

Mentalno zdravlje osoba oboljelih of Alzheimerove bolesti

/ Mental Health of Persons with Alzheimer's Disease

Zrinka Rauch¹, Tihana Jendričko¹, Silvia Rusac²

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, Hrvatska; ²Sveučilište u Zagrebu, Pravni fakultet, Studijski centar socijalnog rada, Zagreb, Hrvatska

/ ¹University Psychiatric Hospital Vrapče, Zagreb, Croatia; ²University of Zagreb, Faculty of Law, Department of Social Work, Zagreb, Croatia

ORCID IDENTIFIKATORI / ORCID IDENTIFIERS:

Zrinka Rauch: 0000-0002-9386-2149

Tihana Jendričko: 0000-0001-5197-943X

Silvia Rusac: 0000-0002-6953-9624

Cilj ovog rada je prikazati mentalno zdravlje osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti opisivanjem neuropsihijatrijskih simptoma koji se javljaju tijekom bolesti te putem sustavnog prikaza istraživanja prevalencije navedenih simptoma. Neuropsihijatrijski simptomi Alzheimerove bolesti su simptomi koji uključuju promjene ličnosti, poremećaje raspoloženja, motoričkih aktivnosti i brojne druge promjene koje osim samog oboljelog mogu opaziti i osobe u okolini bolesnika (liječnici, njegovatelji i dr.). Također, simptomi negativno utječu ne samo na oboljele, već i na osobe oko njih (obitelj, njegovatelji, sustav skrbi za oboljele, te cjelokupno društvo).

Rad prikazuje Alzheimerovu bolest općenito i njezine neuropsihijatrijske simptome njihovim definiranjem, opisom, načinom tretmana, mjerenjem i grupiranjem. U radu je prikazana i prevalencija neuropsihijatrijskih simptoma, te su nalazi dobiveni sustavnom analizom dostupnih istraživanja uspoređeni s nalazima ranijih istraživanja. Tako su najčešći bili simptomi apatije, depresije i iritabilnosti, a najrjeđi simptomi euforije i halucinacije, što je bilo u skladu s nalazima ranijih istraživanja (uz manja odstupanja, koja su također prikazana u radu). S obzirom na očekivani porast starijih osoba u društvu te samim tim i oboljelih od raznih vrsta demencije (od kojih je Alzheimerova bolest najčešća), očekivano je da će rasti interes kako za samu bolest, tako i za njezine simptome.

/ This paper aims to describe the mental health of patients with Alzheimer's disease, considering the neuropsychiatric symptoms appearing over the course of the illness and a systematic review of research studies on the prevalence of the symptoms. The neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease involve altered personality traits, mood and motor disorders, and numerous other signs apparent not only to patients but also to other people (physicians, caregivers, etc.). Namely, besides the patients, the symptoms equally affect their environment (family, caregivers, system of care for people with the disease, and the entire society).

This paper presents Alzheimer's disease in general and its neuropsychiatric symptoms, through their definition, description, treatment interventions, measurement, and classification. The paper also discusses the prevalence of neuropsychiatric symptoms, contrasting the findings from the systematic review with the results of previous research studies. Accordingly, the symptoms of apathy, depression, and irritability tend to prevail, while euphoria and hallucinations seem the least prevalent, which is consistent with the research findings from previous studies (with minor deviations, also presented in the paper). Given the projected increase of the elderly population and, accordingly, more people suffering from different types of dementia (most often Alzheimer's disease), the interest in the disease and its symptoms is expected to further increase in the future.

ADRESA ZA DOPISIVANJE /**CORRESPONDENCE:**

Doc. prim. dr. sc. Tihana Jendričko, dr. med.

Klinika za psihijatriju Vrapče

Bolnička cesta 32

10090 Zagreb, Hrvatska

E-pošta: tihana.jendricko@pravo.hr

KLJUČNE RIJEČI / KEY WORDS:Alzheimerova bolest / *Alzheimer's Disease*Demencija / *Dementia*Neuropsihijatrijski simptomi / *Neuropsychiatric Symptoms*Ponašajni i psihološki simptomi demencije / *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*Prevalencija / *Prevalence***TO LINK TO THIS ARTICLE:** <https://doi.org/10.24869/spsih.2022.23>**UVOD**

Jedan od najznačajnijih svjetskih demografskih trendova je starenje stanovništva. Starost je pak razdoblje u kojem se mogu javiti brojne bolesti, a jedna od najtežih je demencija. Iako postoje različiti uzroci demencije, jedan od najčešćih je Alzheimerova bolest (1,2). Možemo ju definirati kao neizlječivo, progresivno propadanje moždanih stanica, koje kod oboljelih u konačnici rezultira gubitkom mentalnih, psihičkih i fizičkih funkcija (3). U Hrvatskoj je prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo 2017. broj oboljelih od demencije bio 86 000, a broj hospitaliziranih osoba s Alzheimerovom bolešću narastao je sa 225 2012. godine, na 612 2016. godine (4). Također, očekuje se da će do 2050. godine doći do udvostručenja broja osoba koje žive s demencijom, na 14 298 671 u EU i 18 846 286 u široj europskoj regiji, te da će se navedeno povećanje negativno odraziti na socijalne i zdravstvene sustave (5). Povećanje se očekuje i na globalnoj razini, gdje se, također do 2050. godine, očekuje 152 milijuna oboljelih od demencije. Stoga ni ne čudi da je Svjetska zdravstvena organizacija prepoznala demenciju kao javnozdravstveni prioritet (2).

Alzheimerova bolest je bolest mozga za koju je karakteristična progresivnost, a očituje se propadanjem kognitivnih funkcija. Prvi puta je opisao dr. Alois Alzheimer 1906. godine kao bolest okarakteriziranu znatnim gubitkom pamćenja i mikroskopskim promjenama na

INTRODUCTION

The ageing of population has profoundly marked global demographics. Many diseases afflict elderly people, notably dementia, among other severe conditions. Although there are various causes of dementia, it is commonly induced by Alzheimer's disease (1,2). The latter is defined as a chronic, progressive degeneration of brain cells, eventually entailing a decline of mental, psychological, and physical functions in patients (3). According to the Croatian Public Health Care Institute, 86.000 people had dementia in Croatia in 2017, while the number of people hospitalised with Alzheimer's disease increased from 225 in 2012 to 612 in 2016 (4). Moreover, the number of persons with dementia is expected to double by 2050, reaching 14,298,671 in the EU and 18,846,286 in the wider European area, and having profound implications for the social welfare and health care systems (5). The corresponding increase would equally affect the global population, with an estimated 152 million people with dementia by 2050. Consequently, the World Health Organisation listed dementia among the leading public health priorities (2).

Alzheimer's disease is a progressive brain disease, manifesting itself in degenerating cognitive functions. Dr Alois Alzheimer first described the disease in 1906, characterised by profound memory loss and microscopic brain changes. Although the degree of impairment

mozgu. Sam stupanj propadanja je individualan, no propadanje je nezaustavljivo, utječe na pamćenje, mišljenje i ponašanje oboljelih te u konačnici dovodi do smrti. U većini slučajeva simptomi se javljaju kasnije u životu (nakon 65. godine), postupni su (6,7), no ponekad bolest može nastupiti i naglo, kada su prisutni »okidači« poput emocionalnog šoka, značajnih promjena u okolini, komorbiditeta (postojanja neke druge teške bolesti), kirurških zahvata, i sl. (3). Jedan od prvih simptoma i znakova bolesti je gubitak kratkotrajnog pamćenja, a u konačnici simptomi postaju toliko ozbiljni da negativno utječu ili čak potpuno onemogućavaju obavljanje svakodnevnih aktivnosti (6, 7). Progresija bolesti i njezinih simptoma može se podijeliti u ranu, srednju i kasnu fazu (7), tj. Alzheimerova bolest može biti blaga, umjerena i teška (8). Prosječno osobe s dijagnozom žive četiri do osam godina. Za bolest trenutno nema lijeka, već je liječenje usmjereno na usporavanje propadanja funkcija i poboljšanje kvalitete života oboljelih (6).

Jedan od simptoma Alzheimerove bolesti su i neuropsihijatrijski simptomi (kratica NPS). To su simptomi koji se javljaju tijekom prirodnog toka razvitka bolesti (9, 10) no mogu se javiti i prije samih kognitivnih promjena (9, 11, 12) i promjena u svakodnevnom funkcioniranju osobe (12). Oni podrazumijevaju promjene ličnosti te poremećaje raspoloženja, motoričkih aktivnosti, misli, emocija i percepcije, a osim samog subjektivnog iskustva oboljelog mogu ih opaziti i druge osobe (njegovatelji, liječnici i sl.) (10). Mogu varirati ovisno o jačini same bolesti (13) te imaju tendenciju pogoršanja u njezinom tijeku (14). Osim naziva neuropsihijatrijski simptomi (NPS) koristi se još i naziv ponašajni i psihološki simptomi demencije (*behavioral and psychological symptoms of dementia* - BPSD) (15,16). NPS su vrlo česti (javljaju se u 80-90 % oboljelih) (10,17,18), prisutni su u svim stadijima bolesti (14) te su relativno trajni (19), a negativno utječu na kvalitetu života oboljelih,

is individual, it is nonetheless irreversible, affecting memory, cognition, and behaviour, and ultimately leading to death. Typically, the symptoms appear at an elderly age (after the age of 65) and gradually (6,7). However, a sudden onset of Alzheimer's disease has also been observed, triggered by emotional distress, abrupt changes in the environment, comorbidity (co-occurrence of two or more diseases), surgery, etc. (3). Short-term memory loss is one of the first symptoms and signs of the disease, ultimately aggravating to the point of disrupting or impairing daily functioning (6,7). Alzheimer's disease and its symptoms evolve from early to middle, and late stages (7), with mild, moderate, and severe manifestations (8). Life expectancy for persons diagnosed with Alzheimer's disease is four to eight years. The disease has been incurable to date; therefore, treatment is directed at delaying functional decline and improving the quality of life for patients (6).

Neuropsychiatric symptoms (NPS) are typical of Alzheimer's disease. They occur over the natural progression of the illness (9,10). However, they may also precede cognitive changes (9,11,12) and disturbances in daily functioning (12). The symptoms involve altered personality traits and mood disorders, impaired motor activity, cognition, emotional experience, and perception, observed from the subjective standpoint of the patient and equally by other people (caregivers, physicians, etc.) (10). The symptoms vary depending on the severity of the condition (13) and tend to aggravate with the progression of the disease (14). Besides neuropsychiatric symptoms (NPS), the term "behavioural and psychological symptoms of dementia" (BPSD) is equally used (15,16). NPS are quite prevalent (in 80-90% of patients) (10,17,18) at all stages of the disease (14) and generally chronic (19), affecting the quality of life for patients, their caregivers/family (10,11, 16-18, 20), and the entire range of care services

njihovih njegovatelja/obitelji (10,11,16-18,20) te općenito na cijeli sustav skrbi za oboljele (10). Tako kod oboljelih NPS ubrzavaju fizičke disfunkcije i kognitivan pad (12), dok kod njegovatelja/obitelji dovode između ostalog do javljanja depresije (21), povećanja stresa (10,21,22), financijskih poteškoća, zdravstvenih problema, socijalne izolacije (21), sukoba u obitelji (23). Na razini sustava skrbi za oboljele koriste se veći novčani resursi za brigu za oboljele (10, 24), dolazi do ranije institucionalizacije oboljelih (17,18,25), te su NPS općenito jedan od glavnih razloga za institucionalizaciju oboljelih (26,27).

NPS su povezani i s češćim fizičkim ograničavanjem oboljelih koji ih iskazuju, kao i s češćim korištenjem psihotropnih lijekova (28). Za NPS je karakteristično da su po svojoj pojavnosti heterogeni (10,29,30) te zbog toga i nepredvidivi (10,30). Utječu na emocionalno stanje oboljelog, i to posredno, putem utjecaja na sadržaj misli, na motoričke funkcije, te na način na koji osoba percipira svijet oko sebe. Klinička slika je vrlo različita od osobe do osobe te ovisi o vrsti demencije. Pojedini simptomi mogu nalikovati (npr. apatija i depresija) zbog čega je i njihov tretman otežan (10).

Tijek javljanja i razvijanja neuropsihijatrijskih simptoma prati tijek razvoja same Alzheimerove bolesti te su oni najučestaliji u umjerenoj i uznapredovaloj fazi bolesti (31). Na samom početku, u blagoj fazi bolesti, javljaju se uznemirenost, depresija, anksioznost i sl. Umjerenu fazu bolesti karakterizira javljanje agresije i izraženije uznemirenosti (31), te se počinju javljati deluzije, halucinacije (32, 31), dezinhibicija i paranoja (31). Također, često dolazi do pogoršanja postojećih simptoma, poput anksioznosti i depresije, i to zbog sve težeg općenitog funkcioniranja oboljelih i otežane interakcije sa svojom okolinom i drugim osobama. Osim toga, neki simptomi koji su se ranije javili se u uznapredovalim fazama bolesti mijenjaju, pa se kao pojavni oblik primjerice

(10). The NPS equally accelerate physical dysfunctions and cognitive decline for patients (12), entailing depression for caregivers/family (21), higher caregiver burden (10, 21,22), financial difficulties, medical conditions, social isolation (21), family conflicts (23), etc. At the system level, the cost of care services increases (10, 24). Notably, the condition leads to earlier placement in institutional care (17,18,25), largely driven by the NPS (26,27).

The symptoms are equally linked to greater use of physical restraints for patients and higher prescription of psychotropic medication (28). Heterogeneous manifestation is typical for NPS (10,29,30), making them unpredictable (10,30). Indirectly, the NPS affect the patient's emotional state, thought content, motor functions, and the perception of reality. Clinical manifestations vary significantly for each person and depend on the type of dementia in question. Some symptoms may seem alike (e.g. apathy and depression), which further complicates the treatment (10).

The onset and development of neuropsychiatric symptoms follow the course of development of Alzheimer's disease itself, and they are most common in the moderate and advanced stages of the disease (31). At the very beginning, in the mild stage of the disease, agitation, depression, anxiety, etc., appear. The moderate stage of the disease is characterized by the appearance of aggression and more pronounced agitation (31), delusions, hallucinations (31,32), disinhibition and paranoia (31). Also, the existing symptoms, such as anxiety and depression, often become worse due to the increasingly difficult general functioning of the patient and difficult interaction with their environment and others. In addition, some of the symptoms that occur at the earlier stage change in the advanced stages of the disease. Therefore, symptoms such as pacing, sleep disorders, etc., may occur as a manifestation of e.g. agitation. In the final and most severe

uznemirenosti mogu javiti koračanje, poremećaji spavanja, itd. U posljednjoj, teškoj fazi Alzheimerove bolesti, teško je i odrediti pojavnost neuropsihijatrijskih simptoma s obzirom da osobe u ovoj fazi potpuno gube mogućnost komunikacije, te je njihovo fizičko zdravlje i funkcioniranje izrazito narušeno (javljaju se učestale infekcije, otežano gutanje, gubitak težine ...) (31).

Biologijska podloga neuropsihijatrijskih simptoma tumači se povezanošću s promjenama koje nastaju u moždanim strukturama i neurotransmiterima. Tako primjerice mogu nastati kortikalne promjene povezane s neurodegeneracijom, promjene u bijeloj tvari u bazalnim ganglijima, frontalnom i parietookcipitalnom režnju te povišenje supkortikalne koncentracije noradrenalina, kao i sniženje koncentracije serotonina (33).

Usmjerivši se na moždane strukture i njihovu povezanost sa specifičnom simptomatologijom primijećeno je kako osobe oboljele od Alzheimerove bolesti koje razvijaju psihozu imaju veće oštećenje i gubitak kortikalnih sinapsi od oboljelih od Alzheimerove bolesti bez psihoze. Također, prisutnost psihoze kod oboljelih povezana je i s naglašenim smanjenjem dotoka krvi, metabolizma glukoze i volumena sive tvari u neokorteksu, no to nužno ne znači i da navedene osobe nemaju patološke promjene u hipokampusu i entorinalnom korteksu, kao i oštećenje kratkotrajnog pamćenja. Ono što zapravo razlikuje oboljele od Alzheimerove bolesti s psihozom i bez psihoze je područje oštećenja – kod oboljelih sa psihozom ono se nalazi u neokortikalnim područjima, i to posebno u frontalnim kortikalnim područjima (uključujući dorzolateralni prefrontalni korteks). U neokortikalnim područjima primijećeno je i povećano nakupljanje patoloških tau proteina povezanih s mikrotubulima - MAPT (fosfo MAPT i fibrilarni MAPT) pri čemu je važno naglasiti da nije bilo moguće odrediti je li primijećeno povećanje povezano s ubrzanjem patoloških

stage of Alzheimer's disease, it is difficult to determine the occurrence of neuropsychiatric symptoms, because at this stage patients lose their ability to communicate completely, and their physical health and functioning is severely impaired (they suffer from frequent infections, difficulty swallowing, weight loss, ...) (31).

The biological background of neuropsychiatric symptoms is explained by the association with changes occurring in brain structures and neurotransmitters. Thus, for example, cortical changes associated with neurodegeneration, changes in white matter in the basal ganglia, frontal and parietal-occipital lobes, and increased subcortical norepinephrine levels, as well as decreased serotonin levels, may occur (33).

Focusing on brain structures and their association with specific symptomatology, it was observed that patients with Alzheimer's disease who develop psychosis also have greater damage and loss of cortical synapses than people with Alzheimer's disease without psychosis. Also, the presence of psychosis in patients is associated with a marked decrease in blood flow, glucose metabolism and grey matter volume in the neocortex, but this does not necessarily mean that these patients do not have pathological changes in the hippocampus and entorhinal cortex and short-term memory impairment. What actually distinguishes Alzheimer's patients with and without psychosis is the area of damage, i.e., in patients with psychosis it is located in neocortical areas, especially in the frontal cortical areas (including the dorsolateral prefrontal cortex). In neocortical areas, an increased accumulation of pathological tau proteins associated with microtubules - MAPT (phosphoMAPT and fibrillar MAPT) was observed, and it is important to emphasize that it was not possible to determine whether the observed increase was associated with acceleration of pathological

procesa ili je ono uzročno povezano sa samim nastupom psihoze (34).

Iako serotonergički sistem (jedan od najistraživanijih dijelova središnjeg živčanog sustava) utječe ne samo na regulaciju molekula za koje je poznato da uzrokuju Alzheimerovu bolest, poput hiperfosfoliziranog tau i A β , već i na kogniciju (tj. njezinu modulaciju), sama interakcija između kognitivnog deficita i serotonergičkog sistema nije potpuno istražena, te zapravo nedostaje potpuno razumijevanje mehanizama koji su u podlozi neuropsihijatrijskih simptoma i kognitivnog deficita koji se javljaju uz Alzheimerovu bolest (35).

Osim biološkog rizika za razvijanje psihoze u Alzheimerovoj bolesti rizik je djelomično i genetski uvjetovan, što su prikazala i istraživanja obiteljskog „nakupljanja“ psihoze kod Alzheimerove bolesti, iako nije pronađena određena genetska varijanta za koju bi se nedvojbeno moglo smatrati da pridonosi povećanju rizika od razvitka psihoze kod oboljelih od Alzheimerove bolesti. Također, važno je naglasiti da genetske varijante koje povećavaju rizik za razvoj same Alzheimerove bolesti nisu povezane sa psihozom. Stoga se kao najvjerojatnijim smatra model u kojem je genima za Alzheimerovu bolest potaknuto napredovanje patologije neovisno modificirano genetskim varijantama za razvijanje Alzheimerove bolesti s psihozom (34).

Usmjerivši se pak na delirij, često njegovom javljanju prethodi stvaranje citokina kao sastavnog dijela upalnog odgovora nastalog kao reakcija na traume i upalne procese. Navedeno je potvrđeno i kliničkim iskustvom prema kojem kada se kod osoba s demencijom jave upalne bolesti, primjerice mokraćnog ili dišnog sustava, kod osoba se razvije delirantno stanje (33).

Prema vodećim hipotezama smatra se da uzrok delirija zapravo leži u javljanju dopaminergičke hiperaktivnosti i to kao posljedice kolinergičkog deficita, što se može i potvrditi činjenicom

processes or causally related to the onset of psychosis (34).

Although the serotonergic system (one of the most studied parts of the central nervous system) affects not only the regulation of molecules known to cause Alzheimer's disease, such as hyperphosphorylated tau and A β , but also cognition (its modulation), the interaction between cognitive deficit and the serotonergic system has not been fully investigated, and, in fact, there is a lack of full understanding of the mechanisms underlying the neuropsychiatric symptoms and cognitive deficits that occur with Alzheimer's disease (35).

Apart from the biological determinants, the risk of developing psychosis in Alzheimer's disease is partly genetically determined, as shown by the research on familial "accumulation" of psychosis in Alzheimer's disease, although no specific genetic variant has been found that could undoubtedly increase the risk of developing psychosis in Alzheimer's patients. Also, it is important to emphasize that genetic variants that increase the risk of developing Alzheimer's disease itself are not associated with psychosis. Therefore, a model in which genes for Alzheimer's disease stimulate the progression of pathology independently modified by genetic variants to develop Alzheimer's disease with psychosis is considered most likely (34).

Focusing on delirium, it is often preceded by cytokine production as an integral part of the inflammatory response in response to trauma and inflammatory processes. It has been confirmed by clinical experience that when patients with dementia develop inflammatory diseases such as urinary or respiratory diseases, they also develop a delirium (33).

According to leading hypotheses, it is believed that the cause of delirium lies in the occurrence of dopaminergic hyperactivity, as a consequence of cholinergic deficiency, which can

da se smatra da upravo korištenje dopaminergičkih lijekova poput bupropinona prethodi javljanju delirija (33).

Upravo zbog prepoznate važnosti i utjecaja neuropsihijatrijskih simptoma, kako na život oboljelih, tako i na one oko njih, odlučili smo se u našem radu i usmjeriti na navedeno područje, tj. na neuropsihijatrijske simptome i njihovu raširenost, koju ćemo u glavnom dijelu rada prikazati sustavnim pregledom postojećih istraživanja te iz navedenog izvesti zaključke.

SUBSINDROMI

Dosadašnja istraživanja su pokazala da se simptomi ne javljaju jedan po jedan, tj. izolirano, već u grupama, zbog čega postoji mogućnost grupiranja simptoma u tzv. klastere, tj. sindrome (18,23). Tako su različiti autori grupirali simptome u različiti broj grupa. Primjerice Aalten i sur. (36) klasificirali su tri subsindroma - psihoza (halucinacije i deluzije), rapoloženje/apatija (apatija, poremećaji spavanja, poremećaji apetita/hranjenja, depresija) i hiperaktivnost (euforija, iritabilnost, motoričko ponašanje koje odstupa od normalnoga, uznemirenost i dezinhibicija), dok anksioznost nije pripadala ni u jedan sindrom, već je bila simptom »za sebe«. Tri klastera simptoma prepoznali su i Kim, Ok Noh i Kim (23) nakon provedene faktorske analize simptoma. Klasteri su nazvali psihoza (anksioznost, halucinacije, depresija/disforija, elacija/euforija i deluzije), hiperaktivnost (uznemirenost/agresija, iritabilnost, dezinhibicija) i simptomi fizičkog ponašanja (poremećaji spavanja, apatija/indiferentnost, poremećaji apetita/hranjenja, te motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog). S druge strane, Mirakhur i sur. (37) su identificirali četiri subsindroma: fizičko ponašanje (apatija, poremećaji spavanja, poremećaji hranjenja/apetita, motoričko ponašanje koje odstupa od normalnoga), psihoza (halucinacije i deluzije), afekt (uznemirenost/agresija, iritabilnost/labilnost,

be confirmed by the fact that the use of dopaminergic drugs, such as bupropinone, precedes delirium (33).

Given the acknowledged importance and impact of neuropsychiatric symptoms on patients' lives and their environment, the central part of this paper examines the neuropsychiatric symptoms and their prevalence based on a systematic review of relevant research studies, and followed by a set of conclusions.

SUBSYNDROMES

The examined research studies demonstrated that symptoms did not appear in isolation, emerging individually, but rather in association, which allowed their classification in clusters or syndromes (18,23). Accordingly, different authors classified the symptoms in various numbers of clusters. For example, Aalten et al. (36) classified three subsyndromes - psychosis (hallucinations and delusions), mood disorders/apathy (apathy, sleeping disorders, appetite/eating disorders, depression), and hyperactivity (euphoria, irritability, aberrant motor behaviour, agitation, and disinhibition). However, anxiety was seen as a distinct symptom that could not be referred to any of the other syndromes. Kim, Ok Noh & Kim (23) also identified three clusters of symptoms based on factor analysis. The clusters were classified as psychosis (anxiety, hallucinations, depression/dysphoria, elation/euphoria, and delusions), hyperactivity (agitation/aggression, irritability, disinhibition), and physical behaviour symptoms (sleeping disorders, apathy/indifference, appetite/eating disorders, aberrant motor behaviour). On the other hand, Mirakhur et al. (37) distinguished four subsyndromes: physical behaviour (apathy, sleeping disorders, eating/appetite disorders, aberrant motor behaviour), psychosis (hallucinations and delusions), affect (agitation/aggression, irri-

depresija/disforija i anksioznost) i hipomanija (euforija/elacija i dezinhibicija,). Četiri subsindroma prepoznali su i Kang i sur. (18), koji su simptome grupirali u grupe afekt (anksioznost, depresija/disforija), hiperaktivnost (dezinhibicija, iritabilnost/labilnost, uznemirenost/agresija), apatija/vegetativni simptomi (poremećaji apetita, apatija/indiferentnost, poremećaji spavanja), te psihoza (halucinacije i deluzije).

Spalletta i sur. (30) su pak u svojem istraživanju definirali čak pet sindroma: afektivni (depresija i anksioznost), psihomotorni (iritabilnost, motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog, uznemirenost), manični (dezinhibicija i euforija), psihotični (halucinacije i deluzije), te konačno apatični (apatija).

Navedeno grupiranje smatra se važnim jer je prepoznat potencijal za postojanje zajedničkog neurobiološkog uzroka simptoma koji su grupirani zajedno zbog čega bi njihovo identificiranje bilo važno i korisno za odabir najboljeg tretmana za određenu grupu simptoma (11,18,28). Moguće je i da simptomi koji su grupirani u isti sindrom imaju i iste druge rizične i uzročne faktore nastanka, kao i da su određeni načini terapije učinkovitiji kada su usmjereni na cjelokupni sindrom, a ne samo na pojedinačne simptome (16). Razlike u grupiranju (tj. odabiru koji simptom pripada u koji sindrom) između autora mogu se pripisati razlikama između populacija u istraživanjima, te između mjesta na kojima su podatci ispitanika regrutirani/prikupljeni podatci (npr. osobe u domovima za starije, gerontološkim centrima, bolnicama i sl.) (17), kao i razlikama u broju uključenih ispitanika, načinima mjerenja i općenito dizajnu istraživanja (36).

MJERENJE

NPS se mjere putem nekoliko instrumenata, no najpoznatiji i najčešće korišten je Neuropsihijatrijski inventar (*Neuropsychiatric Inventory*

ability/affective lability, depression/dysphoria, and anxiety), and hypomania (euphoria/elation and disinhibition). Kang et al. (18) equally described four subsyndromes, notably affect (anxiety, depression/dysphoria), hyperactivity (disinhibition, irritability/affective lability, agitation/aggression), apathy/vegetative symptoms (appetite disorders, apathy/indifference, sleeping disorders), and psychosis (hallucinations and delusions).

Finally, in their research study, Spalletta et al. (30) defined five syndromes: affective (depression and anxiety), psychomotor (irritability, aberrant motor behaviour, agitation), manic (disinhibition and euphoria), psychotic (hallucinations and delusions), and apathetic syndrome (apathy).

These classifications have been acclaimed for their potential to identify common neurobiological causes of symptoms grouped in clusters, which could facilitate prescribing the best treatment for a specific cluster (11,18,28). Furthermore, symptoms classified under the same syndrome might also share similar risk factors and causes of their manifestation. Moreover, recommended treatment could also prove more effective when directed at the entire syndrome, rather than individual symptoms (16). Variations in classification (assigning symptoms to syndromes) between the authors might have ensued from the differences among research populations, including the settings where participants were recruited/data was collected (e.g. persons in nursing homes, gerontological centres, hospitals, etc.) (17), as well as the differences in participant number, methods of measurement, and the overall research design (36).

MEASUREMENT

While several instruments can measure NPS, the neuropsychiatric inventory (NPI) is generally the most popular and widely used

- NPI (18,36). To je instrument s prvotno 10, a sada 12 čestica, kojim se mjeri težina i frekvencija/učestalost neuropsihijatrijskih simptoma kod osoba oboljelih od demencije (36). Simptomi koji se mjere su: halucinacije, deluzije, uznemirenost/agresija, anksioznost, depresija/disforija, apatija, iritabilnost, dezinhibicija, euforija, motoričko ponašanja koje odstupa od normalnoga, poremećaji spavanja, te poremećaji hranjenja/apetita (36-39). Posljednja dva simptoma (poremećaji spavanja, te poremećaji hranjenja/apetita) su naknadno dodani prvotnoj verziji od 10 čestica (36). Svaka čestica mjeri ozbiljnost/težinu simptoma na ljestvici 1-3, te frekvenciju/učestalost na ljestvici 1-4. Rezultat za pojedini simptom se dobiva množenjem frekvencije/učestalosti i ozbiljnosti/težine simptoma (36-39), a može iznositi od 1 do 12 (37-39). Ukupan rezultat se pak dobiva zbrajanjem rezultata za svaki pojedini simptom (36-39), te može iznositi od 0 do 144 (37,39). Osim samih neuropsihijatrijskih simptoma, NPI mjeri i količinu stresa kod njegovatelja povezanu sa svakim neuropsihijatrijskim simptomom (36).

Zbog prirode same bolesti često je nemoguće od samog oboljelog dobiti odgovarajuće informacije za opisivanje neuropsihijatrijskih simptoma koje ima. Stoga se osim direktnog razgovora s oboljelim, u svrhu dijagnosticiranja i opisivanja simptoma, potrebne informacije dobivaju od njegovatelja oboljelog i članova obitelji. Važno je pri dijagnosticiranju uzeti u obzir i same osobe, kao i njegovatelja/članove obitelji jer ta dva gledišta ne moraju biti usuglašena (10). Točnije, njegovatelj može drugačije ocijeniti simptome i njihovu težinu/učestalost javljanja od same osobe. No, i sama osoba zbog prirode svoje bolesti može neadekvatno prepoznati i opisati svoje simptome. Upravo zbog navedenog smatramo kako je važno da su oba gledišta uključena u proces opisivanja simptoma i tijeka bolesti.

instrument (18,36). It is an instrument initially comprising ten, and currently twelve items, measuring the weight and frequency of neuropsychiatric symptoms in persons with dementia (36). These symptoms involve hallucinations, delusions, agitation/aggression, anxiety, depression/dysphoria, apathy, irritability, disinhibition, euphoria, aberrant motor behaviour, sleeping disorders, and eating/appetite disorders (36-39). The latter (sleeping and eating/appetite disorders) have subsequently been added to the initial version of ten items (36). Each item measures the severity of symptoms on a scale of 1-3 and their frequency on a scale of 1-4. The score for each symptom is calculated by multiplying the frequency and the severity of symptoms (36-39), ranging from 1-12 (37-39). The total score is then calculated by adding up the scores for individual symptoms (36-39); it can range from 0-144 (37,39). Besides neuropsychiatric symptoms, NPI equally measures caregiver burden for each neuropsychiatric symptom (36).

Considering the nature of the disease, it is often impossible to obtain an adequate description of neuropsychiatric symptoms from patients. For this reason, besides a direct conversation with patients, relevant information is also requested in interviews with caregivers or family members who can help identify and describe the symptoms. When diagnosing the disease, both patients and their caregivers/family members should be consulted as their views were not always reconciled (10). In fact, caregivers might assess the symptoms and their severity/frequency differently than the patient. Given the character of the disease, patients might also identify and describe their symptoms inadequately. For this reason, exploring both views is pivotal to describing the symptoms and the progression of the disease appropriately.

Dva su osnovna pristupa u liječenju NPS-a - farmakološki (korištenje lijekova poput antidepresiva, antipsihotika, benzodiazepina i drugih) i ne-farmakološki (poput terapije svjetlom, muzikoterapije, aromaterapije, masaža, zatim vježbanje, grupne aktivnosti, itd.) (10). Iako je u velikom broju slučajeva primijenjen farmakološki tretman, danas je njihovo korištenje potrebno dobro razmotriti. Neki od razloga su što oboljeli mogu imati komorbidne bolesti zbog kojih mogu koristiti druge lijekove pa su moguće interakcije (10). Učinkovitost lijekova nije jednaka za sve simptome. Tako je primjerice za uznemirenost upitna učinkovitost lijekova, što je u kombinaciji s činjenicom da lijekovi vrlo često imaju i nuspojave, dovelo do usmjeravanja na ne-farmakološki odgovor na problem (40). Zbog navedenog preporuke su da se kao prvi odgovor na NPS koristi nefarmakološki tretman, a ako se lijekovi moraju koristiti da se tijekom što kraćeg razdoblja koristi najmanje štetan lijek. Osim toga je važno biti svjestan kako ne postoji tretman koji će odgovarati svima i biti primjeren u svakoj situaciji (14).

Specifičnosti farmakoterapijskih principa u liječenju neuropsihijatrijskih simptoma

Ublažavanje neuropsihijatrijskih simptoma (poput npr. anksioznosti) važno je za oboljele kako zbog lakšeg zbrinjavanja u instituciju, olakšanja općenite skrbi za osobu, ali i zbog same osobe, kako bi se održalo i poboljšalo njezino opće stanje. Tako se za anksioznost koriste lijekovi s anksiolitičkim djelovanjem, i to u niskoj dozi (zbog potencijalnog negativnog utjecaja na kognitivne funkcije, ali i sedativnog djelovanja), poput primjerice klonazepama, sulprida, alprazolama, antidepresiva koji pripadaju skupini inhibitora povratne pohrane serotonina i brojnih drugih (33).

Kod farmakoterapijskog odgovora na psihotične simptome koriste se antipsihotici poput

There are two common treatment interventions for NPS - the pharmacological (using medication such as antidepressants, antipsychotics, benzodiazepine, and others) and the non-pharmacological treatment (such as light therapy, music therapy, aromatherapy, massage, exercise, group activities, etc.) (10). Although pharmacological treatment is quite habitual, careful consideration is advised nowadays. For some patients, reasons may involve comorbidity and possible interactions of the drugs prescribed (10). Moreover, medication is often not equally effective in treating every symptom. For example, the efficacy of medication for treating agitation is rather arguable, notably against the common side effects of different drugs. Accordingly, the attention has been shifting onto non-pharmacological responses (40). Moreover, the non-pharmacological approach has been indicated as the first-line treatment of NPS. However, if medication is required, it has been recommended to prescribe the least harmful medication for the shortest time possible. That said, it is also noteworthy that no treatment is equally effective for all patients, nor appropriate in every case (14).

Specifics of pharmacotherapeutic principles in the treatment of neuropsychiatric symptoms

Alleviation of neuropsychiatric symptoms (such as anxiety) is important for patients to facilitate care in the institution, facilitate general care for the person, but also for the person him or herself, in order to maintain and improve their general condition. Thus, low doses of anxiolytic drugs are used for anxiety (due to a potential negative impact on cognitive functions, but also sedative effects), such as clonazepam, sulpride, alprazolam, antidepressants belonging to the group of serotonin reuptake inhibitors and many others (33).

klozapina, risperidona, olanzapina i sl. koji uzrokuju manje ekstrapiramidalnih simptoma od primjerice haloperidola i promazina, te također nemaju tako jako antikolinergičko djelovanje poput njih. No, ono što antipsihotici nose sa sobom i zbog čega ih je potrebno koristiti u prvom redu nakon neuspješnog korištenja nefarmakoloških načina tretmana ili ako je prisutan znatan rizik od ozljeđivanja drugih osoba ili od samoozljeđivanja, kao i njihovu upotrebu potrebno ograničiti na što kraće vrijeme (3 – 6 mjeseci) i na što manju dozu, je povećanje smrtnosti kod oboljelih od demencije koji ih koriste. Stoga primjerice za risperidon početna doza iznosi 0,5 do 1 mg, za olanzapin 2,5 mg, klozapin 12,5 mg, a za haloperidol 0,5 mg (33).

Depresija kod oboljelih liječi se korištenjem antidepresiva prilagođenih kliničkoj slici starijih osoba, sa posebnim naglaskom na postizanje ravnoteže serotonina (33). Tako se primjerice od inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina koriste mirtazapin (7,5 do 30 mg navečer), duloksetin (40 do 60 mg/dan) i venlafaksin (37,5 do 200 mg/dan), zatim selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina poput citaloprama (do 20 mg/dan), sertalina (12,5 do 50 mg/dan), fluoksetina (5 do 20 mg/dan), te fluvoksamina (50 do 100 mg/dan). Osim navedenih, koriste se i ostali antidepresivi, poput bupropiona (75 do 150 mg, 2 x/dan) i tianeptina (12,5 mg, 2 x/dan) (33).

Za poremećaje spavanja/dnevnog ritma koriste se hipnotici, primjerice fluzepam, nitrazepam, zolpidem i sl., a samo iznimno i antipsihotici (33).

Antipsihotici (dopaminski antagonisti) se također koriste i za liječenje delirija te je, kao što je ranije navedeno, potreban poseban oprez pri njihovom korištenju kod osoba s demencijom (33). Preporučene doze su primjerice 2,5 do 5 mg/dan za olanzapin, 0,5 do 1 mg/dan za risperidon, te 25 do 50 mg/dan za kvetiapin (41).

In the pharmacotherapeutic response to psychotic symptoms, antipsychotics such as clozapine, risperidone, olanzapine, etc. are used, which cause fewer extrapyramidal symptoms than, for example, haloperidol and promazine, and also have less strong anticholinergic effects. However, antipsychotics should be used primarily after unsuccessful use of non-pharmacological treatments or if there is a significant risk of injury to others or self-harm, and their use should be limited to the shortest possible time (3 - 6 months) and at the lowest possible dose, as they increase mortality in people with dementia. For example, for risperidone the starting dose is 0.5 to 1 mg, for olanzapine 2.5 mg, clozapine 12.5 mg, and for haloperidol 0.5 mg (33).

Depression in patients is treated using antidepressants adapted to the clinical picture of the elderly, with special emphasis on achieving serotonin balance (33). For example, mirtazapine (7.5 to 30 mg in the evening), duloxetine (40 to 60 mg/day) and venlafaxine (37.5 to 200 mg/day) are used as serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, as well as selective serotonin reuptake inhibitors such as citalopram (up to 20 mg/day), sertalin (12.5 to 50 mg/day), fluoxetine (5 to 20 mg/day), and fluvoxamine (50 to 100 mg/day). In addition to the above, other antidepressants are used, such as bupropion (75 to 150 mg, twice daily) and tianeptine (12.5 mg, twice daily) (33).

Hypnotics such as fluzepam, nitrazepam, zolpidem, etc. are used for sleep/circadian rhythm disorders; antipsychotics are used only exceptionally (33).

Antipsychotics (dopamine antagonists) are also used to treat delirium, and, as noted earlier, special caution is required when using them in patients with dementia (33). The recommended doses are, 2.5 to 5 mg/day for olanzapine, 0.5 to 1 mg/day for risperidone, and 25 to 50 mg/day for quetiapine (41).

PREVALENCIJA NEUROPSIHIJATRIJSKIH SIMPTOMA

Više od 80 % oboljelih tijekom bolesti razvije barem jedan NPS (42). Gauthier i sur. (14) smatraju da je ta prevalencija još i veća te da 80-97 % oboljelih od Alzheimerove bolesti u tijeku bolesti ima barem jedan NPS.

U nastavku rada analizirano je 10 radova koji su istraživali prevalenciju NPS-a, mjerenih putem NPI upitnika.

Tablica 1. prikazuje prevalenciju 12 NPS-a mjerenih putem NPI upitnika. Za svaki rad prikazana je prevalencija svakog simptoma (podebljanim slovima su označena tri najčešća simptoma, a ukošenim tri najrjeđa simptoma).

Tablica 2. prikazuje simptome od najčešćeg (na 1. mjestu) do najrjeđeg (na 12. mjestu).

PREVALENCE OF NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS

Over 80% of patients report at least one NPS over the course of the disease (42). Gauthier et al. (14) found the prevalence even higher, with 80-97% of patients with Alzheimer's disease developing at least one NPS over the course of the disease.

Below we present ten papers on the prevalence of NPS measured by the NPI questionnaire.

Table 1. shows the prevalence of twelve NPS measured by the NPI questionnaire. For every reviewed paper, the prevalence is indicated per symptom (the three most prevalent symptoms are marked in **bold** and the three least prevalent symptoms in *italics*).

Table 2. further presents the symptoms from the most prevalent (presented first) to the least prevalent (the twelfth).

TABLICA 1. Sumiranje rezultata istraživanja

TABLE 1. Summary of research results

NPI (% prevalencije) / NPI (% of prevalence)	Broj rada i autori / No. of research study and authors									
Simptomi / Symptoms	1. Sannemann et al. (49)	2. Aalten et al. (36)	3. Musa et al. (50)	4. Aalten et al. (16)	5. Mirakhor et al. (37)	6. Bergh et al. (39)	7. Kang et al. (18)	8. Karttunen et al. (51)	9. Wetzels et al. (19)	10. Mulders et al. (44)
Deluzije / Delusions	5	34,7	18,9	19,4	49,5	44,9	22,9	22,5	21,4	7,1
Halucinacije / Hallucinations	5	13,1	9,4	9,1	27,8	17,7	10,7	15,4	10,3	5,8
Uznemirenost / Agitation	35	28,6	32,1	31,1	62,8	51	31,5	29,6	53,8	38,2
Depresija / Depression	33	57,3	56,6	36,7	54,3	45,8	53,1	37,1	26,5	16,9
Anksioznost / Anxiety	27	39,2	50,9	37,0	50,2	35,4	43,1	25,8	37,6	16
Euforija / Euphoria	10	7	9,4	4,9	16,6	18,7	6	5,8	13,7	10,2
Apatija / Apathy	34	59,3	58,5	55,2	76	44,8	47,8	47,9	53	55,6
Dezinhibicija / Disinhibition	16	12,6	24,5	9,5	29,5	50	22,8	14,6	27,4	22,7
Iritabilnost / Irritability	36	39,7	45,3	32,1	63	63,5	41,3	34,2	58,1	37,3
Motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog / Aberrant motor behaviour	18	34,7	28,3	27,5	64,5	45,8	26,2	18,8	50,4	33,3
Poremećaji spavanja / Sleeping disorders	14	18,1	24,5	19,5	53,8	32,3	27,2	13,9	23,1	11,6
Poremećaji hranjenja/ apetita / Eating/appetite disorders	23	24,6	35,8	21,8	63,7	32,3	34,1	25,8	36,8	20,9

TABLICA 2. Rang lista simptoma
TABLE 2. Ranking list of symptoms

Broj rada u tablici radova / Number of study in the table of research studies	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Autori / Authors	Sannemann et al. (49)	Aalten et al. (36)	Musa et al. (50)	Aalten et al. (16)	Mirakhur et al. (37)	Bergh et al. (39)	Kang et al. (18)	Karttunen et al. (51)	Wetzels et al. (19)	Mulders et al. (44)
1.	Iritabilnost / Irritability	Apatija / Apathy	Apatija / Apathy	Apatija / Apathy	Apatija / Apathy	Iritabilnost / Irritability	Depresija / Depression	Apatija / Apathy	Iritabilnost / Irritability	Apatija / Apathy
2.	Uznemirenost / Agitation	Depresija / Depression	Depresija / Depression	Anksioznost / Anxiety	Motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog / Aberrant motor behaviour	Uznemirenost / Agitation	Apatija / Apathy	Depresija / Depression	Uznemirenost / Agitation	Uznemirenost / Agitation
3.	Apatija / Apathy	Iritabilnost / Irritability	Anksioznost / Anxiety	Depresija / Depression	Poremećaji hranjenja / Eating disorders	Dezinhibicija / Disinhibition	Anksioznost / Anxiety	Iritabilnost / Irritability	Apatija / Apathy	Iritabilnost / Irritability
4.	Depresija / Depression	Anksioznost / Anxiety	Iritabilnost / Irritability	Iritabilnost / Irritability	Iritabilnost / Irritability	Depresija / Depression	Iritabilnost / Irritability	Uznemirenost / Agitation	Motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog / Aberrant motor behaviour	Motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog / Aberrant motor behaviour
5.	Anksioznost / Anxiety	Deluzije / Delusions	Poremećaji hranjenja / Eating disorders	Uznemirenost / Agitation	Uznemirenost / Agitation	Motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog / Aberrant motor behaviour	Poremećaji hranjenja / Eating disorders	Anksioznost / Anxiety	Poremećaji hranjenja / Eating disorders	Dezinhibicija / Disinhibition
6.	Poremećaji hranjenja / Eating disorders	Motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog / Aberrant motor behaviour	Uznemirenost / Agitation	Motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog / Aberrant motor behaviour	Depresija / Depression	Deluzije / Delusions	Uznemirenost / Agitation	Poremećaji hranjenja / Eating disorders	Anksioznost / Anxiety	Poremećaji hranjenja / Eating disorders
7.	Motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog / Aberrant motor behaviour	Uznemirenost / Agitation	Motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog / Aberrant motor behaviour	Poremećaji hranjenja / Eating disorders	Poremećaji spavanja / Sleeping disorders	Apatija / Apathy	Poremećaji spavanja / Sleeping disorders	Deluzije / Delusions	Dezinhibicija / Disinhibition	Depresija / Depression
8.	Dezinhibicija / Disinhibition	Poremećaji hranjenja / Eating disorders	Dezinhibicija / Disinhibition	Poremećaji spavanja / Sleeping disorders	Anksioznost / Anxiety	Anksioznost / Anxiety	Motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog / Aberrant motor behaviour	Motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog / Aberrant motor behaviour	Depresija / Depression	Anksioznost / Anxiety
9.	Poremećaji spavanja / Sleeping disorders	Poremećaji spavanja / Sleeping disorders	Poremećaji spavanja / Sleeping disorders	Deluzije / Delusions	Deluzije / Delusions	Poremećaji spavanja / Sleeping disorders	Deluzije / Delusions	Halucinacije / Hallucinations	Poremećaji spavanja / Sleeping disorders	Poremećaji spavanja / Sleeping disorders
10.	Euforija / Euphoria	Halucinacije / Hallucinations	Deluzije / Delusions	Dezinhibicija / Disinhibition	Dezinhibicija / Disinhibition	Poremećaji hranjenja / Eating disorders	Dezinhibicija / Disinhibition	Dezinhibicija / Disinhibition	Deluzije / Delusions	Euforija / Euphoria
11.	Deluzije / Delusions	Dezinhibicija / Disinhibition	Halucinacije / Hallucinations	Halucinacije / Hallucinations	Halucinacije / Hallucinations	Euforija / Euphoria	Halucinacije / Hallucinations	Poremećaji spavanja / Sleeping disorders	Euforija / Euphoria	Deluzije / Delusions
12.	Halucinacije / Hallucinations	Euforija / Euphoria	Euforija / Euphoria	Euforija / Euphoria	Euforija / Euphoria	Halucinacije / Hallucinations	Euforija / Euphoria	Euforija / Euphoria	Halucinacije / Hallucinations	Halucinacije / Hallucinations

Redoslijed simptoma od najprevalentnijeg do najmanje prevalentnog / Order of symptoms from the most to the least prevalent

Sistematizirajući radove o prevalenciji možemo zaključiti:

1. Svim radovima je zajedničko da je prevalencija euforije među najmanjima u svakom pojedinačnom radu. U 6 od 10 radova euforija je bila na zadnjem mjestu, a u preostalim radovima bila je na 10. i 11. mjestu.
2. Većini radova je zajednička činjenica da su depresija, apatija i iritabilnost među najčešćim NPS u svakom pojedinačnom radu. Tako je primjerice apatija u 9 od 10 radova jedan od najčešćih simptoma, dok je depresija u 6 od 10 radova među najčešćima kao i iritabilnost također u 6 od 10 radova. Poremećaji spavanja su većinom imali nisku prevalenciju (raspon od 11,6 do 27,2 %) te su nakon sortiranja simptoma po prevalenciji, većinom bili u donjoj polovici rang ljestvice. Također, u većini radova su halucinacije imale nisku prevalenciju (5-27,8 %) te su većinom bile na samom dnu »rang ljestvice« simptoma (11. ili 12. mjesto u većini radova).
3. Odstupajući nalaz je prevalencija poremećaja spavanja i poremećaja hranjenja/apetita u jednom od istraživanja. Naime, kod drugih radova ovi simptomi su prema prevalenciji uvijek u donjoj polovici simptoma (maksimalno do 27,2 % za poremećaje spavanja i 36,8 % za poremećaje hranjenja i apetita), dok je u radu Mirakhur i sur. (37) njihova prevalencija viša (53,8 % za poremećaje spavanja i 63,7 % za poremećaje hranjenja/apetita). Štoviše, u navedenom radu poremećaji hranjenja/apetita imaju 3. najvišu prevalenciju, a poremećaji spavanja su po prevalenciji 7. (od 12), dok su u drugim radovima poremećaji hranjenja/apetita na 5., 6., 7., 8. i 10. mjestu, a poremećaji spavanja su većinom na 9. mjestu. U radu Kang i sur. (18) poremećaji spavanja su također na 7. mjestu, ali je njihova prevalencija značajno manja [27,2 % naspram 53,8 % u radu Mirakhur i sur. (37)], zbog čega i dalje ovaj podatak smatramo odstupajućim.

The main findings from the studies on the prevalence point to the following conclusions:

1. The lowest prevalence of euphoria is a consistent finding in all studies. Namely, in 6 out of 10 papers, the euphoria was ranked last, and in the remaining studies, it was ranked tenth or eleventh.
2. Another consistent finding in most studies concerned the highest prevalence of depression, apathy, and irritability among the NPS. For example, apathy was mentioned among the most prevalent symptoms in 9 out of 10 studies, while depression and irritability appeared highly prevalent in 6 out of 10 studies. Conversely, sleeping disorders had a low prevalence (ranging from 11.6 - 27.2%), and were generally placed at the bottom end. Likewise, hallucinations had a rather low prevalence. According to most studies (5 - 27.8%), the symptom was placed at the very bottom (ranked eleventh or twelfth by most studies).
3. In one of the research studies, there was a discrepancy concerning the prevalence of sleeping and eating/appetite disorders. Namely, in all other studies, these symptoms consistently assumed the bottom half of the ranking by prevalence (up to 27.2% for sleeping disorders and 36.8% for eating/appetite disorders). Notwithstanding, Mirakhur et al. (37) found their prevalence higher (53.8% for sleeping disorders and 63.7% for eating/appetite disorders). In fact, in that study, eating/appetite disorders had the third-highest prevalence, while the prevalence of sleeping disorders was ranked seventh (out of 12). On the contrary, other authors ranked eating/appetite disorders fifth, sixth, seventh, eighth or tenth, while sleeping disorders were commonly ranked ninth. According to Kang et al. (18), sleeping disorders were equally ranked seventh, with a considerably lower prevalence (27.2% against

Odstupajući nalaz je i u prevalenciji motoričkog ponašanja koje odstupa od normalnog - u radu Mirakhur i sur. (37) prevalencija je od 64,5 %, te se time nalazi na 2. mjestu najčešćih simptoma u tom radu, dok se u drugim radovima prevalencija kretala u rasponu od 18 do 50,4 % (4.-8. mjesto prema prevalenciji u svakom od relevantnih radova). Ovakve odstupajuće nalaze objašnjavamo činjenicom da ispitanicima u istraživanju nije potvrđena dijagnoza isključivo Alzheimerove bolesti, zbog čega postoji mogućnost da je došlo do »kontaminacije« uzorka putem ispitanika s potencijalnom dijagnozom druge vrste demencije (frontotemporalna, itd.), koja podrazumijeva i drugačiju kliničku sliku, pa samim time i javljanje/tijek NPS-a (37). Odstupajući nalaz je i niska prevalencija apatije u radu Bergh i sur. (39). Kao što smo ranije naveli, u svim drugim radovima je prevalencija apatije bila među najvišima u svakom od radova (nalazila se na 1. mjestu u 7 radova te na drugom mjestu u preostala 2 rada). No, u radu Bergh i sur. (39) apatija se nalazi na 7. mjestu, s prevalencijom od 44,8 %. U istom radu odstupajuća je i prevalencija dezinhibicije, koja je s 50 % na 3. mjestu, dok se u drugim radovima prevalencija kretala u rasponu od 9,5 do 29,5 % (što znači da je dezinhibicija većinom bila na 10. mjestu). Kao potencijalno objašnjenje za ovakav odstupajući nalaz jest činjenica da je ovo istraživanje provedeno na osobama koje žive u domu za starije osobe, te da se simptomi drugačije manifestiraju kod njih u odnosu na osobe koje žive kod kuće. Također, domovi za starije koji su sudjelovali u istraživanju bili su jedni od boljih po educiranosti svojih djelatnika o demenciji zbog čega autori smatraju da je došlo do redukcije nekih simptoma (39). Moguće je i da je došlo do utjecaja drugih faktora, poput težine demencije, stresa kod njegovatelja (39,43), upotrebe različitih lijekova

53.8% in Mirakhur et al. (37)), confirming the discrepancy of that particular finding.

Discrepancies also concerned aberrant motor behaviour. According to Mirakhur et al. (37), its prevalence was 64.5% (making it the second most prevalent symptom in that study). However, in other studies, its prevalence ranged from 18 - 50.4% (ranked fourth to eighth by prevalence in all studies). The circumstances in which research participants had not been explicitly diagnosed with Alzheimer's disease might have accounted for the discrepancies. Namely, participants with other types of dementia (frontotemporal, etc.) might have "contaminated" the research sample, having different clinical manifestations, including different onset/progression of the NPS (37). A low prevalence of apathy in Bergh et al. (39) equally represented a discrepancy. As discussed above, the prevalence of apathy was quite high according to all other authors (ranked first in 7 papers and second in the remaining 2 papers). However, in Bergh et al. (39), apathy was ranked seventh, with a prevalence of 44.8%. In that study, the prevalence of disinhibition (50%, ranked third) also represented a discrepancy against 9.5 - 29.5% in other studies (generally ranking the prevalence of disinhibition tenth). In this respect, a research sample involving nursing home residents might have accounted for the discrepancy, given the potentially different symptom manifestations in that case, compared to persons living in family homes. Furthermore, nursing homes that participated in the research study were particularly effective in training their staff on dementia, which might have mitigated some symptoms, according to the authors (39). Other factors also might have interfered, such as the severity of dementia, caregiver burden (43, 39), prescription of different medications and treatment (39)

i tretmana (39) i sl., koji i inače mogu utjecati na pojavnost i tijek simptoma (39).

U radovima Wetzels i sur. (19) i Mulders i sur. (44) depresija je imala nisku prevalenciju (26,5 % i 16,9 %) te se nalazila na 7. i na 8. mjestu prevalencije simptoma. Navedeno je odstupajući nalaz, jer je u većini drugih istraživanja depresija bila u gornjoj polovici ljestvice, tj. na 1., 2., ili 3. mjestu (57,1 %, 56,6 %, 53,1 % i sl.). Ovakav nalaz objašnjavamo na različite načine. Tako je primjerice u radu Mulders i sur. (44) prosječna dob ispitanika bila značajno niža od ostalih radova (60,1 godinu) zbog čega postoji mogućnost da se takvo ranije javljanje Alzheimerove bolesti zbog svoje drugačije kliničke slike (pa posljedično i simptoma) odrazilo i na prevalenciju NPS-a. No, u istraživanju Wetzels i sur. (19) prosječna dob bila je 81,7, stoga ne možemo sa sigurnošću tvrditi da je uzrok ovakvog odstupajućeg nalaza dob. Još jedan od potencijalnih razloga za odstupajući nalaz vidimo u činjenici da je u oba istraživanja korištena posebna verzija NPI upitnika, a to je bio NPI-NH (*Nursing home*). Ova verzija upitnika je namijenjena korištenju u domovima za starije, a primjenjuju ju sami profesionalni njegovatelji (19). Stoga smatramo da postoji mogućnost da, iako navedeni upitnik mjeri 12 istih simptoma kao i »običan« NPI upitnik, zbog činjenice da ga primjenjuju sami njegovatelji (a ne ispitivač posebno treniran u tu svrhu), možda može dovesti do razlika u pojavnosti, pa samim tim i prevalenciji simptoma. Posebno je to relevantno ako uzmemo u obzir da Gauthier i sur. (14) navode da njegovatelji i općenito osoblje domova za starije često nisu »opremljeni« za odgovarajuće opisivanje simptoma osobe. Konačno, oba istraživanja su jedina od prikazanih provedena u Nizozemskoj i u domovima za starije. Naime, iako je još nekoliko radova provedeno u Nizozemskoj, ispitanici su bili korisnici izvaninstitucionalnog oblika skr-

etc., impacting the incidence and the evolution of symptoms (39).

In Wetzels et al. (19) and Mulders et al. (44), depression also had a low prevalence (26.5% and 16.9%), ranked seventh and eighth. That equally represented a discrepancy, as most other research studies highly ranked the prevalence of depression, that is, first, second or third (57.1%, 56.6%, 53.1%, etc.). That finding may be looked at from several different angles. For example, in Mulders et al. (44), the average participant age was considerably lower (60.1 years) than in other studies, which might have reflected on the prevalence of the NPS given the different clinical manifestations (and consequently, symptoms) in early-onset Alzheimer's disease. On the other hand, in Wetzels et al. (19), the average participant age was 81.7, which prevented attributing the discrepancy entirely to age. Another possible explanation for the discrepancy was a tailored version of the NPI questionnaire used in both studies, namely the NPI-NH (*Nursing home*). That version was intended for administration by professional caregivers at nursing homes (19). Consequently, although that version of the questionnaire measured the same twelve symptoms as the standard NPI questionnaire, the administration by caregivers (instead of survey administrators trained for the purpose) might have been responsible for variations in incidence, and accordingly, in the prevalence of symptoms. That appeared particularly relevant considering the findings of Gauthier et al. (14) on an insufficient capacity of caregivers, and nursing home staff in general, to describe the symptoms adequately. Finally, both research studies were the only ones in this review conducted in the Netherlands and in nursing homes. Namely, although several other research studies also took place in the Netherlands, their participants in-

- bi. Smatramo kako postoji mogućnost da je navedeni odstupajući nalaz zapravo rezultat postojanja neke specifičnosti kulturnog okruženja ispitanika. Tako primjerice Gauthier i sur. (14) navode da postoje razlike u prevalenciji NPS s obzirom na kulturne razlike i to kako one oblikuju ljudska ponašanja (tj. njihovo iskazivanje i vrednovanje).
4. Kumulativan zaključak svih radova je da su apatija, depresija i iritabilnost među najprevalentnijim NPS-a Alzheimerove bolesti. Navedeno je i u skladu s ranijim spoznajama koje navode da su apatija (14,42,45,46) i depresija (14,42,47) među NPS koji se najčešće javljaju. Cerejeira, Lagarto i Mukaetova-Ladinska (10) pak navode da su najprevalentniji simptomi apatija, depresija, iritabilnost, anksioznost i uznemirenost. U nekim radovima simptomi anksioznosti i uznemirenosti bili su na 2. i 3. mjestu prema prevalenciji, što bi ih i svrstalo u jedne od najprevalentnijih simptoma, no u drugima su bile na 7. i 8. mjestu. Stoga možemo reći kako se prevalencija navedenih simptoma zajedno s prevalencijom simptoma motoričkog ponašanja koje odstupa od normalnog, te poremećaja hranjenja/apetita kretala po cijelom rasponu zastupljenosti. Tako su osim anksioznosti i uznemirenosti, u nekim radovima i motoričko ponašanje koje odstupa od normalnog, kao i poremećaji hranjenja/apetita bili visoko zastupljeni (na 2. i 3. mjestu), dok su na drugima pak bili nisko zastupljeni (8. i 10. mjesto). S druge pak strane, euforija i halucinacije su u analiziranim radovima bili najmanje prevalentni NPS. Navedeno je i u skladu s navodima Cerejeira, Lagarto i Mukaetova-Ladinska (10) koji navode da su najrjeđi NPS euforija, halucinacije i dezinhibicija. Dezinhibiciju nakon naše analize radova, zbog odstupajućeg nalaza, ne možemo svrstati u najrjeđe simptome (u nekim radovima je bila na 3. i 5. mjestu po zastupljenosti), no možemo reći da je većinom bila među najmanje prevalent service users of non-institutional care. Therefore, we might also attribute the discrepancy to the particularities of the cultural environment of different respondents. In this respect, Gauthier et al. (14) indicated variations in the prevalence of NPS given the cultural differences and their impact on human behaviour (that is, their expression and assessment).
 4. The overall conclusion, based on all reviewed studies, is that apathy, depression, and irritability represent the most prevalent NPS in Alzheimer's disease. This conclusion corresponds to earlier findings indicating apathy (42, 14, 45, 46) and depression (14,42,47) as the most common NPS. Furthermore, Cerejeira, Lagarto & Mukaetova-Ladinska (10) found that apathy, depression, irritability, anxiety, and agitation were most prevalent. Some authors also highly ranked the symptoms of anxiety and agitation (second or third by prevalence), while others ranked them seventh or eighth. Those symptoms, including aberrant motor behaviour and eating/appetite disorders, spread over the entire range of prevalence. Besides anxiety and agitation, some authors also considered aberrant motor behaviour and eating/appetite disorders highly prevalent (ranked second or third), while others found them much less prevalent (ranked eighth or tenth). On the other hand, euphoria and hallucinations appeared least prevalent in the reviewed studies. Cerejeira, Lagarto & Mukaetova-Ladinska (10) corroborated that finding, indicating euphoria, hallucinations, and disinhibition among the least common NPS. Nevertheless, based on our literature review, disinhibition could not be considered a rare symptom due to the existing discrepancies (some studies ranked it third or fifth most prevalent). Notwithstanding, based on the reviewed studies, disinhibition could still be considered among the least prevalent

tnim simptomima u prikazanim radovima (većinom se nalazila na 8., 10. i 11. mjestu). Slično je i sa simptomima poremećaja spavanja i deluzija, koji su se nalazili većinom u donjoj polovici tablice (9., 10. i 11. mjesto).

symptoms (generally ranked eighth, tenth or eleventh least prevalent). Likewise, the symptoms such as sleeping disorders and delusions were also generally at the bottom of the ranking (ninth, tenth or eleventh).

Osvrt na metodologiju

U tablici 3. prikazali smo najvažnije dijelove metodologije svakog od analiziranih radova te ćemo se u nastavku i osvrnuti na njih.

Methodology review

Table 3. presents the relevant aspects of methodology for each of the reviewed studies, further discussed below.

TABLICA 3. Metodologija
TABLE 3. Methodology

	Broj rada i autori / No. of research study and authors				
	1. Sannemann et al. (49)	2. Aalten et al. (36)	3. Musa et al. (50)	4. Aalten et al. (16)	5. Mirakhor et al. (37)
Veličina uzorka (broj sudionika istraživanja) / Sample size (number of research participants)	687	199	53	2345	435
Populacija istraživanja / Research population	Oboljeli od demencije stariji od 60.g, sudionici DELCODE istraživanja, od čega je 242 bilo u dijagnostičkoj grupi za subjektivni kognitivni pad (<i>Subjective cognitive decline – SCD</i>), 115 sa blagim kognitivnim oštećenjem, 77 sa Alzheimerovom bolešću, 209 zdravih "kontrola" i 44 rođaka u 1. stupnju osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti. Ispitanici su bili govornici njemačkog jezika, koji nisu imali trenutnu značajnu depresivnu epizodu niti trenutne ili prijašnje značajne psihijatrijske poremećaje, te su imali partnera u istraživanju, koji su služili kao pružatelji informacija o sudioniku. Većina partnera su bili supružnici (53,1%), zatim djeca (20,4%), i prijatelji (11,6%) ispitanika. / Persons with dementia older than 60, participants of DELCODE research, 242 of whom were in the diagnostic group for subjective cognitive decline (SCD), 115 with mild cognitive impairment, 77 with Alzheimer's disease, 209 healthy persons in the "control group", and 44 first-degree relatives of persons with Alzheimer's disease. Participants were German language speakers, having no current significant depressive episode, nor current or prior significant psychiatric disorders, and having research counterparts who assisted with providing information on participants. Most counterparts were spouses (53.1%), followed by children (20.4%), and friends (11.6%) of participants.	Oboljeli od demencije pod DSM-IV kriterijima, korisnici ambulantnih usluga mentalne skrbi, uključeni u Maastricht istraživanje ponašanja u demenciji, imali su njegovatelja s kojim su barem jednom tjedno bili u kontaktu, te nisu živjeli u domovima za starije. Većinom su bili ženskog spola (n=114), te je većina ispitanika (n=146) imala dijagnozu Alzheimerove bolesti. / Persons with dementia according to DSM-IV criteria, outpatients of clinical mental health care services, included in the Maastricht research on behaviour in dementia, in contact with a caregiver at least once a week, and not living in nursing homes. Mostly female (n=114), and mostly participants (n=146) diagnosed with Alzheimer's disease.	Oboljeli od Alzheimerove bolesti, stariji od 65. godina, govornici španjolskog jezika sa barem 4. godine obrazovanja, koji nisu imali značajne senzoričke poteškoće, povijest moždanih udara te značajne psihijatrijske poremećaje. / Persons with Alzheimer's disease, older than 65, Spanish language speakers with at least four years of education, with no significant sensory impairment, history of strokes or significant psychiatric disorders.	Oboljeli od Alzheimerove bolesti, 31,6% (n=745) bilo je muškog spola, a ostalih 68,4% (n=1609) je bilo ženskog spola. / Persons with Alzheimer's disease, 31.6% (n=745) male and 68.4% (n=1609) female.	Oboljeli od demencije koji su koristili usluge klinika za pamćenje 66% ženskog spola, prosječno trajanja demencije 5,7 ± 3,5 godina. / Persons with dementia using memory clinic services, 66% female, with an average history of dementia of 5.7 ± 3.5 years.
Prosječna dob sudionika / Average participant age	70,4	76,43	73,8	76,9	78
Tip istraživanja / Type of research	Kvantitativno istraživanje / Quantitative research	Kvantitativno istraživanje / Quantitative research	Kvantitativno istraživanje / Quantitative research	Kvantitativno istraživanje / Quantitative research	Kvantitativno istraživanje / Quantitative research
Mjerni instrument / Research instrument	NPI-Q	NPI	NPI	NPI	NPI
Način prikupljanja podataka / Data collection method	Upitnik / Questionnaire	Upitnik / Questionnaire	Upitnik / Questionnaire	Uvidom u podatke koje je svaki od centara prikupio temeljem NPI upitnika i poslao u centar za koordiniranje / Insight into the data collected by centres via the NPI questionnaire and sent to the coordination centre	Upitnik ispunjavan putem intervjua sa njegovateljem / Questionnaire completed in interviews with caregivers

TABLICA 3. Metodologija (nastavak)
TABLE 3. Methodology (continued)

	Broj rada i autori / No. of research study and authors				
	6. Bergh et al. (39)	7. Kang et al. (18)	8. Karttunen et al. (51)	9. Wetzels et al. (19)	10. Mulders et al. (44)
Veličina uzorka (broj sudionika istraživanja) / Sample size (number of research participants)	169	778	240	290	225
Populacija istraživanja / Research population	Oboljeli od demencije koji su korisnici domova za starije osobe. (62%) ženskog spola. / Persons with dementia and residents of nursing homes. (62%) female.	Oboljeli od Alzheimerove bolesti koji su bili pacijenti iz Kliničkog istraživačkog centra za demenciju u Južnoj Koreji, od čega 237 (30,5%) muškaraca i 541 (69,5%) žena. / Persons with Alzheimer's disease and patients of the Clinical Research Centre for Dementia of South Korea, of whom 237 (30.5%) men and 541 (69.5%) women.	Oboljeli od vrlo blagog i blagog oblika Alzheimerove bolesti, koji su živjeli u Finskoj i sudjelovali u kontroliranoj rehabilitacijskoj studiji ALSOVA, te su imali njegovatelja iz obitelji s kojim su svakodnevno bili u kontaktu. 53, 1% bilo je ženskog spola. / Persons with a very mild and mild form of Alzheimer's disease, living in Finland and participating in controlled rehabilitation study ALSOVA, in daily contact with a caregiver in their family. 53.1% were female.	Oboljeli od demencije iz Nizozemske, korisnici usluga 14 posebnih jedinica za demenciju u 9 domova za starije, koji nisu imali po život opasnu bolest u vrijeme uključivanja, te su bili smješteni u dom za starije barem u zadnja 4 tjedna. Većinom ženskoga spola (71,7%). 35% njih je imalo Alzheimerovu bolest, dok je ostatak imao većinom nespecificiranu demenciju (52,1%), što se smatralo indikacijom za prisutnost više moždanih poremećaja u isto vrijeme. Ostatak ispitanika je imao vaskularnu demenciju (11,1%), te kombinaciju vaskularne demencije i Alzheimerove bolesti (1,7%). / Persons with dementia from the Netherlands, service users of 14 special units for dementia in 9 nursing homes, with no life-threatening conditions at the time of entering the research, placed in nursing homes at least in the previous 4 weeks. Mostly female (71.7%). 35% had Alzheimer's disease, while others had unspecified dementia (52.1%), as an indication of co-occurrence of several brain disorders. The remaining participants had vascular dementia (11.1%) and a combination of vascular dementia and Alzheimer's disease (1.7%).	Oboljeli od demencije kojima je dijagnoza postavljena postavljena po DSM-IV i to ranije u životu (prije 65. godine), smješteni u 8 domova za starije u Nizozemskoj (u trajanju od barem četiri tjedna). U samom trenutku uključivanja u istraživanje su uključeni i pacijenti stariji od 65.g. Najviše ispitanika bolovalo je od Alzheimerove bolesti, n=72, 32%. Ostatak je imao vaskularnu demenciju (n=29, 12,9%), frontotemporalnu demenciju (n=36, 16%), demenciju povezanu s alkoholom (n=40, 17,8%), te demenciju s drugim uzrocima (n=48, 21,3%). / Persons with dementia diagnosed according to DSM-IV at a younger age (before the age of 65), residents of 8 nursing homes in the Netherlands (for at least four weeks). Patients over 65 years of age were involved in the research in its beginning. Most participants had Alzheimer's disease, n=72, 32%. Others had vascular dementia (n=29, 12.9%), frontotemporal dementia (n=36, 16%), dementia induced by alcohol abuse (n=40, 17.8%), and dementia having other causes (n=48, 21.3%).
Prosječna dob sudionika / Average participant age	84,9	73,2	75,1	81,7	60,1
Tip istraživanja / Type of research	Longitudinalno kvantitativno istraživanje / Longitudinal quantitative research	Kvantitativno istraživanje / Quantitative research	Kvantitativno istraživanje / Quantitative research	Longitudinalno kvantitativno istraživanje / Longitudinal quantitative research	Kvantitativno istraživanje / Quantitative research
Mjerni instrument / Research instrument	NPI	NPI	NPI	NPI	NPI
Način prikupljanja podataka / Data collection method	Strukturirani intervjui sa njegovateljima ispitanika / Structured interview with caregivers of participants	Intervju sa njegovateljima ispitanika / Interview with caregivers of participants	Intervju s njegovateljima i upitnici koje su ispunjavali sami pacijenti / Interview with caregivers and questionnaires completed by patients independently	Strukturirani intervjui sa njegovateljima ispitanika / Structured interview with caregivers of participants	Intervju sa njegovateljima ispitanika / Interview with caregivers of participants

Sva istraživanja analizirana u prethodnom dijelu rada bila su po svom metodološkom pristupu kvantitativna, dok su neka od njih još uz to bila i longitudinalna. Navedeno smo i očekivali s obzirom da smo bili usmjereni na istraživanja prevalencije. Ipak, smatramo kako bi sljedeći korak mogao biti i kvalitativno istražiti područje, tj. temu mentalnog zdravlja oboljelih od Alzheimerove bolesti, čime bi se stekao uvid u same probleme, njihov »opis«, kao i u razmišljanja i stavove samih oboljelih

In terms of methodology, all reviewed research studies were quantitative, and some were longitudinal as well. That approach corresponded to our expectation and focus on studies researching prevalence. However, future research should also examine the mental health of patients with Alzheimer's disease from a qualitative perspective. That would allow further insight into specific issues, their "description", and patient views and attitudes concerning the challenges they faced. The re-

o njihovim problemima. Prevalencijska istraživanja su nam zapravo dala uvid samo u brojčanu sliku problema, točnije koji postotak osoba ima određeni simptom, za što smatramo da je samo vrh »sante leda«. Naime, svaki od mjerenih simptoma zapravo ima svoju pojavnost u životu oboljelih, on utječe na njih na određeni način, te se one s njim moraju naučiti individualno nositi, što sve smatramo ključnim uzeti u obzir pri pronalaženju odgovarajućih odgovora na probleme mentalnog zdravlja osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti.

Smatramo i kako su istraživanja bila po svojoj metodologiji međusobno neujednačena. Tako je trajanje longitudinalnih istraživanja bilo različito (24 mjeseca, 16 mjeseci, ...), kao i uzorkovanje (posebno broj sudionika i njihova dob), što je, po našem mišljenju, otežalo uspoređivanje rezultata istraživanja. Naime, broj sudionika kretao se od 53 do 2 345 ispitanika, što smatramo problematičnim jer je kod manjeg broja uključenih teže rezultate uopćiti na cjelokupnu populaciju, te rasti šanse da takav rezultat bude pristran. Mišljenja smo da je navedeno posebno važno kada su istraživanja kvantitativna, jer, laički rečeno, 30 % uzorka od 53 ispitanika nije jednako 30 % uzorka od 2 345 ispitanika zbog čega smatramo da će tada i dobivena prevalencija biti teško usporediva. Osim samog broja sudionika uzorkovanje se razlikovalo i po dobi ispitanika, koja je iznosila 60,1 do 84,9 godina, što je prilično značajan raspon. Posebno je navedeno problematično ako znamo da je Alzheimerova bolest degenerativna bolest, što znači kako možemo pretpostaviti da je što je osoba starija, njeno oštećenje veće. Stoga smatramo da uspoređivanje rezultata različitih dobnih skupina može biti upitno, što su potvrdili i Gumus i sur. (25) koji su u svom istraživanju razlika u prevalenciji i težini NPS između mlađih (oni kojima je bolest dijagnosticirana prije 65. godine) i starijih oboljelih prikazali kako je tijek bolesti, pa samim time i njezinih simptoma, između ovih dviju skupina različit.

search on prevalence provided an insight into the quantitative side of the issue, notably the share of patients with certain symptoms, seen as merely the "tip of the iceberg". Namely, each measured symptom affected patients' lives, had a certain impact, and thus required adopting individual coping mechanisms. Such impacts deserved careful consideration to help identify and address mental health issues of patients with Alzheimer's disease properly.

The analysed studies used in this review have relied on different research methodologies. For example, the duration of longitudinal research studies varied (24 months, 16 months...), as well as the sample (notably participant number and age), complicating the comparison of research results. The participant number ranged from 53 to 2,345 respondents, which prevented generalising the results to the entire population and increased the risk of research bias for small sample sizes. In our view, the sample size is particularly relevant in quantitative research. In simple terms, 30% of the sample comprising 53 participants was difficult to correlate with 30% of the sample involving 2,345 participants. Accordingly, variations in the sample size lowered the comparability of research results on prevalence. Besides the sample size, participant age also widely varied across the samples, ranging from 60.1 to 84.9 years. The age difference is a specific issue in the light of the degenerative nature of Alzheimer's disease, assuming progressive impairment with age. Comparing research results for different age groups thus appeared arguable, as discussed by Gumus et al. (25). These authors researched differences in the prevalence and severity of the NPS among younger patients (diagnosed before the age of 65) and older persons, notably concerning the progression and symptoms of the disease for the two age groups.

Data collection methods also differed. Namely, the reviewed studies applied two versions of the NPI questionnaire that, despite measuring the

Neujednačen je bio i način prikupljanja podataka. Tako su u istraživanjima korištene različite verzije istog upitnika, NPI, koje, iako mjere istih 12 neuropsihijatrijskih simptoma, ipak imaju određene različitosti (jedna od verzija namijenjena direktnom ispunjavanju od osoblja u domovima za starije, dok drugu ispunjavaju posebno obučeni ispitivači putem strukturiranog intervjua s ispitanicima). Mišljenja smo kako navedeno može biti problematično iz razloga što su ispitivači posebno obučeni upravo u svrhu provedbe intervjua/ispunjavanja upitnika, dok osoblje doma za starije, unatoč svojoj stručnosti za rad s oboljelima to nije zbog čega može doći do neujednačenosti pri ispunjavanju (primjerice neko pitanje je krivo shvaćeno, preskočeno i sl.). Također, ponekad je upitnik ispunjavala sama osoba, a ponekad je to činio ispitivač na temelju intervjua. Smatramo da navedeno može biti problematično, jer sama osoba najčešće ne poznaje potencijalne stručne izraze u upitniku, može biti zbunjena oblikom pitanja i značenjem određenih riječi/izraza, zbog čega može krivo shvatiti pitanje i sl. Problematično je i što se radi o populaciji starijih osoba koje uz to što boluju od demencije, imaju i probleme mentalnog zdravlja zbog čega im samostalno ispunjavanje upitnika može biti otežano. Stoga smatramo kako bi bilo bolje kada bi upitnik ispunjavala posebno za to obučena osoba temeljem intervjua s ispitanikom. U toj situaciji ispitivač bi bila osoba koja je detaljno upoznata sa samim instrumentom zbog čega može ispitaniku pomoći pri njegovom ispunjavanju prilagodbom pitanja njegovom stupnju razumijevanja i stanju, otkloniti potencijalne nedoumice i sl., čime bi se osigurala i ujednačenost ispunjavanja.

U nekim od radova mjesto provedbe istraživanja nije navedeno. Mišljenja smo da je mjesto provedbe potrebno navesti, jer okolina u kojoj se oboljeli nalaze utječe kako na njih same, tako i na njihove simptome. Primjerice, osobe koje su smještene u institucijama (psihijatrijske bol-

same twelve neuropsychiatric symptoms, had certain differences. Notably, one version was designed for administration by nursing home staff, while the other was intended for trained survey administrators conducting structured interviews with respondents. That might have generated inconsistencies: while the administrators were specifically trained to conduct interviews/complete the questionnaire, the nursing home staff, despite their medical expertise, were not trained in survey methods. Under the circumstances, the inconsistencies in survey administration could have resulted in, for example, misunderstanding or skipping questions, etc.

Furthermore, respondents also occasionally completed the survey independently, and other times, survey administrators filled in the questionnaires based on the interviews. That might have entailed further methodological inconsistencies possibly due to potential unfamiliarity with the terminology used in the questionnaire, confusion over the formulation of questions or the meaning of certain words/expressions, which might have caused respondents to misunderstand questions, etc. A specific challenge also concerned the elderly population struggling not only with dementia but also mental health issues, which might have affected their ability to complete the survey independently. Therefore, survey administration by trained professionals seemed preferable, based on the interviews with participants. In any circumstance, administrators had to be well familiar with the instrument to assist respondents with their answers, adjust the questions to participants' cognitive abilities and conditions, i.e. remove possible confusion and thus ensure standardised survey conditions.

Furthermore, some studies did not specify the research setting. In our view, an indication of setting appeared quite relevant given its impact on patients and their symptoms. For example, symptoms (and their severity) could differ for patients in institutional care (psychi-

nice, domovi za starije, itd.) mogu imati drugačije simptome (i njihov intenzitet) u odnosu na one koji žive kod kuće. Također, osobe koje žive u obitelji zasigurno imaju drugačija iskustva u odnosu na one koje žive same, te se navedeno, po našem mišljenju, može odraziti i na psihičke simptome osoba, te posljedično i na njihovu prevalenciju. Kulturni kontekst također može imati utjecaj na pojavnost simptoma. Tako primjerice u određenim kulturnim krugovima postoji stigma povezana s problemima mentalnog zdravlja zbog čega će osobe iz tih krugova oklijevati pri odgovaranju na pitanja vezana uz njih ili će možda davati neistinite odgovore kako bi probleme smanjili ili potpuno prikrili. Na važnost kulturalnog konteksta i njegov odnos s prevalencijom NPS-a osvrnuli su se i Gauthier i sur. (14) koji su primijetili da su kulturne razlike (i način na koje one oblikuju iskazivanje i vrednovanje ljudskih ponašanja) povezane s razlikama u prevalenciji NPS-a.

Konačno, jedan od problema koji smo identificirali bila je sposobnost oboljelih za davanje pristanka. Mišljenja smo da tu sposobnost ne bi trebalo podrazumijevati. Tako smo se pri analizi istraživanja zapitali s obzirom na populaciju koja je istraživana, koliko su oboljeli stvarno i razumjeli na što pristaju, tj. što njihov pristanak podrazumijeva. Osim navedenog, zapitali smo se i koliko je etički da u slučajevima kada su intervjuirani njegovatelji osoba, oni otkrivaju »intimu« oboljelih, koji ovisno o stupnju svoje bolesti, toga moguće nisu uopće svjesni. Također, u određenom broju pristanak za sudjelovanje u istraživanju davali su zakonski zastupnici osobe, za što smatramo da također može biti problematično. Naime, mi zapravo ne znamo mišljenje same osobe, tj. bi li ona pristala na sudjelovanje u istraživanju, kao i bi li dozvolilca korištenje svojih medicinskih podataka za istraživanje. Davanje informiranog pristanka je jedno od ljudskih prava svake osobe, a pitanje informiranog pristanka i mogućnosti njegovog davanja kod oboljelih od Alzheimerove bolesti već je spomenuto u litera-

tric hospitals, nursing homes, etc.) and those living in their homes. Moreover, persons living with their families were bound to have different experiences from those living alone, which, in our opinion, determined the psychological symptoms and, accordingly, their prevalence. The cultural context also influenced the symptom incidence. Furthermore, some cultural environments might have perpetuated the stigma associated with mental health issues, which could have caused the respondents to hesitate before answering personal questions or to provide false claims in an attempt to understate or hide their condition. Gauthier et al. (14) discussed the impact of the cultural context and its relationship with the prevalence of NPS, observing that the cultural differences (and the ways these shaped the expression and assessment of human behaviour) correlated with the variations in the prevalence of the NPS.

Finally, one of the encountered issues concerned the ability of persons with the disease to provide consent. We found that this ability should not be assumed. Upon our review, we wondered, given the research population in question, to what extent had the persons with the disease been aware of giving consent, or what their consent presumed. Furthermore, we wondered whether it was ethical for caregivers, in cases when they had been interviewed, to reveal the "intimate" matters of patients, who, depending on the stage of the disease, might have been entirely unaware of the circumstances. Moreover, in some cases, legal guardians gave consent on behalf of participants, which could also be considered controversial as participants' intent was not evident; that is, whether they were indeed willing to participate and give consent to access their medical records for research purposes. The opportunity to provide informed consent was a human right belonging to every person. Literature discussed the issue of providing opportunities for an informed consent to patients with Alzheimer's disease, suggesting a variety of solutions. One option is

turi, te su ponuđena različita rješenja. Jedno od tih rješenja je i tzv. anticipirana naredba. Ona bi u ovom slučaju mogla sadržavati pitanje davanja pristanka za medicinske postupke ili za sudjelovanje u istraživanjima i sl. Konkretno, to znači da bi oboljeli mogli u ranijoj fazi bolesti, dok su funkcije još očuvane, odrediti kako žele da se postupa u budućnosti (1, 48).

ZAKLJUČAK

Alzheimerova bolest, kao najčešći uzrok demencije, problem je koji znatno pogađa države te se očekuje kako će navedeni negativan utjecaj u budućnosti sve više rasti, kako će rasti i broj oboljelih. Posebno je alarmantna i činjenica da bolest ne pogađa samo pojedinca, već i osobe oko njega, odnosno negativno se odražava na sve razine društva. Unatoč najčešće blagom početku bolesti (uz iznimku »okidača« koji ju mogu ubrzati), progresija bolesti (i posljedično propadanje funkcija osobe) su konstantni. Kako za bolest još uvijek nemamo lijek, očekuje se značajno narušena kvaliteta života osobe (i njezinih najbližih) do njezine smrti. Sami simptomi bolesti su različiti od osobe do osobe te ovisе o fazi bolesti.

Tijekom bolesti javljaju se i NPS, koji su vrlo česti (u 80-90 % oboljelih), a uključuju poremećaje raspoloženja, misli, emocija, motorike i sl. Utječu na oboljele (ubrzavaju napredovanje postojećih disfunkcija), članove obitelji (izolacija, sukobi, financijske poteškoće), te na sustav skrbi za oboljele (dovode do ranije institucionalizacije, zahtijevaju veće novčane i ljudske resurse za brigu o oboljelima).

Njihov intenzitet povezan je sa samom bolešću, stoga možemo reći da variraju ovisno i o stupnju bolesti. Klinička slika je vrlo različita i individualna, kao i manifestiranje simptoma, zbog čega je i razgraničavanje između njih ponekad otežano. Stoga ni ne čudi činjenica da se simptomi vrlo često ne javljaju izolirano, već u grupama, koje se razlikuju od istraživanja do istraživanja

the so-called advance directive. It could include giving consent to medical interventions or participation in research, etc. In practice, it would allow people at an earlier stage of the disease, while all functions were still retained, to decide on different procedures for the future (1, 48).

CONCLUSION

As the most common cause of dementia, Alzheimer's disease has considerably affected countries across the globe. Moreover, its negative effects are expected to increase in the future, including the number of people with the disease. It is distressing that the disease does not affect only the patient, but equally close people, and other segments of society. Despite a typically mild onset (except for the "triggers" that may accelerate the course of the disease), its progression (and the impairment of functions) is continuous. To date, the condition has been incurable; a decreasing quality of life is thus predicted for persons with the disease (and close people) for the remainder of their lives. The symptoms vary from one person to another, depending on the stage of the disease.

The NPS occur quite frequently over the course of the disease (in 80-90% of cases), including disturbed mood, cognition, emotions, motor functions, etc. They affect patients (by accelerating the progression of the existing dysfunctions), family members (entailing isolation, conflicts, financial difficulties), and the system of care for persons with the disease (leading to earlier institutional placement, requiring greater financial and human resources for care services).

The severity of NPS correlates with the stage of the disease. Clinical manifestations are quite diverse and individual, like the symptoms, making them difficult to delineate. It is, therefore, unsurprising that the symptoms typically do not appear in isolation, but rather in clusters, with various compositions in different research studies (from three to four or

(od tri do četiri ili pet grupa subsindroma). Razlog grupiranja je odabir najboljeg tretmana za određenu grupu simptoma jer se predmnijeva da simptomi iz iste grupe imaju i iste uzročne faktore. Tretman može biti farmakološki i nefarmakološki. Farmakološki tretman podrazumijeva korištenje različitih vrsta lijekova, dok je nefarmakološki tretman usmjeren na različite vrste terapija i aktivnosti, poput terapije svjetlom, grupne terapije, vježbanja i sl. Iako je farmakološki tretman raširen, zbog rizika kao npr. interakcija s drugim lijekovima ili nuspojava te zbog njegove upitne učinkovitosti, preporučeno je prvo na simptome pokušati odgovoriti nefarmakološkim putem, a tek potom korištenjem najmanje štetnog lijeka u što kraćem trajanju.

S obzirom da se simptomi javljaju na različitim područjima, bilo je potrebno ujednačiti način njihovog mjerenja. Nekoliko je instrumenata za mjerenje NPS-a, a najčešće korišten je Neuropsihijatrijski inventar (*Neuropsychiatric Inventory* - NPI).

Prevalencija navedenih simptoma varira od istraživanja do istraživanja. Općenito je visoka (čak i viša od 90 %). Najčešćima se smatraju simptomi apatije, depresije, iritabilnosti, anksioznosti i uznemirenosti, dok se najrjeđima smatraju euforija, halucinacije i dezinhibicija. Navedeno je i u skladu s našom provedenom sustavnom analizom istraživanja. Primijetili smo neujednačenost prema metodologiji u odnosu na broj sudionika, trajanje istraživanja, dob ispitanika, kao i prema tome tko je ispunjavao upitnik. Problematičnim smo identificirali i pitanje davanja pristanka oboljelog za uključivanje u istraživanje, što je moglo utjecati na etičnost istraživanja.

Unatoč navedenom, smatramo da je naša sustavna analiza istraživanja bila valjana i korisna, na što ukazuje i činjenica da se dobiveni rezultati analize, uz manja odstupanja, poklapaju s rezultatima ranijih istraživanja. Također, smatramo kako smo ovim radom prikazali i ukazali na neupitnu važnost NPS-a te se nada-

five groups of subsyndromes). Classifying the symptoms facilitates recommending the most suitable treatment for a specific group of symptoms, assuming that the symptoms from the same cluster share their causes. Treatment is pharmacological or non-pharmacological. The pharmacological approach presumes prescribing medication, whereas the non-pharmacological treatment proposes various therapies and activities, such as light therapy, group therapy, exercise, etc. Although pharmacological treatment is widely applied, due to its risks, such as interactions with other medications, side effects, and arguable efficacy, the non-pharmacological treatment is preferred, and, only secondly, the prescription of the least harmful medication for the shortest time possible.

While symptoms may pertain to different domains, their measurement requires a standardised approach. Several instruments can measure NPS, with the Neuropsychiatric Inventory (NPI) having the broadest application.

Although the symptom prevalence varies in different studies, overall it is quite high (even above 90%). Apathy, depression, irritability, anxiety, and agitation are the most prevalent symptoms, while euphoria, hallucinations, and disinhibition represent the least prevalent ones. That finding has also ensued from our systematic review of research studies. The observed methodological inconsistencies concerned sample size, research duration, participant age, and the person administering the questionnaire. Further issues included giving consent by or on behalf of people with the disease, with implications for the research ethics.

Notwithstanding, the present systematic review is seen as valid and useful, substantiated by the concordance between its findings and the research results from previous studies, notwithstanding minor deviations. This paper has also discussed and underscored an irrefutable impact of the NPS, intending to encourage further research in the field. Besides the

mo da smo doprinijeli budućim istraživanjima ovog područja. Mišljenja smo da će se analiza osim u očitom, kvantitativnom smjeru trebati kretati i u kvalitativnom smjeru. Kvantitativna istraživanja prikazuju samo brojčani dio slike NPS-a. Nedostaje kvalitativan opis simptoma, načina kako se javljaju i utječu na oboljele i njihovu okolinu. Tek »sklapanjem« navedenih dvaju aspekata ovog problema moći ćemo ga u potpunosti pojmiti te se kvalitetnije usmjeriti na pronalaženje odgovarajućeg odgovora.

quantitative approach, future research ought to consider the qualitative perspective. Namely, quantitative research could only indicate the figures concerning the NPS. However, a qualitative description of the symptoms is missing, notably the ways the symptoms manifest and affect persons with the disease and their environment. Combining both aspects would allow us to understand the condition better and streamline our efforts to address the related issues more effectively.

LITERATURA / REFERENCES

1. Določić S. Ljudska prava oboljelih od Alzheimerove bolesti: završni specijalistički rad. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Pravni fakultet Osijek, 2016.
2. Abate G, Memo M, Uberti D. Impact of COVID-19 on Alzheimer's disease risk: viewpoint for research action. *Healthcare* 2020; 8(3): 286. Preuzeto 13. srpnja 2021. s <https://doi.org/10.3390/healthcare8030286>
3. Puljak A, Perko G, Mihok D, Radašević, H, Tomek–Roksandić S. Alzheimerova bolest kao gerontološki javnozdravstveni problem. *Medicus* 2005; 14(2): 229-35.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Alzheimerova bolest. Preuzeto 16. studenog 2021. s <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/alzheimerova-bolest/>
5. Alzheimer Europe. Dementia as a European priority: a policy overview. Preuzeto 31. prosinca 2020. s: https://issuu.com/alzheimer-europe/docs/dementia_as_a_european_priority
6. ALZ. What is Alzheimer's Disease? Preuzeto 13. srpnja 2021. s: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>
7. MSD Hrvatska. Alzheimerova bolest. Preuzeto 15. srpnja 2021. s: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/delirij-i-demencija/alzheimerova-bolest>
8. ALZ. Stages of Alzheimer's. Preuzeto 13 srpnja 2021. s: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/stages>
9. Fernández M, Gobartt AL, Balaña M, COOPERA Study Group. Behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease and their association with cognitive impairment. *BMC Neurol* 2010; 10: 87. Preuzeto 15. srpnja 2021. s <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-87>
10. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Psychol* 2012; 3: 73. Preuzeto 15. srpnja 2021. s <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>
11. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J *et al.* Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 532-9.
12. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(2): 115-26.
13. Artaso Irigoyen B, Goñi Sarriés A, Gómez Martínez AR. Síntomas neuropsiquiátricos en el síndrome demencial. *Rev Neurol* 2004; 38(6): 506-10. Preuzeto 23. studenog 2021. s <https://doi.org/10.33588/rn.3806.2003437>
14. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P *et al.* Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2010; 22(3): 346-72.
15. 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(3): 497-500.
16. Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V *et al.* Neuropsychiatric syndromes in dementia: results from the European Alzheimer disease consortium: Part I. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(6): 457-63.
17. Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, de Gracia Blanco M, Vilarraza AB. Grouping and trajectories of the neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease, part I: symptom clusters. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(4): 1157-67.
18. Kang HS., Ahn IS, Kim JH, Kim DK. Neuropsychiatric symptoms in Korean patients with Alzheimer's disease: exploratory factor analysis and confirmatory factor analysis of the Neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 29(1): 82-7.
19. Wetzels RB, Zuidema SU, de Jonghe JFM, Verhey FRJ, Koopmans RTCM. Course of neuropsychiatric symptoms in residents with dementia in nursing homes over 2-year period. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18(12): 1054-65.
20. Rabins PV, Lyketsos CG, Steele CD. Practical dementia care. New York: Oxford University Press, 2006.
21. Brodaty H, Donkin M. Family caregivers of people with dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11(2): 217-28.

22. Song JA, Park JW, Kim H. Impact of behavioral and psychological symptoms of dementia on caregiver burden in nursing homes. *J Korean Gerontol Nurs* 2013; 15(1): 62-74.
23. Kim B, Ok Noh G, Kim K. Behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease and family caregiver burden: a path analysis. *BMC Geriatr* 2021; 21(1): 160. Preuzeto 13. srpnja 2021. s <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02109-w>
24. García-Alberca JM, Lara JP, Garrido V, Gris E, González-Herero V, Lara A. Neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease: the role of caregiver burden and coping strategies. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2014; 29(4): 354-361. Preuzeto 15. srpnja 2021. s <https://doi.org/10.1177/1533317513518649>
25. Gumus M, Multani N, Mack ML, Tartaglia MC. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Progression of neuropsychiatric symptoms in young-onset versus late-onset Alzheimer's disease. *Geroscience* 2021; 43(1): 213-23.
26. Liken MA. Caregivers in crisis: moving a relative with Alzheimer's to assisted living. *Clin Nurs Res* 2001; 10(1): 52-68.
27. Gaugler JE, Yu F, Krichbaum K, Wyman JF. Predictors of nursing home admission for persons with dementia. *Med Care* 2009; 47(2): 191-8.
28. Frisoni GB, Rozzini L, Gozzetti A, Binetti G, Zanetti O, Bianchetti A *et al.* Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: description and correlates. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10(2): 130-8.
29. Shaji S, Bose S, Kuriakose S. Behavioral and psychological symptoms of dementia: a study of symptomatology. *Indian J Psychiatry* 2009; 51(1): 38-41.
30. Spalletta G, Musicco M, Padovani A, Rozzini L, Perri R, Fadda L *et al.* Neuropsychiatric symptoms and syndromes in a large cohort of newly diagnosed, untreated patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18(11): 1026-35.
31. Klepac N. Nove spoznaje o Alzheimerovoj bolesti. U: Klepac N, Borovečki F (ur.) *Alzheimerova bolest u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinski fakultet, 2018.
32. Borovečki F. Rana dijagnoza Alzheimerove bolesti. *Medicus* 2019; 28(1): 23-26.
33. Mimica N, Kušan Jukić M. Demencija i psihički poremećaji. *Medicus* 2017; 26(2): 215-222.
34. Murray PS, Kumar S, DeMichele-Sweet MA, Sweet RA. Psychosis in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2014; 75(7): 542-552.
35. Chakraborty S, Lennon JC, Malkaram SA, Zeng Y, Fisher DW, Dong H. Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2019; 704: 36-44.
36. Aalten P, de Vugt ME, Lousberg R, Korten E, Jaspers N., Senden B *et al.* Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15(2): 99-105.
37. Mirakhor A, Craig D, Hart DJ, McLlroy SP, Passmore AP. Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(11): 1035-9.
38. Prado-Jean A, Couratier P, Druet-Cabanac M, Nubukpo P, Bernard-Bourzeix L, Thomas P *et al.* Specific psychological and behavioral symptoms of depression in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25(10): 1065-72.
39. Bergh S, Engedal K, Røen I, Selbæk G. The course of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia in Norwegian nursing homes. *Int Psychogeriatr* 2011; 23(8): 1231-9.
40. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Dakheel-Ali M, Regier NG, Thein K, Freedman L. Can agitated behavior of nursing home residents with dementia be prevented with the use of standardized stimuli?. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(8): 1459-64.
41. Lucijanić D, Kušan Jukić M, Mimica N. Delirij superponiran na demenciju – klinička slika i preporuke za liječenje. *Soc Psihijat* 2016; 44(2): 130-9.
42. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; 288(12): 1475-83.
43. Rozzini L, Cornali C, Chilovi BV, Ghianda D, Padovani A, Trabucchi M. Predictors of institutionalization in demented patients discharged from a rehabilitation unit. *J Am Med Dir Assoc* 2006; 7(6): 345-9.
44. Mulders AJMJ, Fick IWF, Bor H, Verhey FRJ, Zuidema SU, Koopmans RTCM. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in nursing home patients with young-onset dementia: The BEYOnD Study. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17(6): 495-500.
45. Mulin E, Leone E, Dujardin K, Delliaux M, Leentjens A, Nobili F *et al.* Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26(2): 158-65.
46. Simonetti A, Pais C, Jones M, Cipriani MC, Janiri D, Monti L *et al.* Neuropsychiatric symptoms in elderly with dementia during COVID-19 pandemic: definition, treatment, and future directions. *Front Psychiatry* 2020; 11: 579842. Preuzeto 19. srpnja 2021. s <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.579842>
47. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2005; 162(11): 2086-93.
48. Dološić S, Milić Babić M, Rusac S. Alzheimerova bolest kroz prizmu ljudskih prava. *Soc Psihijat* 2019; 47(4): 470-96.
49. Sannemann L, Schild AK, Altenstein S, Bartels C, Brosseron F, Buerger K *et al.* Neuropsychiatric symptoms in at-risk groups for AD dementia and their association with worry and AD biomarkers – results from the DELCODE study. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12: 131. Preuzeto 19. srpnja 2021. s <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00701-7>
50. Musa G, Henríquez F, Muñoz-Neira C, Delgado C, Lillo P, Slachevsky A. Utility of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) in the assessment of a sample of patients with Alzheimer's disease in Chile. *Dement Neuropsychol* 2017; 11(2): 129-36.
51. Karttunen K, Karppi P, Hiltunen A, Vanhanen M, Välimäki T, Martikainen J *et al.* Neuropsychiatric symptoms and quality of life in patients with very mild and mild Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26(5): 473-82.