

Korelacje pomiędzy objawami neuropsychiatrycznymi, deficytami poznawczymi, a przepisaniem leków psychotropowych u chorych z chorobą Alzheimera. Projekt badawczy LASER-AD

Georgina Train, Cornelius Katona, Gill Livingston

Wstęp: Związek pomiędzy występowaniem objawów neuropsychiatrycznych a głębokością zaburzeń poznawczych u chorych z otępieniem o typie Alzheimera pozostaje niejasny. Celem naszych badań było określenie częstości występowania i głębokości objawów neuropsychiatrycznych u chorych z zaburzeniami poznawczymi w lekkim, umiarkowanym i głębokim stopniu oraz korelacja tychże objawów z zażywaniem leków psychotropowych.

Metody: Występowanie objawów neuropsychiatrycznych oceniono u 224 osób, które stanowiły losowo wybraną próbkę reprezentacyjną. Badania prowadzono z wykorzystaniem skali oceny NPI. Zbierano również dane dotyczące funkcji poznawczych oraz zażywania leków psychotropowych.

Wyniki: Występowanie objawów neuropsychiatrycznych stwierdzono u 93,8% badanych pacjentów w badaniu wyjściowym. Wystąpiła statystycznie istotna korelacja pomiędzy globalną oceną NPI a większym stopniem zaburzeń poznawczych ocenianych według MMSE. Ponadto w szczegółowej analizie stwierdzono statystycznie istotną korelację głębokości zaburzeń poznawczych z występowaniem objawów: pobudzenia, halucynacji oraz dziwaczego zachowania ruchowego. Większe nasilenie halucynacji wystąpiło u chorych z lekkim i głębokim otępieniem w porównaniu do chorych z umiarkowanymi zaburzeniami poznawczymi, natomiast dziwaczne zachowania ruchowe występowały najczęściej w najgłębszym stadium otępienia. U chorych z niższymi wynikami w MMSE przepisano najczęściej leki antypsychotyczne, natomiast rzadziej inhibitory cholinesterazy. Globalna ocena z NPI oraz objawy pobudzenia korelowały z głębokością zaburzeń poznawczych. Depresja i pobudzenie występowały częściej u chorych z głębokim otępieniem, za wyjątkiem tych, którzy zażywali leki antydepresyjne. Podwyższone oceny apatii i depresji korelowały z zażyciem leków antypsychotycznych.

Wnioski. Wysoki wynik z NPI wydaje się być związany z większymi zaburzeniami poznawczymi, jednak korelacja manifestuje się tylko w niektórych domenach. Dziwaczne zachowanie ruchowe cechuje pacjentów z głębokim stopniem otępienia, natomiast halucynacje współwystępują najczęściej z lekkim i głębokim (a nie umiarkowanym) stopniem otępienia. W tym zjawisku ważną rolę mogą odgrywać leki psychotropowe.

Wstęp

Objawy neuropsychiatryczne występujące dość często u chorych z otępieniem są ważnym zagadnieniem zarówno dla samego chorego, jak i dla jego opiekunów. Wiążą się one bowiem z ogromnym stresem dla opiekuna i doprowadzają

niejednokrotnie do załamania systemu opieki nad chorym [1-6]. Jednak do tej pory stosunkowo rzadko badano w społeczeństwie częstość występowania tych objawów. Z nielicznych doniesień wynika, że objawy neuropsychiatryczne nie należą wcale do rzadkości, a stopień częstości ich występowania ocenia się w zakresie od 61% do 88%. Włączenie danych uzyskanych ze środowiska chorych, a nie od samego chorego, powoduje, że procent występowania objawów neuropsychiatrycznych jest znacznie wyższy [7-10]. Występowanie objawów neuropsychiatrycznych stwierdza się, aż u 80% chorych z otępieniem mieszkających w ośrodkach całodobowej opieki [11].

Przebieg rozwoju objawów neurobehawioralnych i psychiatrycznych u chorego z otępieniem o typie Alzheimer'a cechuje się znacząco stopniową odmiennością indywidualną, niemniej jednak wydaje się, że niektóre zmiany następują według dającej się określić kolejności [12]. Ogólnie rzecz biorąc, objawy neuropsychiatryczne narastają w przebiegu choroby Alzheimer'a wraz z postępowaniem choroby [13-15]. Pomimo dużej wagi tych zagadnień dla opiekunów, w chwili obecnej nie jesteśmy w stanie udzielić zbyt wielu informacji dotyczących prawdopodobieństwa występowania poszczególnych objawów neuropsychiatrycznych w danym stadium rozwoju choroby, choć w przypadku niektórych pojedynczych objawów stan naszej wiedzy jest nieco lepszy. Najwięcej danych posiadamy w odniesieniu do częstości występowania objawów w różnych fazach rozwoju otępienia. Ciągle jeszcze brak jest ogólnej koncepcji. Na podstawie wyników uzyskanych z badań dużej populacji chorych hospitalizowanych stwierdzono, że objawy psychotyczne, w tym agresywność, pogarszały się wraz z każdym 3-punktowym obniżeniem oceny w MMSE [16]. Inni autorzy donoszą, że halucynacje, ale nie urojenia, są związane z większym stopniem zaburzeń poznawczych [17]. W przeciwieństwie do Jeste i wsp. [18] udowodnili, że urojenia występują częściej u chorych z bardziej zaawansowanym stopniem otępienia o typie Alzheimer'a. Wreszcie w niektórych innych badaniach nie stwierdzono istotnego związku głębokości otępienia z objawami neuropsychiatrycznymi [13-14, 19-20]. Lachs i wsp. [19] podają, że pomimo braku globalnych zmian częstości występowania urojeń wraz z pogłębieniem otępienia zanotowano tendencje do nasilenia urojeń w umiarkowanym stadium rozwoju choroby. Wraz z postępowaniem choroby, zanotowano wzrost apatii, zarówno u pacjentów z cechami depresji, jak i bez tych cech [21, 22]. Jeszcze inni autorzy nie znajdują korelacji pomiędzy zmianami nastroju (euforia i depresja) a głębokością zaburzeń poznawczych [23].

Jednym z możliwych tłumaczeń jawnych sprzeczności wyników z różnych badań jest teza, że związek pomiędzy pojedynczymi objawami neuropsychiatrycznymi a poznaniem może być bardziej złożony, niż prosta, liniowa korelacja. Przykładowo niektóre z tych objawów nasilają się i osłabiają falami przez cały przebieg choroby. Celem niniejszej pracy był opis częstości występowania poszczególnych objawów neuropsychiatrycznych (ocenianych za pomocą skali NPI), jak również ich głębokości u chorych z otępieniem o typie Alzheimer'a w stopniu lekkim, umiarkowanym i głębokim (ocenianym za pomocą MMSE) oraz zweryfikowanie hipotezy, że oddziaływanie leczenia farmakologicznego jest czynnikiem mylącym w ocenie występowania objawów neuropsychiatrycznych w różnych fazach rozwoju choroby.

Metody

Niniejsza praca stanowi część większego projektu badawczego dotyczącego osób z chorobą Alzheimer'a mieszkających w Londynie oraz w południowo-wschodnim rejonie Anglii (projekt ten nazywa się po angielsku: LASER-AD, czyli „London And South-East Region – Alzheimer's Disease” i został szczegółowo opisany w innych publikacjach [24-25]). Z chorymi oraz ich opiekunami nawiązano kontakt za

pośrednictwem lokalnych służb psychiatrycznych, wolontariuszy oraz dyrektorów ośrodków opieki społecznej.

Z założenia pragnęliśmy uzyskać reprezentacyjną próbkę z populacji osób z otępieniem typu Alzheimerera w stadium lekkim, umiarkowanym i głębokim oraz ich opiekunów. Dla celów tych badań zdefiniowano na podstawie wyników z testu Mini

Mental State Examination (MMSE) [26]) trzy stopnie otępienia:
otępienie w stopniu lekkim – od 21 punktów wyż,
otępienie w stopniu umiarkowanym – od 10 do 20 punktów,
otępienie w stopniu głębokim – mniej niż 10 punktów.

W celu porównywalności uzyskanych przez nas wyników do danych epidemiologicznych opublikowanych przez Fratiglionię [27], w skład grupy badawczej włączono:

30% pacjentów z otępieniem w stopniu lekkim
40% pacjentów z otępieniem w stopniu umiarkowanym
30% pacjentów z otępieniem w stopniu głębokim

Kryteria włączające to:

1. standaryzowana diagnoza otępienia [28],
2. spełnienie kryteriów możliwości lub prawdopodobieństwa występowania choroby Alzheimerera [29],
3. wiek powyżej 55 lat,
4. miejsce zamieszkania w Londynie i w rejonie południowo-wschodnim Anglii – albo Londyn Południowy (środmieście i dzielnice podmiejskie) albo Essex (obszary na pół wiejskie oraz nowo powstałe miasta).
5. obecność opiekuna, który poświęca opiece nad chorym minimum 4 godziny na tydzień.

Kryteria wykluczające to:

1. obecność poważnych objawów krążeniowo-naczyniowych ocenianych według Hachinski Ischaemic Score (HIS; [30]) > 3 punkty. HIS to prosta, 10-punktowa skala oceny bazująca na wywiadzie pod względem historii choroby krążeniowo-naczyniowej oraz otępienia. W każdej kategorii objawów badany otrzymuje ocenę na skali 0 (objaw nieobecny) lub 1-2 (objaw obecny). Przykładowo za nadciśnienie tętnicze w wywiadzie – 1 punkt, za przebyty udar mózgu – 2 punkty, za nagłe zachorowanie – 2 punkty. W przypadku ocen powyżej 3 punktów występuje wyższy stopień prawdopodobieństwa naczyniowego pochodzenia objawów otępienia.
 2. obecność innych chorób neurologicznych, jak np. choroby Parkinsona, czy też innej, w miarę stałej choroby psychicznej w wywiadzie (w tym epizody psychotyczne, nie związane z chorobą Alzheimerera, wymagające hospitalizacji lub leczenia neuroleptykami przez okres czasu dłuższy, niż 2 tygodnie w okresie ostatnich 10 lat), zaburzenia endokrynologiczne lub metaboliczne mogące przyczynić się do powstania otępienia oraz nadużycie alkoholu lub leków w wywiadzie,
 3. niemożność uczestnictwa w procesie oceny, albo ze względu na inną chorobę, albo brak znajomości języka angielskiego w takim stopniu, aby móc współpracować z osobami badającymi.
- Wymagano, aby opiekun spędził co najmniej 4 godziny w tygodniu w opiece nad osobą z chorobą Alzheimerera.

Procedura badawcza

Przed przystąpieniem do badań, uzyskano od odpowiedniej dla danego rejonu komisji bioetycznej zgodę na przeprowadzenie badań. Nawiązano listownie kontakt z opiekunami i przesłano im kartę informacyjną. Osoby z otępieniem typu

Alzheimerera otrzymały kartę informacyjną przy okazji pierwszego wywiadu. Poproszono je o wyrażenie, w miarę możliwości, pisemnej zgody na udział w badaniach. Jeżeli osoba badania nie potrafiła wypełnić formularza, proszono o ustne wyrażenie zgody w obecności opiekuna. Wywiady z osobami chorymi przeprowadzono w miejscu zamieszkania. Z kolei wywiady z opiekunami przeprowadzono w miejscu zamieszkania chorego, w miejscu zamieszkania opiekuna, ewentualnie w miejscu pracy opiekuna. Wszystkie wywiady przeprowadzały odpowiednio przeszkolone osoby badane z kilku różnych dyscyplin naukowych (np. lekarze medycyny, pielęgniarki, psychologzy).

W miarę możliwości osoby badane przeprowadzały wywiad z opiekunem chorego. W przypadku braku opiekuna, wywiad przeprowadzono z opiekunem z urzędu. Nie uwzględniano danych uzyskanych od opiekunów, którzy spędzali mniej niż 4 godziny w tygodniu z chorym.

Na treść wywiadu z pacjentem składały się następujące elementy:

Stan poznawczy oceniano na podstawie MMSE

Skala Oceny Choroby Alzheimerera (ADAS-Cog; [31]).

Opiekunów proszono o informacje dotyczące:

1. danych socjodemograficznych pacjenta,
2. historii choroby,
3. obecnie zażywanych przez pacjenta leków,
4. występowania u chorego objawów neuropsychiatrycznych, ocenianych według Kwestionariusza Objawów Neuropsychiatrycznych dla Osób z Otępieniem (NPI; [32]). Skala ta ocenia występowanie 12 różnych objawów neuropsychiatrycznych. Należą tu: urojenia, halucynacje, pobudzenie/ agresywność, depresja/ smutek, lęk, euforia/ wesołkowatość, apatia/ obojętność, brak zahamowań, drażliwość/ labilność, dziwaczne zachowanie ruchowe, zaburzenia snu, zaburzenia apetytu.

Objawy te ocenia się w oparciu o ocenę opiekuna. Dla każdego objawu ustala się: częstość występowania (1-4 punkty), głębokość zaburzeń (1-3 punkty), brak objawu (0 punktów).

Dla każdego objawu wynik uzyskany z częstości występowania mnoży się przez wynik uzyskany z oceny głębokości zaburzeń. Suma wyników tych obliczeń daje wynik globalny (maks. 144 punkty). Skala NPI jest standaryzowanym, zweryfikowanym testem objawów psychiatrycznych występujących u chorych z otępieniem [32], stosowanym w celu mierzenia częstości występowania i głębokości tych objawów u chorych z otępieniem [10, 33] oraz w celu ich klasyfikowania na trzy grupy objawów [34-35]. Wszystkie obecnie stosowane schematy klasyfikacji obejmują: grupę objawów związanych z nastrojem, grupę objawów psychotycznych, grupę mieszaną, która różni się odpowiednio: z jednym albo z żadnym objawem neuropsychiatrycznym, z hiperaktywnością lub z objawami „czołowymi.”

Za pomocą NPI wykazano, że profil urojeń i halucynacji w chorobie Alzheimerera różni się od obrazu schizofrenii, co uzasadnia tworzenie odrębnej kategorii „psychozy związanej z chorobą Alzheimerera” oraz wyodrębnionego ostatnio zespołu z własnymi kryteriami diagnostycznymi [36-37].

Analiza statystyczna

W analizie danych, w celu wprowadzenia i przetwarzania danych statystycznych, skorzystano z programu SPSS 11.5. Zapisano częstość występowania każdego z

badanych objawów. Za pomocą testu chi-kwadrat porównano wzór występowania poszczególnych objawów u chorych z otępieniem w stopniu lekkim, umiarkowanym i głębokim. W przypadku stwierdzenia statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania objawów pomiędzy stadiami zaawansowania choroby zastosowano post hoc test typu ANOVA w celu ustalenia punktu, gdzie wystąpiła ta różnica. Dla wszystkich objawów neuropsychiatrycznych stwierdzono rozkład nieparametryczny. W celu badania związku każdego objawu z NPI z poznaniem oraz z ewentualnymi czynnikami mylącymi, zastosowano odpowiednio korelacje rang Spearmana oraz testów U - Mann-Whitney'a. W celu oceny niezależnych czynników prognozujących głębokość poszczególnych objawów neuropsychiatrycznych i globalną ocenę zastosowano przednią analizę regresji liniowej.

Wyniki

Dane demograficzne

Wywiady przeprowadzono z 224 osobami z otępieniem typu Alzheimerera, z których 160 (71,4%) to kobiety. Wiek uczestników mieścił się w przedziale od 55 do 98 lat (średni wiek 81,0 lat). Wyniki badań z MMSE wynosiły od 0 do 29. Ze wszystkich osób badanych - 66 osób (29,5%) zaklasyfikowano do grupy z otępieniem stopnia lekkiego, 92 osoby (41,1%) do grupy z otępieniem stopnia umiarkowanego, natomiast u 66 osób (29,5%) stwierdzono otępienie stopnia głębokiego. 51 osób (22,8%) mieszkało samotnie, 73 (32,6%) w zakładach. 89 osób (39,7%) przebywało w związku małżeńskim. 122 osoby (54,5%) straciły partnera. 12 osób (5,4%) było w stanie wolnym. 176 osób (78,6%) urodziło się w Wielkiej Brytanii. 178 osób (79,5%) było pochodzenia Brytyjskiego rasy białej, 14 osób (6,3%) - pochodzenia irlandzkiego rasy białej, 20 osób (8,9%) innego pochodzenia rasy białej, 5 osób (2,2%) pochodzenia karaibskiego rasy czarnej, 1 osoba (0,4%) innego pochodzenia rasy czarnej, 1 osoba była Grekiem, 1 osoba Hindusem, 1 osoba Pakistańczykiem, 3 osoby - innego pochodzenia. Średnie lata wykształcenia wynosiły 9,41 lat (mediana 9,00, minimum 1, maksimum 16 lat).

Indywidualne objawy neuropsychiatryczne

W Tab. 1 podano średni zakres z odchyleniem standardowym ocen z każdej domeny objawów neuropsychiatrycznych uwzględnionych w NPI, jak również liczbę i procent osób, u których występowały poszczególne objawy. Mediana dla wszystkich objawów wynosiła 0. Najrzadziej występujący objaw to euforia (8,9%), natomiast najczęściej spotykany objaw to lęk (49,2%). U 209 osób badanych (93,3%) stwierdzono co najmniej jeden objaw neuropsychiatryczny.

Związek wyników uzyskanych w MMSE z poszczególnymi objawami z NPI

Stwierdzono istotną korelację globalnej oceny z NPI z pogorszeniem zaburzeń poznawczych według MMSE (ρ Spearmana = 0,17; $p < 0,05$). W przypadku trzech poszczególnych objawów zanotowano również korelację z głębokością zaburzeń poznawczych, a mianowicie: pobudzenie (ρ Spearmana = 0,21; $p < 0,005$), halucynacje (ρ Spearmana = 0,16; $p < 0,05$) oraz dziwaczne zachowanie ruchowe (ρ Spearmana = 0,19; $p < 0,005$).

Analizę powtórzono przy klasyfikacji stopnia zaburzeń poznawczych na lekki, umiarkowany i głęboki. Stwierdzono istotne różnice międzygrupowe w przypadku halucynacji oraz dziwacznych zachowań ruchowych (chi kwadrat = 23,65; $p < 0,05$ oraz chi kwadrat = 27,19; $p < 0,05$ odpowiednio).

Średnie wartości dla objawów psychiatrycznych przy lekkich, umiarkowanych lub głębokich zaburzeniach poznawczych porównano za pomocą testu Tukey'a. Okazało się, że nastąpiło pogorszenie w zakresie halucynacji (por. Ryc. 1) przy otępieniu stopnia głębokiego w porównaniu do otępienia stopnia umiarkowanego ($F = 6,127$; $p < 0,005$), jednak wyniki dla halucynacji uzyskane w grupie osób z otępieniem

stopnia głębokiego i lekkiego nie różniły się istotnie. Zanotowano istotnie gorsze wyniki pod względem dziwacznych zachowań ruchowych (patrz: ryc. 2) u chorych z otępieniem stopnia głębokiego w porównaniu do stopnia lekkiego ($F=3,093$; $p<0,05$)

Leki psychotropowe

67 osób (29,9%) zażywało leki antydepresyjne, 55 osób (24,6%) – leki antypsychotyczne oraz 117 osób (52,2%) – inhibitory cholinesterazy. Dla osób z niższymi wynikami z MMSE, przepisano o wiele częściej leki antypsychotyczne ($p<0,0001$), o wiele rzadziej – inhibitory cholinesterazy ($p<0,0001$). Nie stwierdzono związku pomiędzy wynikami z MMSE a zażywaniem leków antydepresyjnych.

Badano również hipotezę, czy częściej przepisano leki psychotropowe dla osób z gorszymi objawami neuropsychiatrycznymi. Stwierdzono jednak brak korelacji pomiędzy przepisaniem leków antypsychotycznych, a głębokością jakiegokolwiek objawu neuropsychiatrycznego. Jedynym objawem neuropsychiatrycznym, w przypadku którego znaleziono istotną korelację pomiędzy głębokością tego objawu a przepisaniem leków antydepresyjnych, była oczywiście depresja ($p<0,05$). Zanotowano związek pomiędzy przepisaniem inhibitorów cholinesterazy a zaburzeniami apetytu ($p<0,05$).

W tab. 2 podano wyniki wskazujące na związek pomiędzy występowaniem objawów neuropsychiatrycznych, zaburzeń poznawczych a leczeniem lekami psychotropowymi. U osób nie zażywających leków antydepresyjnych (a nie u tych, dla których te leki przepisywano) stwierdzono istotne korelacje pomiędzy głębokością zaburzeń poznawczych oraz wynikami z NPI pod względem lęku i depresji. Przeciwnie, halucynacje występowały częściej u chorych zażywających leki antydepresyjne i mających wyższe wyniki z MMSE. Zanotowano odwrotną korelację dziwacznych zachowań ruchowych z wynikami z MMSE u chorych zażywających leki antydepresyjne, nie zaś u tych chorych, dla których tych leków nie przepisywano. Wystąpiła istotna korelacja pomiędzy głębokością zaburzeń poznawczych a objawami: pobudzenie, brak zahamowań, halucynacje oraz dziwaczne zachowania ruchowe u chorych, którzy nie zażywali leków antypsychotycznych, nie zaś u tych, dla których te leki przepisano. Objawy: pobudzenie, brak zahamowań i globalna ocena objawów neuropsychiatrycznych wykazały istotną korelację z pogorszeniem zaburzeń poznawczych u chorych nie zażywających inhibitorów cholinesterazy, natomiast u chorych zażywających te leki nie stwierdzono podobnych związków.

Czynniki prognozujące głębokość objawów neuropsychiatrycznych

W celu ustalenia, czy wyniki z MMSE, płeć oraz zażywanie leków antydepresyjnych, antypsychotycznych lub inhibitorów cholinesterazy mogą niezależnie prognozować głębokość poszczególnych objawów neuropsychiatrycznych zastosowano przednią analizę regresji liniowej. Okazało się, że globalną ocenę NPI prognozuje głębokość zaburzeń poznawczych ($p<0,01$), jak również objaw pobudzenia ($p<0,05$). Nasilenie objawów apatii i depresji prognozowało zażywanie leków antypsychotycznych ($p<0,05$ w obu przypadkach).

Dyskusja

Uzyskane przez nas wyniki uzasadniają stwierdzenie, że, owszem, istnieje odwrotna korelacja globalnej oceny z NPI z wynikami z MMSE, jednak nie dotyczy to w równej mierze wszystkich objawów neuropsychiatrycznych. Najsilniejszy związek z pogorszeniem zaburzeń poznawczych zanotowano w przypadku halucynacji i dziwacznych zachowań ruchowych, aczkolwiek postęp nie jest liniowy przez cały okres trwania choroby. Halucynacje występują rzadziej w stadium

umiarkowanego otępienia, natomiast dziwaczne zachowania ruchowe obserwuje się przede wszystkim w ostatnim, najgłębszym stadium otępienia. Okazało się również, że zażywanie leków psychotropowych może pośredniczyć w procesie rozwoju poszczególnych objawów. Po pierwsze pokazaliśmy, że wynik z MMSE prognozuje zażywanie leków psychotropowych, przy czym im większe zaburzenia poznawcze, tym więcej zażywano leków antypsychotycznych i zarazem tym mniej inhibitorów cholinesterazy. Po drugie: związek pomiędzy głębokością zaburzeń poznawczych a halucynacjami oraz dziwaczными zachowaniami ruchowymi uwidaczniał się wyłącznie u tych chorych, którzy nie zażywali leków antypsychotycznych. Co więcej, obserwowano wyraźnie odmienne wzorce tego związku u chorych zażywających i nie zażywających leki antydepresyjne oraz inhibitory cholinesterazy.

Zaletą prowadzonych przez nas badań była stosunkowo duża liczebność próbkki, jak również włączenie grupy badawczej osób z otępieniem typu Alzheimera, będącej próbką reprezentacyjną tej populacji w badanym obszarze pod względem głębokości zaburzeń poznawczych. Główną wadą było badanie związków objawów neuropsychiatrycznych z funkcjonowaniem poznawczym i zażywaniem leków psychotropowych w przekroju populacji, a nie longitudinalnie. Ograniczenie też stanowiła stosunkowo duża liczba porównań, aczkolwiek przeciwdziałała temu w dużej mierze stosowana przez nas metoda analizy regresji liniowej.

Wnioski

Objawy neuropsychiatryczne występują często u osób z otępieniem typu Alzheimera. U tych chorych najczęściej rozwijają się dziwaczne zachowania ruchowe wtedy, gdy otępienie jest głębokie, natomiast halucynacje pojawiają się najczęściej w stadium lekkim i głębokim, nie zaś w umiarkowanym. Podwyższona ocena objawów neuropsychiatrycznych z NPI wiąże się z większym stopniem otępienia, jednak tę prawidłowość można wykazać w odniesieniu do niektórych tylko poszczególnych objawów, przy czym należy uwzględnić ewentualne pośrednictwo leków psychotropowych.

Podziękowanie

Autorzy pragną wyrazić swoją wdzięczność firmie Lundbeck za wynagrodzenie osób badających, zaangażowanych w procesie zbierania danych. Również dziękujemy wszystkim osobom z chorobą Alzheimera oraz ich rodzinom, przyjaciołom i innym opiekunom za to, że zechcieli z nami współpracować, jak również wszystkim konsultantom-psychiatrom oraz personelowi lokalnych służb zdrowia psychicznego, domów opieki i szpitali, którzy nas wspierali i pomagali w naszych badaniach.