggést (Tekin és mtsai 2001a).

A dorzolaterális frontális pszichoszindróma esetében az exekutív működések zavara és perszeveratív viselkedés fordul elő, amely a BPSD tünetek során is kimutatható mentális flexibilitás csökkenésével és motoros programozási nehezítettséggel hozható összefüggésbe. A mediális frontális pszichoszindrómák BPSD tünetei közül a spontánitás hiánya, apátia, motiváció hiány és hipobuliás állapotok emelhetők ki. A deluzív tünetek pedig a temporális lebeny aszimmetrikus atrofijával voltak összefüggésben (Geroldi és mtsai 2000).

A frontális és temporo parietális kérgi területek diszfunkcionalitása mellett a bazális ganglionok, a limbikus rendszer és az agytörzsi monoaminerg és excitatoros rendszerek, vegetatív központok működési zavara és diszkonnekciója is szerepet játszik az egyes BPSD tünetcsoportok kialakításában (Frisoni és mtsai 1999).

A BPSD tünetekhez társuló neurotranszmitter eltérések és biológiai korrelátumok

A BPSD tünetek neurotranszmitter eltéréseit célzó neurokémiai, neuroradiológiai kutatások (funkcionális MR, agyi SPECT, PET) és neuropatológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy nem egyetlen neurotranszmitter rendszer deficitje okozza ezeket (Procter és mtsai 1988, Kotrla és mtsai 1995). Ma úgy gondoljuk, hogy a BPSD tünetek kialakulásáért több neurotranszmitter rendszer egymással is összefüggő közös zavara (hiszen egymás működését is szabályozzák) tehető felelőssé (Lanari és mtsai 2006). Így többek között az acetilkolin, a biogén aminok közül a noradrenalin és szerotonin rendszer eltéréseit találták (Zweig és mtsai 1989), de az excitátoros és inhibitoros neurotranszmitter rendszerek (glutamát és GABA) áthangolódása is kimutatható (Cummings és mtsai 1998, Lanctôt és mtsai 2001, Lanari és mtsai 2006).

A BPSD biológiai korrelátumai közül klinikailag a leghasznosíthatóbbaknak az agyi vérátáramlás zavarai bizonyultak. Agresszív magatartás esetén az agyi SPECT vizsgálaton csökkent bal oldali frontotemporális agyi vérátáramlás látható az AK betegeknel (www.hamenclinics.com). A Parnetti vizsgálat (2001) eredményei szerint a BPSD tünetekkel rendelkező AK betegek esetében nagyobb mértékű az agyi vérátáramlás romlása a frontális és a temporo-parietalis területeken, de még az occipitális lebenyben is, mint az ilyen tünetekkel nem rendelkező AK személyeké.

A szerotoninerg neurotranszmisszió eltérései a BPSD tünetek közül elsősorban az affektív tünetekkel mutatnak kapcsolatot. A depresszív tüneteket mutató betegeknel fokozott szerotoninerg aktivitást találtak az elülső cinguláris kéreg, valamint a talamusz és a bazális ganglionok területén az agyi képalkotó eljárásokkal (Förstl és mtsai 1992). Az agyi SPECT vizsgálatok depressziós AK betegeknel csökkent prefrontális és fokozott limbikus működést igazoltak (www.hamenclinics.com) és csökkent frontális metabolizmust (Hirono és mtsai 1998). A depresszív tünetek közül az apathiát találták összefüggésben a vérátáramlási deficittel (Craig és mtsai 1996).

A képalkotó eljárásokkal igazolt funkcionális zavarok említett példái megfelelnek a rostrális raphe magvakból kiinduló szerotoninerg projekciós területeknek. Hiszen a szerotoninerg neuronok többsége a prefrontális kortextben a bazális ganglionok területére (kapcsolatok a kolinerg pályák-

kal), továbbá a limbikus-hippokampális területekre adnak projekciókat. Ennek megfelelően a szerotonin metabolitok (5-HIAA) csökkent szintjét találták AK betegek agyában és ez a deficit erős korrelációt mutatott a kognitív teljesítmény hanyatlásával. A frontális szerotonin deficit pedig a betegek agitáltságához kapcsolható. Garcia-Alloza és mtsai (2005) post mortem vizsgálatai szerint az AK betegek pszichotikus tünetei a temporális kortex szerotonin markereinek csökkenésével mutatott összefüggést (Chen és mtsai 2000).

Az AK betegek BPSD tünetei és a szerotoninerg diszfunkciókra vonatkozó megfigyelések felvetik annak lehetőségét, hogy a szerotoninerg hatású pszichofarmakonok hatékonyak lehetnek a BPSD tünetek kezelésében (Lanctôt és mtsai 2001, 2002). Ilyen irányú, de kis elemszámú vizsgálatokat már végeztek, biztató eredményekkel (Pollock és mtsai 2002). A közeljövőben várható a CATIE-AD vizsgálat második fázisának eredményeinek a publikálása, melyben az SSRI csoportba tartozó citalopram és második generációs antipszichotikumok hatékonyságát hasonlítják össze AK betegek BPSD tüneteinek kezelése során (Rosenheck és mtsai 2007). Előzetes eredményeket a vizsgálattal kapcsolatosan még nem ismerünk.

A szerotoninerg neuronok részt vesznek a kolinerg neurotranszmisszió modulálásában is (Garcia-Alloza és mtsai, 2005). Az acetilkolin és a szerotonin rendszer kapcsolatára utalnak azok a megfigyelések, hogy a kolinomimetikumok depresszógén hatásúak és mánia ellenesek. Másrészt az antikolinerg szerek euforizáló, antidepresszív hatása is igazolt (Janowsky és mtsai 1983). Ezért a klinikai ismeretek összefüggésében felmerül a kérdés, hogy az AK kognitív tüneteinek kezelésére alkalmazott kolinomimetikumok ronthatják-e a betegek affektív tüneteit? A klinikai megfigyelések mindenesetre ez ellen szólnak, hiszen az AK betegek között a szuicid kísérlet igen ritka.

A neuropatológiai, neuroradiológiai és klinikai (Minger és mtsai 2000) vizsgálatok adatai szerint az AK betegeknel kimutatható acetilkolin deficit hozzájárul a BPSD tünetek kialakulásához, hiszen a kolinerg szerek javíthatják a BPSD tüneteket (Cummings és Back 1998). A már korábban is említett szerzők, Garcia-Alloza post mortem vizsgálata (2005) szerint a kolinerg markerek közül a kolin-acetil transzferáz enzim aktivitásának csökkenése az AK betegek agresszív viselkedésével, az acetilkolinészteráz/kolinacetiltranszferáz és szerotonin arány eltolódása pedig a betegek pszi-

chotikus tüneteivel és agitációjával mutatott összefüggést (Garcia-Alloza és mtsai 2005). Mindezeket az eltéréseket nők esetében nagyobb mértékűnek találták, mint a férfi AK betegeknél.

A lokusz cöruleuszból kiinduló noradrenerg projekciók az alvás, figyelem, vigilancia és a memória funkciók szabályozásában vesznek részt. AK-ban a noradrenerg sejtek pusztulása is kimutatható a lokusz cöruleuszban következményes depresszív pszichotikus tünetekkel és agitációval (Herrmann és mtsai 2004) és agresszióval (Matthews és mtsai, 2002). A feltételezések szerint a hiperszenzitív adrenoreceptorok kompenzálhatják egy darabig a noradrenerg sejtek pusztulását AK-ban (Chan-Palay és Asan 1989).

Az excitátoros és inhibítoros tónus központi idegrendszeri fenntartásában a GABA-erg és glutaminerg neuronok arányának és működésének tulajdonítanak fő szerepet. AK-ban csökkent GABA-erg aktivitás mutatható ki fronto-temporálisan és ez a betegek agresszív magatartásával korrelál. (Garcia-Alloza és mtsai 2006). A kolinerg deficit mértéke AK-ban az 50%-ot is elérheti. Ezzel párhuzamosan a GABA-A típusú receptorok nagyobb denzitása is kimutatható az említett területeken. Mivel GABA-erg neurotranszmisszió a szerotoninerg és dopaminerg neuronok gátlójaként is működik, ezért a viselkedési tünetek közül az affektív komponensekkel is kapcsolatba hozható az AK-ban előforduló GABA deficit. Érdekes módon depresszióban is hasonló irányú változásokat figyeltek meg. Ennek megfelelően, az antidepresszívumok képesek fokozni a központi idegrendszeri GABA szinteket, másrészt a GABA tónus növelését antidepresszív hatásúnak találták. A GABA neurotranszmissziót moduláló szereknek szerepe lehet a BPSD tünetek javításában, hiszen csökkenthetik az agresszív viselkedést és javíthatják az affektív tüneteket is (Garcia-Alloza és mtsai 2005, 2006).

A dopaminerg neuronok projekciói közül a prefrontális, mezolimbikus projekcióknak tulajdonítanak szerepet a BPSD tünetek szabályozásában. A dopaminerg kortiko-, szubkortiko-kortikális prefrontális neuronális hurkok az indíték és az adaptív viselkedés szabályozásáért felelősek.

Az AK betegek agyában PET vizsgálattal csökkent dopaminerg aktivitást mutattak ki. A BPSD tünetekkel rendelkező AK betegek agyában csökkent striátális D2 receptor kötési aktivitás volt kimutatható. A dopaminerg aktivitászavart az agitációval, kóborlással találták szoros összefüggés-

ben. Az AK-ra jellemző neuropathológiai eltérések közül a deluzív tüneteket mutató betegeknél domináns oldali, azaz jobb temporális lebeny atrófiát találtak (Förstl és mtsai 1994) továbbá több neurofibrilláris fonadék és szenilis plakka volt kimutatható a betegek szubikulumban (Zubenko és mtsai 1991).

A BPSD tünetek bio-pszicho-szociális okai

A BPSD tünetek kialakításában többnyire egymással szorosan összefüggő bio-pszicho-szociális tényezők vesznek részt (Livingston és mtsai 2005). A fontosabb okokat, okcsoportokat említve elsőként a szomatikus betegségekről kell beszélnünk. Krónikus fájdalom, inkontinencia problémák, hipoxiás zavarok fordulhatnak elő. A farmakoterápia mellékhatásaként is jelentkezhetnek BPSD tünetek. Ebből a szempontból a kombinációs kezelések, mellékhatások, paradox hatások és interakciók szerepe emelhető ki.

A környezeti hatások közül az elfoglaltság hiánya, unalom, a mozgástér beszűkülése, vagy beszűkítése, a kielégítetlen érzelmi és fizikális szükségletek érdemelnek említést. Igen gyakran a demens beteg és ápolói, gondozói közötti félreértések, kommunikációs nehézségek, vagy a szociális és szenzoros fogyatékoságok miatti ingerdepriáció szerepel a kiváltó okok között.

A BPSD tünetek kezelésének általános szempontjai

A BPSD tünetek kezelésénél a demencia gondozás általános fő célkitűzéseit kell szem előtt tartanunk. Azaz a demens betegek számára folyamatosan a biztonság és kényelem érzését, az élethelyzet feletti kontroll élményét és élvezetét, valamint a különböző stresszhelyzetek minimalizálását kell elérnünk a demencia állapot súlyosságának megfelelő pozitív stimulációs hatások fenntartása mellett (Brodaty és mtsai 2003a).

A nem-farmakológiai intervenciók stratégiái

A BPSD kezelésének farmakológiai és nem-farmakológiai intervenciók lehetőségeit ismerjük (Livingston és mtsai 2005). A nem-farmakológiai kezelés alappillére, hogy a demens személyek emocionális érzékenysége még súlyos demencia szindróma esetén is megtartott lehet (Magai és

mtsai 2002). Ennek megfelelően a betegek szinte hibátlanul tudják kódolni a non-verbális kommunikációs jeleket és ezt az adottságukat ki lehet használni a megfelelő gondozói magatartás kialakítása során az ápolók és gondozók képzésekor (Cohen-Mansfield és Mintzer 2005).

A nem-farmakológiai kezelés része, hogy folyamatosan törekedni kell a nyugodt környezet kialakítására, lehetőség szerint flexibilis, mosolygós gondozók és rugalmas gondozói magatartás alkalmazásával (Ayalon és mtsai 2006). Az ápolási munka során nagyon fontos a beteg felé irányuló egyéni, személyes pozitívumok hangsúlyozása. Problémás viselkedés esetén a figyelem elterelése is hasznos lehet. Ha olyan ápolási tevékenységet próbálnak végezni, amely általában nem népszerű a beteg esetében, és esetleg kedvezőtlen reakciókra lehet számítani, akkor stratégiaként javasolható a szemkontaktus felvétele, a megközelítés, magyarázat során mellé ülni, lassan, türelmesen elmagyarázni a céltevékenységet, esetleg a jobb érthetőség céljából a magyarázatot többször megismételni. A nehezen kezelhető, elutasító magatartás esetén hasznos lehet a „kéz a kéz alatt technika”, melynek során hagyjuk, hogy a beteg kezével irányítsa a gondozót az esetleges viselkedési problémát okozó ápolási feladat során (fürdetési helyzetek) (De Vugt és mtsai 2004).

A gondozói magatartással szembeni ellenállás megelőzésére hasznos lehet a rutin bejósolható napirend kialakítása. Ha már kialakult a probléma, ha lehetséges, bármilyen szinten is, de engedjük meg a beteg aktív részvételét az ápolási folyamatokban. Amennyiben ellenállásba ütközünk, konfrontációk helyett érdemes elhalasztani a feladatot és később visszatérni rá (Burgio és mtsai 2002). Bármilyen nem-farmakológiai megközelítésben is gondolkodunk, kiemelkedően fontos a beteg korábbi szokásainak és pszichoszociális hátterének alapos ismerete (Colombo és mtsai 2007). Az eltérő szociális környezetből érkező demens betegeknél pl. a fürdés, fürdetéssel járó ápolási helyzetek különböző intimitási fokot és ennek megfelelő problémahelyzetet képviselhetnek. Nem meglepő tehát, hogy a BPSD tünetek provokálásában igen gyakori probléma a fürdés, kapcsolatos helyzetek visszautasítása és az ennek erőltetése révén provokált agresszív viselkedés. Ilyenkor például a folyamat tempójának lassítása, a korábbi fürdési szokások tiszteletben tartása és az ennek megfelelő módosítása, vagy esetleges alternatívaként a ned-

ves törülközővel való mosdatás jöhet szóba (Sloane és mtsai 1995, 2004).

A kóborlás, pakolászás nem-farmakológiai kezelése során a megnyugtató, biztonságos környezet kialakítása és fenntartása, az egyénre szabott strukturált napirendi pontok és aktivitás megtervezése, „pakolóhelyek”, vagy „kiránduló labirintusok” kialakítása nyújthat segítséget (Chitsey és mtsai 2002).

A kiabálás, sikoltozás nem-farmakológiai kezelésében a beteg stimulációs szintjének csökkentése, esetleg relaxációs zene alkalmazása segíthet (Gerdner 2000) (a tanulmányok szerint a relaxációs zene hatékonyabb, mint a klasszikus) (Casby és Holm 1994). A verbális agresszivitás megelőzésére további lehetőségként alkalmazható pl. érdeklődést felkeltő hanganyag lejátszása (a beteg számára kedves hozzátartozó telefonbeszélgetésének hangjának) esetleg ismétlése (Camberg és mtsai 1999).

A BPSD tünetekhez társuló alvászavarok, álmatlanság esetén a nem farmakológiai kezelés alternatívája lehet a szenzoros stimuláció csökkentése (Witucki és mtsai 1997), vagy a nappali aktívációs szint növelése tornával. További lehetőség a fényterápia (20–60 perc napközben), vagy az étkezés utáni alvás időtartamának limitálása (Allen és mtsai 1997).

A demens betegeknél előforduló nem megfelelő szexuális viselkedés esetén hasznos lehet a figyelem elterelése (Kamel és Hajjar 2003), a nemek elkülönítése a lakóterekben, vagy akár hátulgombolós ruhák alkalmazása (Cohen-Mansfield 2001).

A gondozók gondozása

A nem megfelelően kezelt BPSD tünetek igen gyakran a hozzátartozók pszichés és szomatikus dekompenzációjához vezethetnek (Riello és mtsai 2002). A BPSD tünetekhez társuló ápolói stressz rizikói közül a legfontosabbaknak a gondozó saját fizikális és mentális egészségének romlását, gyengült megoldási képességeket és stratégiákat, a női nemet, a saját támogatási lehetőségek kimerülését, negatív hozzáállást és elsősorban a nem megfelelően kezelt BPSD tüneteket tartjuk (Rabins és mtsai 1982).

A hozzátartozók és az ápolószemélyzet ilyen irányú felkészítésével, gondozásával is folyamatosan foglalkoznia kell a demens betegeket gondozó orvosoknak. A BPSD tünetekkel lassan dekompenzálódó gondozók igen gyakran spontán

nem is említik problémáikat, csak rákérdezésre számolnak be fáradtságukról, alvás- és étvágyzavarukról, hangulati labilitásukról, irritabilitásukról (Mittelman és mtsai 2004). Ezek a depresszióra jellemző tünetek legtöbbször önmagukban is pszichiátriai kezelést igényelnek. A hozzátartozó pszichés segítése, felkészítése a BPSD tünetek nem farmakológiai kezelésére szintén a demens beteget gondozó orvos feladata. Ez a munka azért is megéri a fáradtságot, mivel később saját feladatait is könnyíti a kezelőorvos a problémák megelőzésével. A gondozók gondozásával kiküszöbölhető, késleltethető a farmakoterápiás intervenció, vagy akár csökkenthető az alkalmazott pszichofarmakonok mennyisége, redukálva a mellékhatások rizikóját.

A BPSD tünetek farmakológiai kezelésének alapelvei

A BPSD tünetek farmakológia kezelésére vonatkozóan szinte minden ország rendelkezik szakmai terápiás protokollokkal, javaslatokkal, követve az adott országban elérhető pszichofarmakonok felírási rendelkezéseit (Rajna és Tariska 2000). Alapszabály, hogy a BPSD tünetekkel kapcsolatos bármilyen farmakoterápiás intervenció csak a kiváltó okok feltárása után javasolható. A pszichofarmakonok indikációjának mérlegelése során mindig gondolnunk kell a beteg által már szedett gyógyszerek mellékhatásaira, interakcióira, mint lehetséges kiváltó okra.

Enyhe-középsúlyos BPSD tünetek esetén elsőként a nem farmakológiai megközelítések javasolhatóak és csak ezek kudarca esetén kezdünk farmakológiai intervenciót. Fontos szempont, hogy a BPSD tünetek kezelése rendszeres revíziót igényel. Mivel a demencia szindróma folyamatosan progrediálhat, változhatnak a kiváltó és fenntartó pszichoszociális faktorai, ezért legalább havonta-kéthavonta javasolt ellenőrzésük a tüneti kép változékonysága és az esetleges mellékhatások kiértékelése miatt.

A BPSD tünetek farmakoterápiája

A BPSD tünetek terápiája során első és második generációs antipszichotikumokat, benzodiazepineket, hangulatstabilizálókat (Tariot és mtsai 1998, Sival és mtsai 2002), antidepresszívumokat és a demencia kognitív tüneteire ható acetilkolinészteráz gátlókat (Trinh és mtsai 2003), NMDA antagonistákat alkalmazhatunk.

A magyarországi rendelkezések alapján az antipszichotikumok közül három molekula, a típusos antipszichotikum haloperidol, a tiaprid és az atípusos antipszichotikumnak minősülő risperidon használható a BPSD tünetek kezelésére.

A randomizált, placebo kontrollált, kettős vak, nyomonkövetéses vizsgálatok meggyőzően igazolták, hogy az antipszichotikumok hatékonyak a BPSD tünetek közül az agresszivitás, pszichózis és az irritabilitás kezelésére (Ito 2007). Alkalmazásuk a placebohoz viszonyítva 20%-kal jobb terápiás választ eredményezett (Sink és mtsai 2005). Alkalmazásukkal azonban nagy körültekintéssel kell eljárunk minden demens beteg esetében. Ha a Lewy-testes demencia rizikója felmerül, különös gonddal kell mérlegelnünk az antipszichotikumok adását, hiszen az ilyen betegeknek 50%-os rizikójuk van a neuroleptikus hiperszenzitivásra (McKeith és mtsai 1992).

Az antipszichotikumok és a demencia kognitív tüneteire ható gyógyszerek (acetilkolinészteráz gátlók) együttes adása nem igazolta a pozitív elvárásokat, hiszen a szerek hatása nem bizonyult additívnak a BPSD tünetek esetében (Farlow 2002). A típusos antipszichotikumok ugyanolyan hatékonyak lehetnek a BPSD tünetek kezelésére, mint a második generációs atípusos szerek (Alexopoulos és mtsai 2004). Az alkalmazásukkal kapcsolatos leggyakoribb problémát kedvezőtlenebb mellékhatás profiljuk adja (Davidson és mtsai 2000). Extrapiramidális mellékhatásaik növelhetik az időseknél az elesések, járásbizonytalanság kockázatát, amelyet alfa-adrenerg receptor gátló mellékhatásuk miatti emelkedett ortosztatisz hipotónia rizikó tovább ront. Mind a típusos, mind az atípusos antipszichotikumok metabolikus hatása is kedvezőtlen lehet a demens betegek esetében is, hiszen emelhetik a testsúlyt, fokozhatják a kardiovaszkuláris betegségek rizikóját és mortalitását (Angelini és mtsai 2007), bár 65 évnél idősebben ilyen irányban még nem történtek vizsgálatok. Az atípusos antipszichotikumok metabolikus hatásai miatt pszichózisban történő alkalmazásukhoz hasonlóan, BPSD tünetekre való alkalmazásuk esetén is a vércukor és a testsúly háromhavonta történő ellenőrzése javasolható. Emelkedő testsúly esetén szérumból lipid profil elvégzése is indokolt háromhavonta.

Antihisztamin hatásuk kedvező is lehet, hiszen így szedációt okozhatnak agitált betegek esetében. Antikolinerg mellékhatásuk ronthatja a kognitív funkciókat, amely kedvezőtlen lehet a de-

mens betegek egyébként is hanyatló mentalizációs funkcióit illetően (De Deyn és mtsai 1999).

Az antipszichotikumok BPSD tünetekkel kapcsolatos alkalmazása során számos szubjektív eleme, problémája is lehet a farmakoterápiának, hiszen mind a hozzátartozó, mind a kezelő személyzet által az orvos irányába közvetített fokozott elvárásai feszültségek fordulhatnak elő, amelyek kezelési türelmetlenséghez, szükségtelen dóziszemeléshez, és következményes mellékhatás problémákhoz vezethetnek az időhiány érzete miatt.

A risperidon alkalmazása a BPSD tünetek kezelésére

Az atípusos szerek közül a risperidonnal kapcsolatos első kedvező tapasztalatokról Reisberg és mtsai számoltak be (1987) idősek otthonában lakó AK-os és vaszkuláris demens betegek BPSD kezelése során. Az első ilyen vizsgálatban a risperidon 0,5 mg és 2 mg napi dózisban került alkalmazásra, a 0,5 mg-os dózist azonban nem találták hatékonynak. A szerzők szerint az 50%-os terápiás siker eléréséhez (number needed to treat, NNT 50%) az 1 mg-os dózis esetén átlagosan 8,3 főt, a 2 mg-os dózis esetén pedig 5,9 főt kellett kezelni.

A risperidon BPSD indikációban történő alkalmazásával kapcsolatosan az első placebo kontrollált kettős vak vizsgálatok 1999-ben fejeződtek be (De Deyn és mtsai 1999, Katz és mtsai 1999). Alkalmazása a demencia szindrómában a kognitív hanyatlást nem rontja (Rainer és mtsai 2001). Hosszú távú (egy éves nyomonkövetés) hatékonyságát a BPSD tünetekre De Deyn és mtsai (2005) bizonyították. A risperidon hatékonyságát a BPSD tünetekre hatnál több kettős vak placebo kontrollált vizsgálat igazolta (De Deyn és Buitelaar 2006, Onor és mtsai 2007). Ezek többsége 8-12 hetes alkalmazás során, 0,5-1,5 mg dózisban számol be placeboval szembeni hatékonyságáról (Bies és mtsai 2005). A risperidon gyorsabbnak bizonyult hatékonyságát illetően a BPSD tünetek kezelésére (két héten belül) mint a haloperidol (4 hét) (Rabinowitz és mtsai 2004). Az eddigi tapasztalatok szerint a risperidon BPSD tünetekben való alkalmazása során a tardív diszkinéziák egy éves kumulatív incidenciája igen alacsonynak bizonyult (2,6%) (Jeste és mtsai 1999, Gareri 2001). Az eddigi vizsgálatok közül három bizonyította, hogy a szer nem rontja a kognitív funkciókat demens betegeknél (De Deyn és mtsai 2005, Schneider és mtsai 2006b, Rainer és mtsai 2007).

A klinikai hatékonyság és a kimenetel tanulmányai szempontjából igen fontosnak minősül a Brodaty vizsgálat (2003b), melyben idősek otthonában élő AK, vaszkuláris demens és kevert AK és vaszkuláris demens betegek viselkedési és pszichés tüneteire vizsgálták a risperidon hatékonyságát. A Cohen-Mansfield agitációs skála és klinikai globális impresszió skála pontértékei szerint a responder betegek aránya 59%-nak bizonyult a risperidon szedők és 26%-nak a placebo szedők esetében.

A 2005-ben publikált De Deyn vizsgálat szerint a tizenkét hetes nyomonkövetés során a risperidon hatékonynak bizonyult mind a pszichotikus tünetek, mind az agitáció és a viselkedési tünetek kezelésében a placebohoz viszonyítva. A vizsgálat azonban arra utalt, hogy a cerebrovaszkuláris események gyakorisága közel háromszorosára nőtt az atípusos antipszichotikumot szedőknél (3,3% risperidon) a placebo csoport értékeihez viszonyítva (1,2%) (De Deyn és mtsai 2005, 2006).

A BPSD tünetek kezelésében használatos típusos és atípusos antipszichotikumok mortalitási és cerebrovaszkuláris rizikót növelő hatása a Brodaty vizsgálat (2003b) óta kapott nagyobb figyelmet. 2003 óta foglalkoznak ezzel a problémával mind az egészségügyi hatóságok, mind a klinikusok és a gyógyszergyártók (Dewa és mtsai 2002, Ames és mtsai 2005). A kérdés eldöntésére számos összehasonlító vizsgálat és meta-analízis készült az utóbbi években (Schneider és mtsai 2006a). Többségük egyetért abban, hogy mind a típusos, mind az atípusos antipszichotikumok emelik a mortalitási rizikót BPSD tünetekkel rendelkező demens betegek esetében (típusos szereknél 17,9%, atípusosoknál 14,6%). Hasonló következtetésekre jutott a 2006-ban publikált Schneider meta-analízis is. A szerzők által elemzett 15 vizsgálatból 12 esetében találtak emelkedett mortalitási arányt az antipszichotikumokkal kezelt betegeknél. A vizsgált négy atípusos és egy típusos szer közül a risperidon esetében találták a legalacsonyabb mortalitási rizikót (OR 1,3), de egyik vizsgált molekula esetében sem érte el a különbség a szignifikancia szintet. Az eddig ismert legátfogóbb meta-analízis eredményei szerint az antipszichotikumok alkalmazása AK-hoz társuló BPSD tünetek esetén mérsékelt kockázatot jelent a mortalitási arányok tekintetében.

A cerebrovaszkuláris betegségek kialakulásának rizikóját számos vizsgálat elemezte (FDA Research CfDEa 2005, Finkel és mtsai 1996, Smith

és Beier 2004) demens betegek BPSD tüneteinek antipszichotikumokkal történő kezelése során, és a risperidonnal külön foglalkozva (Smith és mtsai 2004). Az eredmények szerint a típusos szerek és a benzodiazepinek adagolása kétszer nagyobb rizikót jelent (1,9-szeres rizikók), mint bármely atípusos szer alkalmazása (1,0-szeres rizikók) (Gill és mtsai 2005).

A CATIE-AD vizsgálat tanulságai

A Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness in Alzheimer's Dementia (CATIE-AD) vizsgálatot 2000-ben kezdték el szervezni azaz a céllal, hogy megbízható hatékonysági adatokat kapjunk az AK betegek BPSD tüneteinek kezelését illetően járóbetegek esetében (Schneider és mtsai 2001). Ebben a vizsgálatban három atípusos antipszichotikum a risperidon, olanzapin és a quetiapin hatékonyságát vizsgálták placebo kezeléssel összehasonlítva, flexibilis dóziszemeléssel, harminchat hetes nyomonkövetés során, ambuláns AK betegek esetében (Schneider és mtsai 2003).

A mellékhatások, tolerancia problémák miatti megszakítások tekintetében a CATIE-AD vizsgálat első eredményei nyújtottak hasznos információkat (Ismail és mtsai 2007). A CATIE-AD vizsgálat 2008-ban publikált első fázisának adatai a klinikai hatékonyság tekintetében szolgáltatnak összehasonlítható adatokat az olanzapin, quetiapin, risperidon és a placebo esetében (Sultzer és mtsai 2008). A vizsgálat elsődleges kimeneteli változó-

ja a kezelés megszakítása volt. A mellékhatások miatti megszakítás a quetiapin és a risperidon esetében közel azonos volt (16 illetve 18%), míg az olanzapin esetében 28%-nak bizonyult ez az érték a placebo kezelt esetében 5% volt.

A kezelés hatástalansága miatti megszakítás a risperidon esetében fordult elő legkésőbb (26,7 hét), szemben az olanzapin (22,1 hét) és a quetiapin (9,1 hét), valamint a placebo kezelés (9 hét) értékeivel. A vizsgálat tizenkettedik hetében az atípusos szerek közül a risperidon esetében értékelték a klinikusok a legnagyobb mértékű javulást és ez megnyilvánult mind a (NPI), mind a Rövid Pszichiátriai MÉRŐ-Skála (BPRS), mind a Klinikai Globális Értékelő Skála (CGI) vonatkozásában.

A CATIE-AD vizsgálat első fázisának legfontosabb tanulsága, hogy az antipszichotikumok a BPSD tünetek közül a düh, az agresszió és a paranoid gondolkodás kezelésében hatékonyak, de nincsenek hatással a gondolkodási tünetekre, az életminőségre és az ápolási szükségletekre. A vizsgálat még nem zárult le, második fázisának eredményeit a közölgőben fogjuk megismerni.

Köszönetnyilvánítás

A kézirat a RET 2004-2008 és az OTKA 5K526 (2006-2009) pályázatok, valamint a Richter Gedeon Gyógyszergyár támogatásával készült. Köszönet Dobó Sándornénak az adminisztratív segítségért.

Levelezési cím:

Dr. Kálmán János

Szegedi Tudományegyetem

Pszichiátriai Klinika

e-mail: kalmanj@nepsy.szote.u-szeged.hu

IRODALOM

- Aarsland D, Cummings JL, Yenner G, Miller B. Relationship of aggressive behavior to other neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153:243-247.
- Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 1988; 23:271-284.
- Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(Suppl 2):5-104.
- Allen N, Burns A. The non cognitive features of dementia. *Rev Clin Gerontol* 1995; 5:57-75.
- Allen H, Byrne EJ, Sunderland T, Tomenson BM, Burns A. Bright light therapy, diurnal rhythms and sleep in dementia. *Int J Psychogeriatr* 1997; 9 (Suppl 2):97-98.
- Ames D, Ballard C, Cream J, Shah A, Suh G, McKeith I. Should novel antipsychotics ever be used to treat the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)? *Int Psychogeriatr* 2005; 17:3-30.
- Ancoli-Israel S, Klauber MR, Jones DW, Kripke DF, Martin J, Mason W, Pat-Horenczyk R, Fell R. Variations in circadian rhythms of activity, sleep, and light exposure related to dementia in nursing-home patients. *Sleep* 1997;20:18-23.
- 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.
- Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Areán PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006; 166:2182-2188.
- Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999;52:1153-1158.
- Bassiony MM, Steinberg MS, Warren A, Rosenblatt A, Baker AS, Lyketsos CG. Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: prevalence and clinical correlates. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:99-107.
- Bassiony MM, Warren A, Rosenblatt A, Baker A, Steinberg M, Steele CD,

- Sheppard JM, Lyketsos CG. The relationship between delusions and depression in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:549-556.
- Benoit M, Koulibaly PM, Migneco O, Darcourt J, Pringuey DJ, Robert PH. Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Res* 2002; 114:103-111.
- Bies RR, Mulsant BH, Rosen J, Huber KA, Wilson NL, Kirshner MA, Pollock BG. Population pharmacokinetics as a method to detect variable risperidone exposure in patients suffering from dementia with behavioral disturbances. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3:87-91.
- Bliwise DL, Tinklenberg J, Yesavage JA, Davies H, Pursley AM, Petta DE, Widrow L, Guilleminault C, Zarcone VP, Dement WC. REM latency in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1989; 25:320-328.
- Bovee BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001; 16:622-630.
- Bovee BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:146-157.
- Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003a; 51:657-664.
- Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, Lee E, Lyons B, Grossman F. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003b; 64:134-143.
- Buhr GT, White HK. Difficult behaviors in long-term care patients with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8(Suppl 2):e101-113.
- Burgio LD, Stevens A, Burgio KL, Roth DL, Paul P, Gerstle J. Teaching and maintaining behavior management skills in the nursing home. *Gerontologist* 2002; 42:487-496.
- Burns A, Lawlor B, Craig S. Rating scales in old age psychiatry. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 161-167.
- Camberg L, Woods P, Ooi WL, Hurley A, Volicer L, Ashley J, Odenheimer G, McIntyre K. Evaluation of Simulated Presence: a personalized approach to enhance well-being in persons with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:446-452.
- Casby JA, Holm MB. The effect of music on repetitive disruptive vocalizations of persons with dementia. *Am J Occup Ther* 1994; 48:883-889.
- Chan-Palay V, Asan E. Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol* 1989; 287:373-392.
- Chen CP, Eastwood SL, Hope T, McDonald B, Francis PT, Esiri MM. Immunocytochemical study of the dorsal and median raphe nuclei in patients with Alzheimer's disease prospectively assessed for behavioural changes. *Neurosci Lett* 2000; 26:347-355.
- Chitsey AM, Haight BK, Jones MM. Snoezelen: a multisensory environmental intervention. *J Gerontol Nurs* 2002; 28:41-49.
- Cohen-Mansfield J, Billing N. Agitated behaviors in the elderly, I; a conceptual review. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34:711-721.
- Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9:361-381.
- Cohen-Mansfield J, Mintzer JE. Time for change: the role of nonpharmacological interventions in treating behavior problems in nursing home residents with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19:37-40.
- Colombo M, Vitali S, Cairati M, Vaccaro R, Andreoni G, Guaita A. Behavioral and psychotic symptoms of dementia (BPSD) improvements in a special care unit: A factor analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44(Suppl 1):113-120.
- Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, Itti L, Miller BL, Li J, Mena I. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1996; 53:1116-1120.
- Craig D, Mirakhor A, Hart DJ, McIlroy SP, Passmore AP. A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13:460-468.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44:2308-2314.
- Cummings JL, Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6(Suppl 1):S64-78.
- Davidson M, Weiser M, Soares K. Novel antipsychotics in the treatment of psychosis and aggression associated with dementia: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:271-277.
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53:946-955.
- De Deyn PP, Katz IR, Brodaty H, Lyons B, Greenspan A, Burns A. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: A pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double-blind trials in nursing home residents treated with risperidone. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107:497-508.
- De Deyn PP, Buitelaar J. Risperidone in the management of agitation and aggression associated with psychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 21-28.
- Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackeim HA, Bell K, Sullivan MA, Cooper TB, Pelton GH, Mayeux R. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1512-1520.
- De Vugt ME, Stevens F, Aalten P, Lousberg R, Jaspers N, Winkens I, Jolles J, Verhey FR. Do caregiver management strategies influence patient behaviour in dementia? *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:85-92.
- Dewa CS, Remington G, Herrmann N, Fearnley J, Georing P. How much are atypical antipsychotic agents being used, and do they reach the populations who need them? A Canadian experience. *Clin Ther* 2002; 24: 1466-1476.
- Doody RS, Massman P, Mahurin R, Law S. Positive and negative neuropsychiatric features in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7:54-60.
- Farber NB, Rubin EH, Newcomer JW, Kinschler DA, Miller JP, Morris JC, Olney JW, McKeel DW Jr. Increased neocortical neurofibrillary tangle den-

- sity in subjects with Alzheimer disease and psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:1165-1173.
- Farlow M. A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002; 14 (Suppl 1):93-126.
- FDA Research CfDEa. Death with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. (accessed Oct 4, 2005).
- Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996; 8(Suppl 3): 497-500.
- Finkel SI, Burns A, Cohen G. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): a clinical and research update, overview. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:13-18.
- Ffytche DH. Visual hallucinatory syndromes: past, present, and future. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007; 9:173-189.
- Förstl H, Burns A, Luthert P, Cairns N, Lantos P, Levy R. Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1992; 22:877-884.
- Förstl H, Burns A, Levy R, Cairns N. Neuropathological correlates of psychotic phenomena in confirmed Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1994; 165:53-59.
- Frisoni GB, Rozzini L, Gozzetti A, Binetti G, Zanetti O, Bianchetti A, Trabucchi M, Cummings JL. Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: description and correlates. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 130-138.
- Garcia-Alloza M, Gil-Bea FJ, Diez-Ariza M, Chen CP, Francis PT, Lasheras B, Ramirez MJ. Cholinergic-serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2005; 43:442-449.
- Garcia-Alloza M, Tsang SW, Gil-Bea FJ, Francis PT, Lai MK, Marcos B, Chen CP, Ramirez MJ. Involvement of the GABAergic system in depressive symptoms of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1110-1117.
- Gareri P, Cotroneo A, Marchisio U, Curcio M, De Sarro G. Risperidone in the treatment of behavioral disorders in elderly patients with dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 2001; 7suppl.: 173-182.
- Geerlings MI, Schoevers RA, Beekman AT, Jonker C, Deeg DJ, Schmand B, Adör HJ, Bouter LM, Van Tilburg W. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *Br J Psychiatry* 2000;176:568-575.
- Gerdner LA. Effects of individualized versus classical "relaxation" music on the frequency of agitation in elderly persons with Alzheimer's disease and related disorders. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:49-65.
- Geroldi C, Akkawi NM, Galluzzi S, Ubezio M, Binetti G, Zanetti O, Trabucchi M, Frisoni GB. Temporal lobe asymmetry in patients with Alzheimer's disease with delusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 187-191.
- Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, Normand SL, Gurwitz JH, Marras C, Wodchis WP, Mamdani M. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 330:445.
- Grace JB, Walker MP, McKeith IG. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15:1028-1033.
- Hamel M, Gold DP, Andres D, Reis M, Dastoor D, Grauer H, Bergman H. Predictors and consequences of aggressive behavior by community-based dementia patients. *Gerontologist* 1990; 30:206-211.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56-62.
- Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1113-1115.
- Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Yamashita H, Sasaki M. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998; 50:380-383.
- Ismail MS, Dagerman K, Tariot PN, Abbott S, Kavanagh S, Schneider LS. National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness- Alzheimer's Disease (CATIE-AD): baseline characteristics. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4:325-335.
- Ito T, Meguro K, Akanuma K, Meguro M, Lee E, Kasuya M, Ishii H, Mori E. Behavioral and psychological symptoms assessed with the BEHAVE-AD-FW are differentially associated with cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci* 2007; 14:850-855.
- Janowsky DS, Risch SC, Gillin JC. Adrenergic-cholinergic balance and the treatment of affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983; 7:297-307.
- Jeste DV, Lacro JP, Bailey A, Rockwell E, Harris MJ, Caligiuri MP. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:716-719.
- Kamel HK, Hajjar RR. Sexuality in the nursing home, part 2: Managing abnormal behavior-legal and ethical issues. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4: 203-206.
- Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:107-115.
- Kotrla KJ, Chacko RC, Harper RG, Jhingran S, Doody R. SPECT findings on psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1470-1475.
- Lanari A, Amenta F, Silvestrelli G, Tomassoni D, Parnetti L. Neurotransmitter deficits in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev* 2006; 127: 158-165.
- Lanctôt KL, Herrmann N, Mazzotta P. Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:5-21.
- Lanctôt KL, Herrmann N, Eryavec G, van Reekum R, Reed K, Naranjo CA. Central serotonergic activity is related to the aggressive behaviors of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 646-654.
- Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Bravi D, Calvani M, Carta A. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1438-1443.
- Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG; 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.
- Lyketos CG, Steele C, Galik E, Rosenblatt A, Steinberg M, Warren A, Sheppard JM. Physical aggression in dementia patients and its relationship to depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156:66-71.
- Lyketos CG, Sheppard JM, Steinberg M, Tschanz JA, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:1043-53.
- Magai C, Cohen CI, Gomberg D. Impact of training dementia caregivers in sensitivity to nonverbal emotion signals. *Int Psychogeriatr* 2002; 14: 25-38.
- Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Trabucchi M. Risk of mortality and institutionalization in demented patients with delusions. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996; 9:123-126.
- Matthews KL, Chen CP, Esiri MM, Keene J, Minger SL, Francis PT. Noradrenergic changes, aggressive behavior, and cognition in patients with dementia. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 407-416.
- McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992; 305:673-678.
- McKeith I, Cummings J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurol* 2005; 4:735-742.
- Minger SL, Esiri MM, McDonald B, Keene J, Carter J, Hope T, Francis PT. Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia. *Neurology* 2000; 55: 1460-1467.
- Mittelman MS, Roth DL, Coon DW, Haley WE. Sustained benefit of supportive intervention for depressive symptoms in caregivers of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004; 161:850-856.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-389.
- Morriss RK, Rovner BW, German PS. Clinical and psychosocial variables associated with different types of behaviour problems in new nursing home admissions. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10:547-555.
- Morriss RK, Rovner BW, German PS. Factors contributing to nursing home admission because of disruptive behavior. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996; 11:243-249.
- Onor ML, Saina M, Trevisiol M, Cristante T, Aguglia E. Clinical experience with risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:205-209.
- Parnetti L, Amici S, Lanari A, Gallai V. Pharmacological treatment of non-cognitive disturbances in dementia disorders. *Mech Ageing Dev* 2001; 122:2063-2069.
- Patel V, Hope T. Aggressive behaviour in elderly people with dementia: A review. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993; 8: 457-472.
- Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A, Marin R, Jacob NJ, Huber KA, Kastango KB, Chew ML. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002; 159:460-465.
- Procter AW, Lowe SL, Palmer AM, Francis PT, Esiri MM, Stratmann GC, Najlerahim A, Patel AJ, Hunt A, Bowen DM. Topographical distribution of neurochemical changes in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1988; 84:125-140.
- Rabinowitz J, Katz IR, De Deyn PP, Brodaty H, Greenspan A, Davidson Michael. Behavioral and psychological symptoms in patients with dementia as a target for pharmacotherapy with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1329-1334.
- Rabins PV, Mace NL, Lucas MJ. The impact of dementia on the family. *JAMA* 1982; 248:333-335.
- Rainer MK, Masching AJ, Ertl MG, Kraxberger E, Haushofer M. Effect of risperidone on behavioral and psychological symptoms and cognitive function in dementia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:894-900.
- Rainer MK, Haushofer M, Pfolz H, Struhel C, Wick W. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: Efficacy, safety and cognitive function. *Eur Psychiatry* 2007; 22:395-403.
- Rajna P, Tariska P. Az idős kor neuropszichiátriája. B+V Kiadó, Budapest, 2000.
- Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 Suppl:9-15.
- Riello R, Geroldi C, Zanetti O, Frisoni GB. Caregiver's distress is associated with delusions in Alzheimer's patients. *Behav Med* 2002; 28:92-98.
- Robert PH, Verhey FRJ, Byrne EJ, Hurt C, De Deyn PP, Nobili F, Riello R, Rodriguez G, Frisoni GB, Tsolaki M, Kyriazopoulou N, Bullock R, Burns A, Vellas B. Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *Eur Psychiatry* 2005; 20:490-496.
- Ropacki SA, Jeste DV. 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.
- Rosen J, Zubenko GS. Emergence of psychosis and depression in the longitudinal evaluation of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 224-232.
- Rosenheck RA, Leslie DL, Sinderal J, Miller EA, Tariot PN, Dagerman KS, Davis S, Lebowitz BD, Rabins P, Hsiao JK, Lieberman JA, Schneider LS. Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease (CATIE-AD) Investigators: Cost-benefit analysis of second-generation antipsychotics and placebo in a randomized trial of the treatment of psychosis and aggression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:1259-1268.
- Rovner BW, Kafonek S, Filipp L, Lucas MJ, Folstein MF. Prevalence of mental illness in a community nursing home. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1446-1449.
- Schneider LS, Tariot PN, Lyketos CG, Dagerman KS, Davis KL, Davis S, Hsiao JK, Jeste DV, Katz IR, Olin JT, Pollock BG, Rabins PV, Rosenheck RA, Small GW, Lebowitz B, Lieberman JA. National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Alzheimer disease trial methodology. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 346- 360.
- Schneider LS, Ismail MS, Dagerman K, Davis S, Olin J, McManus D, Pfeiffer E, Ryan JM, Sultzer DL, Tariot PN. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer's disease trial. *Schizophr Bull* 2003; 29:57-72.

- Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006a; 14:191-210.
- Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006b; 355:1525-1538.
- Schultz R, O'Brien AT, Bookwala J, Fleissner K. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes. *Gerontologist* 1995; 35: 771-791.
- Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596-608.
- Sival RC, Haffmans PM, Jansen PA, Duursma SA, Eikelenboom P. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia—a randomized placebo controlled clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:579-585.
- Sloane PD, Rader J, Barrick AL, Hoefler B, Dwyer S, McKenzie D, Lavelle M, Buckwalter K, Arrington L, Pruitt T. Bathing persons with dementia. *Gerontologist* 1995; 35: 672-678.
- Sloane PD, Hoefler B, Mitchell CM, McKenzie DA, Barrick AL, Rader J, Stewart BJ, Talerico KA, Rasin JH, Zink RC, Koch GG. Effect of person-centered showering and the towel bath on bathing-associated aggression, agitation, and discomfort in nursing home residents with dementia: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1795-1804.
- Smith DA, Beier MT. Association between risperidone treatment and cerebrovascular adverse events: examining the evidence and postulating hypotheses for an underlying mechanism. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5: 129-132.
- Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Rosenheck RA, Hsiao JK, Lieberman JA, Schneider LS; CATIE-AD Study Group. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165:844-854.
- Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, Irvine C. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 54-61.
- Tariska P. Alzheimer-kór. Golden Book Kiadó, Budapest, 2000a.
- Tariska P. (szerk.) Neuropszichiátria. Medicina, Budapest, 2000b.
- Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV, Cummings JL. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2001a; 49:355-261.
- Tekin S, Fairbanks LA, O'Connor S, Rosenberg S, Cummings JL. Activities of daily living in Alzheimer's disease: neuropsychiatric, cognitive, and medical illness influences. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001b; 9:81-86.
- Tényi T, Trixler M. The Ekblom symptom in schizophrenic psychoses. *Orv Hetil.* 1990; 131:2575-2578.
- Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:210-216.
- Tunis SL, Edell WS, Adams BE, Kennedy JS. Characterizing Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) Among Geropsychiatric Inpatients. *J Am Med Dir Assoc* 2002; 3:146-51.
- Verhey F, Aalten P, de Vugt ME. Incidence, prevalence and persistence of behavioral disorders in dementia. *Int Psychogeriatr* 2003; 15(Suppl 2):78.
- White HK, McConnell ES, Bales CW, Kuchibhatla M. A 6-month observational study of the relationship between weight loss and behavioral symptoms in institutionalized Alzheimer's disease subjects. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5:89-97.
- Witucki JM, Twibell RS. The effect of sensory stimulation activities on the psychological well being of patients with advanced Alzheimer's disease. *AM J Alzheimer Dis Other Dement* 1997; 12:10-15.
- WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO.
- Zubenko GS, Moossy J, Martinez AJ, Rao G, Claassen D, Rosen J, Kopp U. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Arch Neurol* 1991; 48: 619-624.
- Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC, Steele C, Cardillo JE, Whitehouse PJ, Folstein MF, Price DL. Neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Prog Clin Biol Res* 1989; 317:353-365.