

Alzheimer hastalığındaki nöropsikiyatrik semptomların yönetiminde güncel gelişmeler: Sistemik derleme

Current developments in the management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's Disease: A systematic review

Öz

Alzheimer hastalığı, bilişsel ve işlevsel bozulmalarla birlikte yaygın olarak nöropsikiyatrik semptomları içeren ilerleyici bir nörodejeneratif bozukluktur. Bu semptomlar arasında ajitasyon, depresyon ve anksiyete belirtileri, halüsinasyonlar, sanrılar, uyku bozuklukları ve davranışsal değişiklikler bulunmaktadır. Tedavide farmakoterapi, psikososyal müdahaleler ve çevresel düzenlemelerin bir kombinasyonu kullanılmaktadır. Nöropsikiyatrik semptomların tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlar önemli bir yer tutar. İlaç tedavisi gerekli olsa da psikososyal ve çevresel düzenlemeler de kritik öneme sahiptir ve genellikle ilaç tedavisinden önce veya ilaç tedavisiyle birlikte uygulanmalıdır. Tedavide kullanılan ilaçlar arasında kolinesteraz inhibitörleri, NMDA reseptör antagonistleri, antipsikotikler, antidepresanlar ve anksiyolitikler bulunmaktadır. Bununla birlikte, farmakoterapinin yan etkileri ve etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır. Psikososyal müdahaleler arasında eğitim, destek grupları, davranışsal terapiler ve ortam değişiklikleri yer almaktadır. Ayrıca, hasta ve bakım verenler için kaynakları kolaylaştırmak ve desteklemek önemlidir. Bu semptomların yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir ve bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulmalıdır. Sonuç olarak, Alzheimer hastalığında nöropsikiyatrik semptomların etkili bir şekilde tedavi edilmesi ve yönetilmesi, hasta yaşam kalitesini ve bakım deneyimini önemli ölçüde artırabilir. Bu derleme çalışmasında Alzheimer hastalarında görülen nöropsikiyatrik semptomların patofizyolojisi, tanı ve güncel tedavi algoritmaları hakkında güncel literatür bilgileri ile tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı; demans; nöropsikiyatri; tedavi

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder that commonly involves neuropsychiatric symptoms along with cognitive and functional impairments. These symptoms include agitation, symptoms of depression and anxiety, hallucinations, delusions, sleep disturbances, and behavioral changes. A combination of pharmacotherapy, psychosocial interventions and environmental regulations are used in treatment. Nonpharmacological approaches play an important role in the treatment of neuropsychiatric symptoms. Although drug therapy is necessary, psychosocial and environmental adjustments are also critical and should generally be implemented before or in conjunction with drug therapy. Medications used include cholinesterase inhibitors, NMDA receptor antagonists, antipsychotics, antidepressants and anxiolytics. However, side effects and effectiveness of pharmacotherapy should be considered. Psychosocial interventions include education, support groups, behavioral therapies, and environment changes. Additionally, it is important to facilitate and support resources for patients and caregivers. A multidisciplinary approach is required in the management of these symptoms and an individualized treatment plan should be created. In conclusion, effectively treating and managing neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease can significantly improve patient quality of life and experience of care. In this review study, the pathophysiology of neuropsychiatric symptoms seen in Alzheimer's patients will be discussed with current literature information about diagnosis and current treatment algorithms.

Keywords: Alzheimer's Disease; dementia; neuropsychiatry; treatment

Doğancan Sönmez¹, Çiçek Hocaoğlu²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

² Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Rize

Geliş/Received : 01.05.2024

Kabul/Accepted: 29.07.2024

DOI: 10.21673/anadoluklin.1476946

Yazışma yazarı/Corresponding author

Doğancan Sönmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

ORCID

Doğancan Sönmez: 0000-0003-0937-8264

Çiçek Hocaoğlu: 0000-0001-6613-4317

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), yaşlanma ve bilişsel bozukluk alanında en yaygın nörodejeneratif bozukluktur. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm yetişkinler arasında altıncı sırada ölüm nedeni olup, dünya çapında 65 yaş üstü yetişkinlerde beşinci sıradadır. 2023 itibarıyla, ABD'de 65 yaş üstü yaklaşık 9 kişiden 1'ine AH tanısı konmuştur (1,2). Nöropsikiyatrik Semptomlar (NPS) AH'de sıklıkla gözlenmekte olup, tüm Alzheimer hastalarının %97'sini etkilemektedir. Bu semptomlar, hastaların bakımını üstlenen kişiler üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır (2). AH'de NPS varlığı, daha şiddetli bilişsel gerilemenin ve hastalığın ilerleyişinin tipik bir belirtisidir ve artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (3). NPS'ler ayrıca günlük işlevler, yaşam kalitesi ve hastaneye yatış sıklığı ve süresi üzerinde önemli olumsuz etkilerle de ilişkilidir. Bu nedenle NPS'nin bakım verenler üzerinde de önemli bir olumsuz etkisi vardır (4). AH'nin artan prevalansı ve hastalığın önemli sosyoekonomik etkisi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hastalıkla ilgili daha fazla araştırmaya, erken tanıya ve hastalıkla ilişkili NPS'lerin daha etkili tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, bu semptomların çeşitli klinik görünümünün daha iyi anlaşılması, doğru tanı ve tedaviyle yönetilmesi hem hasta hem de bakım verenlerin önemli bir ihtiyacdır. Bu derleme çalışmasında Alzheimer hastalarında görülen nöropsikiyatrik semptomların patofizyolojisi, tanı ve tedavi algoritmaları güncel literatür bilgileri ile tartışılacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma Alzheimer hastalığında görülen nöropsikiyatrik semptomların tedavisindeki güncel gelişmeleri araştıran sistematik bir gözden geçirme çalışmasıdır. Literatür taramasını sistematik ve yapılandırılmış bir şekilde incelemek için Sistematik İncelemeler ve MetaAnaliz Protokolleri için Tercih Edilen Raporlama Ögeleri (PRISMA) rehberinden faydalanılmıştır. PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında "Alzheimer", "nöropsikiyatrik semptomlar" ve "tedavi" anahtar kelimeleri kullanılarak literatür taraması yapılmıştır. Çalışmanın çağdaş ve güncel verileri sunması amacıyla 2014 yılı ve sonrasında yayımlanan makaleler derlemeye alınmıştır.

Dâhil edilme kriterleri; (a) çalışmaların farmakolojik araştırma makalesi olması, (b) İngilizce ve Türkçe yazılmış olması ve (c) tam metne erişimdir. Hariç tutma kriteri olarak, (a) çalışmaların incelemeler, meta-analizler, derlemeler, kitap bölümleri, tartışmalar, haber makaleleri vb. içermesi, (b) İngilizce ve Türkçe dışındaki dillerde yazılmış olması ve (c) yalnızca özet veya başlığa erişilmesi. Sistematik derlemeye ilişkin literatür taramasının akış şeması Şekil 1'de verilmiştir.

BULGULAR

Başlangıçta elde edilen 1063 kaynağın sonunda, araştırma kriterlerine göre 29 tane randomize kontrollü ve 1 tane retrospektif toplam 30 çalışma seçilmiştir (Şekil 1). Alzheimer hastalığındaki nöropsikiyatrik semptomlar üzerine etkinliği araştırılan farmakolojik çalışmaların ayrıntıları ve önemli sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

EPİDEMİYOLOJİ

NPS, AH olan hastalarda oldukça yaygındır ve bu durumdaki bireylerin %97'sini etkilemektedir (2). En sık görülen NPS'ler arasında apati, depresyon, saldırganlık, anksiyete ve uyku bozuklukları yer alır (5). Bu semptomların yaygınlığı ve şiddeti, hastalığın ilerlemesi ve bilişsel gerilemenin boyutuyla bağlantılıdır (2). Demansta NPS'nin uzunlamasına seyri, sanrılar, halüsinasyonlar, ajitasyon, anksiyete, ilgisizlik, disinhibisyon, sinirlilik ve anormal motor davranışlar gibi belirli semptomların zamanla artma eğiliminde olduğunu göstermektedir (6). Bunun aksine, depresyon, öfori, gece davranışları ve iştah bozuklukları üç yıllık bir süre içinde önemli ölçüde artmamaktadır (6). Erken başlangıçlı AH, geç başlangıçlı AH'ye kıyasla daha yüksek depresyon prevalansı ile ilişkilidir ve nöropsikiyatrik semptomların ilerlemesi bu iki grup arasında farklılık gösterir (7). Dahası, NPS'nin varlığı yalnızca AH'nin demans evrelerinde değil, aynı zamanda hafif bilişsel bozukluk (HBB) gibi daha hafif formlarda da yaygındır. HBB'li bireylerin önemli bir kısmı depresyon, apati ve sinirlilik gibi semptomlar sergileyebilmektedir (8).

NPS'nin gidişatı, AH klinik spektrumu boyunca heterojen görünmektedir ve zaman içinde bireyler

arasında büyük farklılıklar gözlenmektedir. Bilişsel işlevsellik tekdüze, kademeli bir düşüş gösterirken, NPS doğrusal bir ilerleme izlememektedir; bu, AH'nin seyri sırasında NPS'nin ve bilişsel semptomların gelişiminin farklı olabileceğini göstermektedir (9). Özetle NPS, hastalığın farklı evreleri ve formları boyunca değişen prevalans ve ilerleme modelleri ile AH'de yaygın ve ciddi bir sorundur. Bu semptomlar morbiditeyi, mortaliteyi, bakıcı yükünü ve sağlık harcamalarını önemli ölçüde etkileyerek bunların zamanında tespit edilmesi ve yönetilmesinin önemini vurgulamaktadır (2).

ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

AH'de NPS'lerin patofizyolojisi çok faktörlüdür. Nörodejeneratif süreçler, nörotransmitter dengesizlikleri ve beyin ağı işlev bozuklukları arasında karmaşık etkileşimler mevcuttur. Ön singulat korteks, çeşitli NPS'lerde yaygın olarak hasar görür ve prefrontal korteks, özellikle de orbitofrontal korteks, çoğu NPS'de kritik öneme sahiptir. Belirli devreler belirli semptomlarla ilişkilidir: Ön singulat-subkortikal devre apatiyle, frontal-limbik devre depresyonla ve amigdala devresi anksiyeteye ilişkilidir (10). Serotonin, dopamin ve norepinefrin sistemlerindeki değişiklikleri de içeren monoaminerjik değişiklikler AH'deki kanıtı yüksek bulgulardır ve gözlenen birçok NPS'yi açıklayabilir (11). AH'de psikoz riski, katekol-O-metiltransferaz ve neuregulin-1 gibi şizofrenide de rol oynayan genler tarafından artırılabilir. Ek olarak, kolinerjik eksikliklerin Lewy cisimcikli demanstaki psikozda da rol oynadığı düşünülmektedir ve bu da Alzheimer ile ilgili olabilir (11).

Nörogörüntüleme çalışmaları, NPS'nin altında yatan beyin ağlarını veya devrelerini tanımlamıştır; AH'deki ajitasyon, frontal korteks, anterior singulat korteks, posterior singulat korteks, amigdala ve hipokampusun yapısı ve işlevindeki eksikliklerle ilişkilidir. Apati, diğerlerinin yanı sıra frontal korteks, anterior singulat korteks ve orbitofrontal korteks ile ilişkilidir (12). Sanrılar, sol frontal lob ve sağ frontoparietal kortekste azalmış gri madde yoğunluğuyla ilişkilendirilmiştir (13). Amiloid patolojisi ve serebral mikro kanamalar, NPS'nin bilişsel bozukluklar ve nörodejenerasyon ile ilişkilerini modüle eden amiloid-beta (A β) patolojisi ile farklı NPS alt sendromlarıyla ilişki-

lendirilmiştir (14). A1, A2A ve P2X7 gibi reseptörleri içeren purinerjik sinyal sistemi, AH'nin patofizyolojisinde yer almıştır (15).

TANI

AH'nin şiddeti yıllar geçtikçe giderek kötüleşen sinsi bir başlangıca sahiptir. Semptomların ilerleme hızı ve ortaya çıkışı bireyler arasında farklılık gösterir ancak klasik olarak görülen birçok semptom vardır. Başlangıç semptomları genellikle daha bilişsel temellidir ve çoğunlukla yeni anılar oluşturmayla ilgili hafızanın yönlerini içerir. Bu semptomları tipik olarak görsel-uzaysal işlev, muhakeme, dil ve dikkatteki eksiklikler takip eder (16). Hastalık ilerledikçe yürütücü işlevlerde artan bir azalmanın yanı sıra psikoz, depresyon, anksiyete, ajitasyon, saldırganlık ve ilgisizlik gibi NPS'nin gelişimi de vardır. Önceleri yalnızca geç evre hastalıkta ortaya çıktığı düşünülürken, birçok çalışma bu semptomların birçok kişide teşhisten hemen sonra ortaya çıktığını göstermiştir (16). İlerleme devam ettikçe, bireyler temel günlük yaşam aktivitelerini ve diğer günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmekte daha az becerikli hale gelirler. Hastalarda inkontinans geliştikçe ve ekstrapiramidal semptomları ortaya çıkınca hastalar bakıcılara giderek daha fazla bağımlı hale gelirler. Teşhis konulduktan sonra AH'nin şiddeti 3-10 yıl boyunca artmaya devam edecektir. AH'nin son aşaması, tam bir biliş kaybı, oryantasyon bozukluğu ve dil kaybıdır ve sonunda anoreksi, kaşeksi ve ölümle sonuçlanan bitkisel hayata yakın bir duruma yol açar. Kliniğin sinsi seyretmesi ve mevcut durumun hasta ve bakım verenler tarafından hemen kabullenilmemesi sonraki süreçler için olumsuz sonuçlarla karşı karşıya kalınmasına sebep olur.

AH'de NPS'lerin tanısı öncelikle klinikdir ve başka nedenlere atfedilemeyen davranışsal ve psikolojik semptomların tanımlanmasını içerir. Nöropsikiyatrik Envanter bu semptomları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir araçtır (17). Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans ile yapısal görüntüleme, AH'ye özgü atrofi paternlerini ortaya çıkararak tanıyı destekleyebilir, ancak bunlar NPS'ye özgü değildir (17). Amiloid veya tau patolojisi için PET taramaları gibi ileri görüntüleme teknikleri de bilgilendirici olabilir ancak rutin klinik uygulamada daha az kullanı-

Tablo 1. Çalışmaların özeti

Çalışma	İlaç	Örneklem	Çalışma Dizaynı	Çalışma süresi	Sonuçlar
Tsai ve ark. 2014	Sarkozin	30	RKÇ	8 hafta	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Nöropsikiyatri Envanterinde anlamlı bir farklılık saptandı.
Wade ve ark. 2014	Melatonin	80	RKÇ	28 hafta	Melatonin ile tedavi edilen hastalarda uyku verimliliği arttı.
Ballard ve ark. 2014	Memantin	199	RKÇ	24 hafta	Bristol Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ve Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanterinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.
van den Elsen ve ark. 2015	Tetrahidrokanabinol	24	RKÇ	21 gün	Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri ve Yaşam Kalitesi-Alzheimer Hastalığı ölçeğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.
Cummings ve ark. 2015	Dekstrometorfan-kinidin	220	RKÇ	10 hafta	Dekstrometorfan-kinidin ile tedavi edilen hastaların nöropsikiyatri envanteri ajitasyon ve saldırganlık skorlarında azalma görüldü.
Leonpacher ve ark. 2016	Sitalopram	186	RKÇ	9 hafta	Sanrılar, kaygı ve sinirlilik göstermelerinin rapor edilme olasılığı önemli ölçüde daha düşüktü.
Choe ve ark. 2016	Essitalopram	74	RKÇ	52 hafta	Cornell Demans Depresyon Ölçeği skorlarında anlamlı bir fayda sağlandı.
Bloniecki ve ark. 2017	Risperidon	83	RKÇ	12 hafta	Risperidon ile tedavi edilen hastalarda BOS Aβ1-42 düzeyleri takipte önemli ölçüde azalmıştır.
Nave ve ark. 2017	Sembragilin	542	RKÇ	52 hafta	Alzheimer hastalığında Davranışsal Patoloji Sıklık Ağırıklık Şiddet Ölçeği skorlarında anlamlı farklılık saptandı.
Furukawa ve ark. 2017	Yokukansan	145	RKÇ	12 hafta	Nöropsikiyatrik Envanter Kısa Anket Formu ajitasyon/saldırganlık alt ölçek puanında anlamlı bir farklılık saptandı.
Viscogliosi ve ark. 2017	Sitalopram, Ketiypapin, Olanzapin	75	RKÇ	6 ay	Sitalopram, AH'li bireylerde ajitasyonun tedavisi için iki atipik antipsikotikle karşılaştırıldığında benzer etkinlik ve daha az olumsuz sonuçlarla sonuçlandı.
Fullerton ve ark. 2018	PF-05212377 (SAM-760)	180	RKÇ	12 hafta	Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-bilişsel alt ölçeğinde ve Nöropsikiyatrik envanter toplam puanlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
Devanand ve ark. 2018	Lityum	80	RKÇ	12 hafta	Nöropsikiyatrik Envanterdeki ajitasyon/saldırganlık ve psikoz alanı puanlarında anlamlı bir iyileşme saptandı.
Pirker-Kees ve ark. 2019	SSRI, trazodon, atipik nöroleptikler benzodiazepinler	309	RKÇ	12 ay	Trazodon başlandığında, yalnızca nöropsikiyatrik envanterde 6 ay sonra anlamlı düzeyde iyileşme gösterdi. Trazodonun davranışsal semptomların tedavisinde faydalı olabileceği sonucuna varıldı.
Herrmann ve ark. 2019	Nabilone	39	RKÇ	14 hafta	Cohen Mansfield Ajitasyon Envanteri ve Nöropsikiyatrik envanteri toplam ve bakıcı sıkıntısı anket ölçek sonuçlarında anlamlı bir farklılık saptandı. Nabilone ajitasyon için etkili bir tedavi olabilir.
Ehrhardt ve ark. 2019	Essitalopram		RKÇ	24 hafta	Ajitasyon üzerindeki etkinliği yeterli değildir.
Takemoto ve ark. 2020	Sertralin, Essitalopram ve Nicergolin	33	RKÇ	3 ay	Essitalopram tedavisi alan hastaların Geriatrik Depresyon Ölçeği skorunda sertralin tedavisi alan hastaların Apati Ölçeği skorunda başlangıça anlamlı bir iyileşme saptandı. Nicergolin alan hastalarda anlamlı bir değişiklik kaydedilmedi.
Maier ve ark. 2020	Bupropion	108	RKÇ	12 hafta	Apatinin tedavisinde bupropiyon plaseboya üstün değildi.
Ballard ve ark. 2020	Pimavanserin	169	RKÇ	12 hafta	Pimavanserin psikoz semptomları üzerindeki terapötik faydasına yanıt veren AH'li hastalar, yanıt vermeyenlerle karşılaştırıldığında ajitasyon ve saldırganlıkta da iyileşme yaşadılar.
Mintzer ve ark. 2021	Metilfenidat	307	RKÇ	6 ay	Plaseboyla karşılaştırıldığında metilfenidat alan hastaların nöropsikiyatrik envanteri apati skorunda başlangıçtan 6 aya kadar daha büyük bir düşüş saptandı.
Boada ve ark. 2021	Albumin replismanı	347	RKÇ	14 ay	Dil acıklığını ve işlem hızını geliştirdi. Kısa süreli sözel hafızayı önemli ölçüde geliştirdi. Nöropsikiyatrik semptomlarının ilerlemesi plaseboya benzerdi. Yaşam kalitesinin arttığı görüldü.

Banerjee ve ark. 2021	Mirtazapin	204	RKÇ	12 hafta	Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri skorlarında anlamlı bir iyileşme gözlemlenmedi.
Nirogi ve ark. 2022	Masupirdinin (SUVN-502)	148	RKÇ	13 hafta	Post hoc analizler, masupirdinin AH'li hasta alt grubunda ajitasyon/saldırganlığı ve psikozu önemli ölçüde azalttığı saptandı.
Malik ve ark. 2022	Rosmarinus officinalis	64	RKÇ	30 gün	R. officinalis'in ise diğer tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında depresyon ve anksiyeteyi önemli ölçüde azalttığını ortaya çıkardı.
García-Alberca ve ark. 2022	Tianeptin	126	RŞÇ	12 ay	Tianeptin 12 ay sonra antidepresan etki gösterdi ve Cornell Demans Depresyon Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Nöropsikiyatrik Envanter-Depresyon alt ölçeğinde önemli iyileşme gösterdi.
Deliyannides ve ark. 2023	Lityum	77	RKÇ	12 hafta	BDNF seviyeleri anlamlı bir değişiklik göstermedi ve genel nöropsikiyatrik semptomlarda veya bilişsel işlevlerde iyileşme ile ilişkili değildi.
Lee ve ark. 2023	Brexipirazol	345	RKÇ	12 hafta	Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri skoru istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi.
Banerjee ve ark. 2023	Mirtazapin Karbamazepin	244	RKÇ	12 hafta	Mirtazapin ve karbamazepin demanstaki ajitasyon için klinik açıdan veya maliyet açısından (plaseboya kıyasla) etkili olmadığını göstermektedir.
Clark ve ark. 2023	Brexipirazol	199	RKÇ	6 ay	Metilfenidat ile tedavi edilen katılımcılarda 6 ay sonra plaseboya kıyasla apati dışında herhangi bir nöropsikiyatrik envanteri alanında klinik olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlenmedi.
Alva ve ark. 2024	Pimavanserin	784	RKÇ	8 hafta	Uyku Bozuklukları Envanteri ve Klinik Global İzlem skorlarında anlamlı bir düzelleme saptandı.

*RKÇ:Randomize kontrollü çalışma, RŞÇ:Retrospektif çalışma, AH:Alzheimer hastalığı

lır (17). AH'de NPS tanısı koyarken bilişsel testler ve fonksiyonel değerlendirme de dahil olmak üzere tüm klinik bağlamın dikkate alınması önemlidir. Alzheimer şüphesi olan hastaları değerlendirirken, nöropsikiyatrik semptomların ilaç yan etkileri, diğer nörolojik veya psikiyatrik durumlar veya sistemik hastalıklar gibi diğer potansiyel nedenlerini dışlamak da çok önemlidir. NPS'nin varlığı AH'nin başlangıcını işaret edebilir ve hastalığın herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir, sıklıkla zaman içinde dalgalanır ve tekrarlanır (4). NPS ile AH patolojisi arasındaki ilişkinin yanı sıra bu semptomların bakım verenler üzerindeki etkisini anlamak, kapsamlı hasta yönetimi için önemlidir (4).

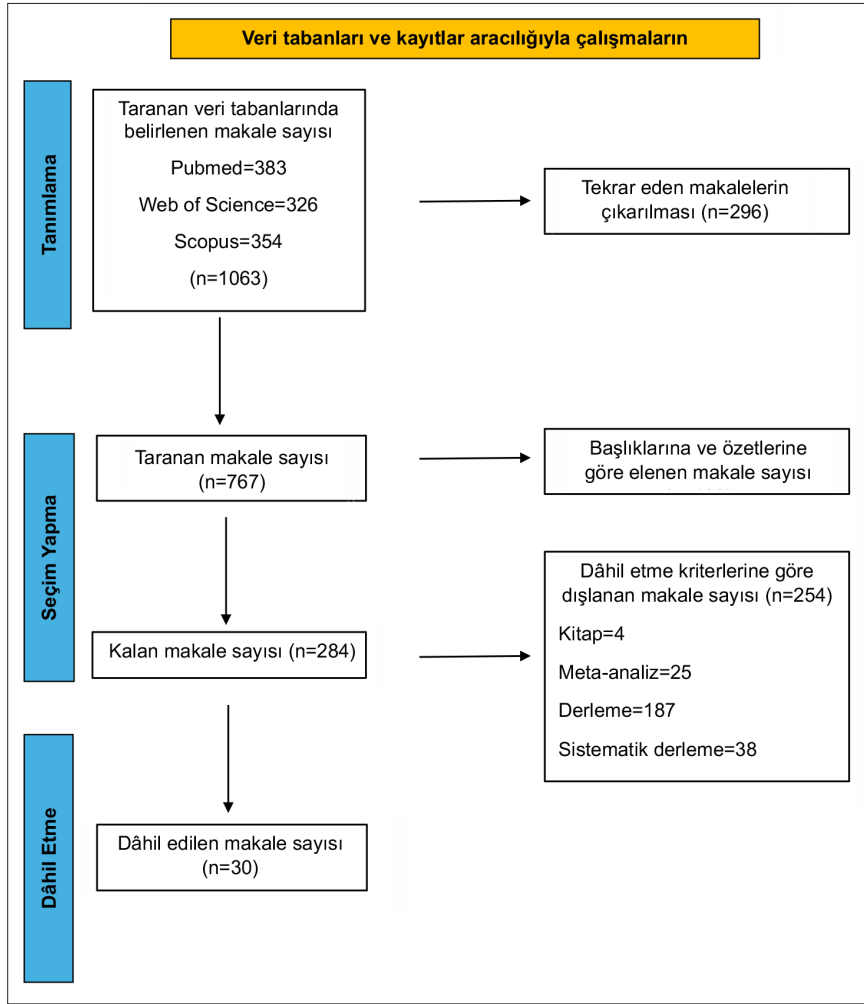
NÖROPSİKİYATRİK SEMPTOMLAR VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

1. Apati ve güncel tedavi yaklaşımları

AH apati, motivasyonun azalması, hedefe yönelik davranışların azalması ve daha önce ilgi çekici olduğu düşünülen aktivitelere ilgi eksikliği ile karakterize edilir. Bu çok yönlü bir nöropsikiyatrik durumdur ve

yalnızca AH'nin ilerlemesi ile ilişkili değildir, aynı zamanda bilişsel gerilemeden bağımsız olarak hastalık seyrinde erken dönemde ortaya çıkabilmektedir (18). Apati, AH'de en sık görülen nöropsikiyatrik sendromdur ve %19-76 arasında değişen tahminlerle hastaların önemli bir kısmını etkilemektedir. Frontal lob ve bazal gangliyon fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir (18). Diğer bilişsel beceri ve davranışların seçimini, başlatılmasını, yönlendirilmesini, uygulanmasını ve düzenlenmesini içeren yürütücü bilişsel işlev bozukluğunun davranışsal belirtilerinden biri olarak tanımlanmıştır (2).

AH'de apatinin patofizyolojisi tau kaynaklı nörotoksititeyi ve ağ bozulmasını içerir. Orbitofrontal korteksteki (OFK) yüksek tau patolojisinin, daha yüksek apati ölçeği puanlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. OFK'deki bu tau birikimi, fokal nörotoksititeye ve ardından yapısal olarak OFC'ye bağlı olan OFK-unsinat fasikül ağının bozulmasına yol açabilir (2). Ek olarak, ön singulat korteksteki (ACC) atrofisinin, AH'deki apatinin güçlü bir anatomik korelasyonu olduğu tespit edilmiştir (19,20). ACC'yi de içeren ön singulat-subkortikal devrenin apatinin ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülür ve bu devre içindeki işlev



Şekil 1. Veri tabanları ve kayıtlar aracılığıyla çalışmaların tanımlanması

bozukluğunun semptoma katkıda bulunabileceğini düşündürür (12). Ayrıca, difüzyon tensör görüntüleme çalışmaları AH'deki apatinin ön singulat ve medial talamusta bozulmuş beyaz madde bütünlüğü ile ilişkili olduğunu göstermiştir (21).

Bazı çalışmalarda ilgisizliğin, hafif bilişsel bozuklukları olan hastaları Alzheimer veya Lewy cisimcikli demansa ilerlemeyi kolaylaştırma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Nüfusa dayalı bir çalışmada ilgisizliğin varlığı, ilgisizliği olmayanlara göre 3 kat daha yüksek ölüm oranıyla ilişkilendirildi (23). Klinik olarak apati, AH'de bilişsel ve işlevsel gerilemenin daha hızlı ilerlemesiyle ilişkilidir. Aynı zamanda önemli nörobilişsel bozuklukları olan hastaları ve hafif bilişsel bozuklukları olan hastaları önemli ölçüde etkilediğinden, araştırma ve müdahale için

önemli bir hedef olarak kabul edilmektedir (24). Yaşlılığı ve etkisi göz önüne alındığında, apati, AH'nin tedavisinde ele alınması gereken kritik bir semptom olarak giderek daha fazla kabul edilmektedir.

Apati tedavisi için mevcut yaklaşımlar hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan stratejileri içerir, ancak apati için özel olarak onaylanmış bir tedavi şu anda bulunmamaktadır. Büyük bir randomize kontrollü çalışma (RCT) dâhil olmak üzere birçok çalışma, metilfenidatin (günde iki kez 10 mg) AH hastalarında 6 aylık bir süre boyunca apati skorlarını önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir. Ancak, bu iyileşmelerin klinik önemi, yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktiviteleri gibi ikincil sonuçlar üzerindeki etkisinin olmaması nedeniyle tartışmalıdır (25). Kolinerjik işlevi artıran Donepezil ve bir NMDA reseptör antagonisti olan me-

mantin gibi kolinesteraz inhibitörleri (ChEI'ler), apatinin tedavisinde etkili bulunmuştur (26,27). AH'de apatinin tedavisi için farmakoterapiye başvurmadan önce konservatif tedavi denenmelidir. Basit bilişsel uyarım, müzik terapisi, sanat terapisi ve hatta egzersizin bile AH'de apati semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Son olarak, bazı çalışmalar nöromodülasyon kullanımının hem güvenli olduğunu hem de AH'de ilgisizliği ve bilişi geliştirebileceğini göstermiştir (2,23). Yapılandırılmış aktiviteler, bilişsel uyarım ve bireyselleştirilmiş davranışsal müdahaleler apatiyi azaltmada potansiyel faydalar göstermiştir. Bu müdahaleler genellikle multidisipliner ve bireyselleştirilmiştir (28).

2. Depresif semptomlar ve güncel tedavi yaklaşımları

Depresyon, AH'de yaygın görülen bir nöropsikiyatrik semptomdur ve prevalansı %50'ye kadar çıkmaktadır (2). AH'de depresyon hem hasta hem de bakım verenler için yıkıcıdır. Hasta için depresyonun yaşam kalitesini daha önemli ölçüde düşürdüğü, günlük yaşamsal aktivitelerde daha fazla bozulmaya neden olduğu, bilişsel işlevleri kötüleştirdiği, fiziksel saldırganlık olasılığını artırdığı ve bakımevlerine daha erken kabul edilmesine neden olduğu gösterilmiştir (29). Bu popülasyondaki depresyonun aynı zamanda daha yüksek ölüm oranı ve intihar oranlarıyla da ilişkisi olduğu gösterilmiştir (30,31). İlginç bir şekilde, AH ilerledikçe bakım verenin yükü artıyor ve bu da bakım verenler arasında depresyonun daha yüksek prevalansına yol açıyor. Bu durum demans hastasının prognozunu ve bakım kalitesini etkileyebiliyor (32). AH'de depresyonun patofizyolojisi çok faktörlüdür; nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikleri, nöroinflamasyonu, hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal (HPA) eksen fonksiyon bozukluğunu, beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinde azalma ve hipokampal atrofi gibi nöroanatomik değişiklikleri içerir. Ek olarak tau patolojisi ve amiloid- β birikimi Alzheimer'daki depresyonla ilişkilendirilmiştir (33).

Depresif semptomların tedavisinde hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan stratejiler kullanılır. Farmakolojik olarak, sertralin ve mirtazapin gibi SSRI'lar yaygın olarak kullanılmakta ve AH hastalarında depresif semptomların tedavisinde bazı etkinlikler göstermektedir (34). Essitalopram, sertralin ve

nicergolinin NPS üzerindeki etkinliği araştırılan bir çalışmada essitalopramın depresyon, sertralinin apati üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (35). Tianeptinin AH'de depresyon üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (36). Rosmarinus officinalis bitkisinin AH'de depresyon üzerine olumlu etkilerin olduğu belirtilmektedir (37). Ayrıca sarkozin, PF-05212377 (SAM-760) ve albümin replasman tedavilerinin AH'de NPS üzerine depresyon ve bilişsel fonksiyon alanında olumlu etkileri gözlemlenmiştir (38-40). Farmakolojik olmayan müdahaleler, etkinlikleri ve güvenlikleri nedeniyle giderek daha fazla tanınmaktadır. Aerobik egzersiz, bilişsel uyarım terapisi ve anımsama terapisi, depresif semptomları azaltmada ve bilişsel fonksiyonu iyileştirmede önemli faydalar göstermiştir (41). Bu müdahaleler, farmakoterapiye ek olarak veya hafif vakalarda başlangıç tedavileri olarak önerilmektedir.

3. Anksiyete semptomları ve güncel tedavi yaklaşımları

Anksiyete, AH'de en sık görülen nöropsikiyatrik semptomlardan biri olarak kabul edilmektedir ve hastaların önemli bir kısmı anksiyete semptomları sergilemektedir (42). Alzheimer hastalarında anksiyete belirtileri endişeli veya kaygılı bir görünüm, korku, gerginlik, huzursuzluk ve kıpırdanma şeklinde ortaya çıkabilir ve sıklıkla depresyon, davranış bozuklukları ve artan bilişsel bozulma ile ilişkilidir (42). Anksiyete semptomlarının prevalansı AH'nin erken evrelerinde daha yüksek gibi görünmektedir ve işlevsel evreler yelpazesinde artabilir (42). Ayrıca anksiyete, AH'deki iki taraflı anterior singulat kortekslerde hiperperfüzyon ve sağ precuneus ve alt parietal lobüldeki gri madde hacminde azalma gibi spesifik nöropatolojik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (43). AH'deki kaygı aynı zamanda tüm predemans aşamalarında daha hızlı ilerleme ile ilişkilendirilmiştir (42). Anksiyete semptomlarının yaygınlığına rağmen, AH'nin yalnızca küçük bir yüzdesi yaygın anksiyete bozukluğu kriterlerini karşılamaktadır (42). AH'de kaygının hafıza performansından bağımsız olabileceğini ve yaş, cinsiyet, genotip ve egzersiz gibi faktörlerden etkilenebileceğini belirtmek önemlidir (44). Anksiyete ile AH arasındaki ilişki, erken evrelerde başlayan ve fonksiyonel gerilemeyi etkileyen yakın bir biyolojik bağlantı olduğunu düşündürmektedir (44). Anksiyete, demans için potansiyel

olarak değiştirilebilir bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır; klinik olarak anlamlı anksiyete, demans riskinde neredeyse üç kat artışla ilişkilidir (45). Bu bulgular, anksiyetenin sadece AH'nin bir semptomu olmadığını, aynı zamanda ilerlemesine katkıda bulunan bir faktör olabileceğini göstermektedir. AH'de veya hastalık riski taşıyanlarda anksiyetenin tanınmasının ve potansiyel olarak tedavi edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Anksiyete semptomlarının yönetimi, farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımları içerir. Farmakolojik olmayan stratejiler, güvenlik profilleri ve etkinlikleri nedeniyle genellikle birinci basamak tedaviler olarak önerilmektedir. Müzik terapisi demans hastalarında anksiyeteyi azaltmada önemli etkinlik göstermiştir. Müzik terapisi ve aromaterapi gibi duyuşsal uyarım müdahaleleri, tedavi seansları sırasında faydalı bulunmuştur, ancak bunlar daha uzun vadeli etkilere sahip olamayabilir (46). Her zamanki gibi tedaviyle birleştirilen egzersiz, demansın genel davranışsal ve psikolojik semptomlarını iyileştirmek için en uygun, farmakolojik olmayan müdahale olarak tanımlanmıştır (47). 2019'daki sistematik bir inceleme, bilişsel stimülasyon terapisinin, müzik temelli terapilerin ve müdahalelerin yanı sıra BDT'nin, anksiyete ve depresif semptomlar üzerinde demans hastalarında etkili olduğu belirtilmektedir (48). Farmakolojik olmayan yöntemler yetersiz kaldığında, farmakolojik tedaviler düşünülebilir. Sitalopram, AH hastalarında anksiyete ve ajitasyonu yönetmede potansiyel etkililik göstermiştir (49). Olanzapin ve risperidon gibi ilaçlar kullanılabilir, ancak bunlar artan ölüm ve inme riski gibi önemli risklerle birlikte gelir (50).

4. Ajitasyon-saldırganlık ve güncel tedavi yaklaşımları

AH'de ajitasyon ve saldırganlık, altta yatan çeşitli patofizyolojik değişikliklere atfedilebilecek çok faktörlü nöropsikiyatrik semptomlardır. Frontal, insular, amigdala, singulat ve hipokampal bölgeleri içeren nörodenerjasyon, davranışları düzgün bir şekilde işleme ve düzenleme kapasitesini azaltabilir, bu da artan ajitasyon ve saldırganlığa yol açabilir (51). Özellikle anterior singulat korteksi (ACC) ve orbitofrontal korteksi (OFC) içeren frontal lob disfonksiyonu, ajitasyonun patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Adrenerjik salınımın yukarı regülasyonu nedeniyle noradrenerjik sinyalleme karşı artan duyarlılığın locus coeruleus

(LC) içindeki noradrenerjik nöronların tükenmesine muhtemel ilişkilendirilmiştir (52).

Ek olarak AH'deki ajitasyon, ön ve arka singulat korteks, insula, amigdala ve frontal korteks gibi spesifik beyin bölgelerindeki hacim kaybının yanı sıra monoaminergik nörotransmisyonun dejenerasyonu, bozulmuş sirkadiyen ritimler ve kırılabilirlikle da ilişkili olabilir (53). Reaktif veya dürtüsel saldırganlık ile proaktif veya önceden tasarlanmış saldırganlık arasındaki ayırım da önemlidir, çünkü her tür için farklı yönetim stratejileri gerekli olabilir (54). Bakım verenin yükü, ağrı, depresyon ve hasta-bakıcı ilişkisi gibi psikososyal faktörler, saldırganlığın gelişimiyle ilişkili potansiyel olarak değiştirilebilir faktörler olarak tanımlanmıştır (55). Üstelik ajitasyon, orbitofrontal ve anterior singulat korteksteki nörofibriler dolaşma yüküyle ilişkilendirilmiştir. Kolinerjik hipotez ayrıca ajitasyon da dahil olmak üzere bazı nöropsikiyatrik semptomların spesifik bir merkezi kolinerjik eksiklik sendromunu temsil edebileceğini öne sürmektedir (56). Özetle, AH'de ajitasyon ve saldırganlık, spesifik beyin ağlarındaki nörodenerjasyon, psikososyal faktörler ve muhtemelen kolinerjik eksiklik dahil olmak üzere birçok katkıda bulunan faktöre sahip karmaşık davranışlardır. Ajitasyonun altta yatan mekanizmalarını anlamak, AH'de ajitasyona yönelik hedefli yönetim stratejileri geliştirmek için çok önemlidir.

AH'de görülen ajitasyonun mevcut tedavisi, farmakolojik olmayan ve farmakolojik yaklaşımların bir kombinasyonunu içerir. Güvenlik profilleri ve birçok durumda etkinlikleri nedeniyle, farmakolojik olmayan müdahaleler birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Bu müdahaleler çevresel düzenlemeler, bakım verenlerin eğitimi ve terapötik aktiviteleri kapsamaktadır (57). Risperidon, aripirazol ve ketiapin gibi antipsikotikler sıklıkla endikasyon dışı kullanılır (58). Özellikle sitalopram, ajitasyonu azaltmada bir miktar etkililik göstermiştir. CitAD denemesi, sitalopramın ajitasyonu ve bakım verenlerin stresini önemli ölçüde azalttığını, ancak daha yüksek dozlarda (30 mg/gün) bilişsel gerileme ve QT interval uzaması risklerini artırdığını ortaya koymuştur (59,60). FDA, 2023 yılında Alzheimer demansındaki ajitasyonun tedavisi için Brexpiprazol'ü onaylamıştır (61). Brexpiprazol'ün AH'de ajitasyon üzerine olumlu etkinliği çalışmalarla desteklenmiştir (62,63). Risperidon ve olanzapin gibi

atipik antipsikotikler, Alzheimer hastalığında şiddetli ajitasyon, saldırganlık ve psikozun kısa süreli tedavisinde orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir etkinlik göstermiştir, ancak bunların kullanımı felç ve ölüm dahil ciddi yan etkilerle ilişkilidir (59,64). Mirtazapinin ajitasyon ve diğer NPS üzerine etkili olmadığı belirtilmektedir (65). Başka bir çalışmada ise mirtazapin ve karbamazepinin NPS üzerine etkinliği araştırılmış fakat etkili olmadığı saptanmıştır (65). Lityumun AH'de ajitasyon ve psikoz alanında etkinliği gösterilmiştir ve NPS üzerine olumlu etkinliği olduğu belirtilmektedir (66,67). Tetrahidrokanabinol, deksmetorfan-kininidin, sembragilin, yokukansan ve nabilonenin ajitasyon üzerinde etkili olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (68-72). Masupirdinin (SUVN-502) AH'de ajitasyon ve psikozu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (73). Elektrokonvülsif tedavi (EKT), Alzheimer hastalığında özellikle farmakoterapiye dirençli şiddetli ajitasyon ve saldırganlığın tedavisinde nöropsikiyatrik semptomların tedavisinde kullanılır. Literatür bu bağlamda EKT'nin etkinliğini ve güvenliğini desteklemektedir. Aksay ve arkadaşları, şiddetli erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı ve şiddetli ajitasyona sahip bir hastada sekiz EKT seansından sonra önemli klinik iyileşme bildirdiler, etkileri yaklaşık üç ay sürdü ve bilişsel kötüleşme gözlemlenmedi (74). Ujkaj ve ark. ajitasyon/saldırganlık nedeniyle EKT ile tedavi edilen 16 demans hastasının retrospektif bir dosya incelemesini gerçekleştirdiler ve EKT sonrası Pittsburgh Ajitasyon Ölçeği puanlarında ve Klinik Global İzlenim Ölçeği puanlarında önemli azalmalar buldular, en yaygın yan etki geçici nöbet sonrası konfüzyonu (75).

5. Psikotik semptomlar ve güncel tedavi yaklaşımları

Sanrılar ve halüsinasyonlar gibi semptomlarla karakterize edilen psikotik bulgular AH'de görülmektedir. Alzheimer'lı bireylerin yaklaşık %50'sinde psikotik belirtiler görülebilir. Klinik açıdan en önemli ve kontrol edilmesi en zor NPS'lerden biridir. AH'deki psikoz, diğer davranışsal bozuklukların birikmesiyle ilişkilidir ve en rahatsız edici olanı ajitasyon ve saldırganlıktır (76). Bu semptomlar, daha hızlı bir bilişsel gerileme ve artan ölüm oranı da dâhil olmak üzere daha ciddi bir hastalık fenotipiyle ilişkilidir (78). İleri yaş, kadın cinsiyet, daha uzun hastalık süresi ve daha şiddetli bilişsel bozukluk

gibi faktörler, Alzheimer hastalarında psikoz varlığıyla bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (77). Nörogörüntüleme çalışmaları, AH ve psikozu olan hastaların, psikozu olmayanlara göre daha büyük kortikal sinaptik bozukluklar gösterdiğini, azalmış gri madde hacmi, azalmış bölgesel kan akışı ve özellikle medial temporal lob yerine neokortekste lokalize olan azalmış bölgesel glukoz metabolizmasının kanıtlarıyla birlikte olduğunu ileri sürmektedir (78). Nöropatolojik çalışmalar aynı zamanda AH ve psikozlu hastalarda hiperfosforile tau birikiminin hızlandığını da göstermiştir (74,78). Genetik çalışmalar AH'de psikoz riskinin kısmen genetik aracılıklı olduğunu ve bazı genetik yatkınlığın şizofreni ile ortak olduğunu bulmuştur (79). Bununla birlikte, AH'de psikozu katkıda bulunan kesin mekanizmalar ve genetik faktörler hala aydınlatılma aşamasındadır.

Psikozun güncel tedavisi öncelikle atipik antipsikotiklerin kullanımını içerir, ancak bunların yararları potansiyel risklerle karşılaştırılmalıdır. Risperidon, aripiprazol, olanzapin ve ketiapin gibi atipik antipsikotikler AH'de psikotik semptomların yönetiminde etkililik göstermiştir, ancak serebrovasküler olaylar ve mortalite riskinin artması gibi önemli yan etkilerle ilişkilidirler (80,81). Pimavanserin, minimal dopaminerjik, histaminergic ve muskarinik etkileri olan oldukça seçici bir serotonin 5-HT_{2A} reseptörü agonisti ve antagonistidir. Bu benzersiz profilli ilacın, Parkinson hastalığında psikoz için etkili olduğu ve bu endikasyon için FDA tarafından onaylandığı gösterilmiştir (83). Yapılan bir çift kör randomize plasebo vaka kontrol çalışmasında pimavanserin Alzheimer ve dışı demanslarda psikotik belirtilerde etkili olduğu saptanmıştır (84-86). Donepezil gibi kolinesteraz inhibitörleri, özellikle Lewy cisimcikli demans olmak üzere AH'deki psikotik semptomların yönetiminde faydalar göstermiştir (27). Bir NMDA reseptör antagonisti olan memantin, orta ila şiddetli AH için kolinesteraz inhibitörleriyle kombinasyon halinde bir miktar etkililik göstermiş (27).

6. Uyku bozuklukları ve güncel tedavi yaklaşımları

AH'de uyku bozuklukları çok yönlüdür ve hem hastaları hem de bakıcıları önemli ölçüde etkileyebilir. AH'de yaygın olarak gözlenen uyku bozuklukları arasında gece uykusunun bölünmesi, gündüz uykularının artması, yavaş dalga uykusunun azalması (NREM-3)

ve hızlı göz hareketi (REM) uykusunun azalması yer alır (82). Ek olarak gece uykusu süresinde azalma, gündüz uykuları ve hatta uyku-uyanıklık döngüsünün tersine dönmesi söz konusu olabilir (83). AH'de uyku da solunum bozuklukları ve huzursuz bacak sendromu da sık görülmektedir (84). Uyku bozuklukları ile AH patolojisi arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu öne süren giderek artan sayıda kanıt vardır. Örneğin uyku yoksunluğu, AH patogenezinde rol oynayan amiloid- β konsantrasyonlarında bir artışa yol açabilir. Tersine, AH patolojisinin varlığı uyku düzeninin değişmesine yol açabilir (85). Tedavi edilmeyen uyku bozukluklarının AH'de bilişsel ve davranışsal belirtileri şiddetlendirebileceğini ve bakım verenler için bir stres kaynağı olabileceğini unutmamak önemlidir (86). Ayrıca, amnestik ve atipik AH gibi farklı AH fenotipleri, farklı uyku bozukluğu modelleri gösterebilir; bu da uyku işlev bozukluğu için optimal semptomatik tedavinin klinik fenotipler arasında değişebileceğini düşündürür (87).

AH'de uyku bozukluklarına yönelik güncel tedavi yaklaşımları, olumlu güvenlik profilleri nedeniyle farmakolojik olmayan müdahalelere öncelik verilmesiyle hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan stratejileri kapsamaktadır. Parlak Işık Terapisi AH'deki uyku bozuklukları için farmakolojik olmayan tedaviler arasında en iyi sonuçları göstererek uyku kalitesini ve sirkadiyen ritim düzenlemesini iyileştirmiştir (88). Uyku hijyeni ve davranışsal müdahaleler arasında düzenli bir uyku programı sürdürmek, gündüz şekerlemelerini azaltmak ve elverişli bir uyku ortamı yaratmak yer alır. Uykusuzluk İçin Bilişsel Davranışçı Terapi (CBT-I) de AH'de kullanılmak üzere uyarlanmıştır (89). Düzenli fiziksel aktivite ve yapılandırılmış egzersiz programlarının uyku kalitesinde iyileşmelerle ilişkilendirildiği görülmüştür (89). Eşlik eden obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (CPAP) tedavisinin uyku parametrelerini iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (89). Melatonin, nispeten iyi huylu yan etki profili nedeniyle yaygın olarak kullanılır. Bazı çalışmalarda uyku gecikmesini azalttığı ve uyku kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (90). Trazodone, AH'deki uyku bozukluklarını yönetmek için sıklıkla kullanılan bir diğer ajandır, ancak olası yan etkiler açısından kullanımı izlenmelidir (91). Zopiklon ve zolpidem, özellikle geç başlangıçlı AH'de

uykusuzluğun tedavisinde kullanılır, ancak düşmeler ve bilişsel bozukluk gibi olası yan etkiler nedeniyle kullanımları sınırlıdır (91). Suvoreksant gibi oreksin reseptör antagonistleri, AH'de uyku başlangıcını ve uykunun sürdürülmesini iyileştirmede umut verici sonuçlar göstermiştir (91). Alzheimer hastalığında uyku bozukluklarının yönetimi farmakolojik olmayan müdahalelerle başlamalıdır. Farmakolojik olmayan yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavilere başvurulmalı ve özellikle yaşlı popülasyonda yan etki riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

7. Yeme bozuklukları ve güncel tedavi yaklaşımları

AH'de hastalığın ilerlemesiyle birlikte sıklıkla kötüleşen çeşitli iştah ve yeme bozuklukları gözlenir. Kilo kaybı sık görülen ve ciddi bir sorundur. AH tanısından önce ortaya çıkabilir ve mortalitenin habercisi olabilir. Hastalık ilerledikçe hastalar iştah, yeme alışkanlıkları ve yiyecek tercihlerindeki değişiklikler de dâhil olmak üzere yeme davranışlarında değişiklikler yaşayabilir (92). Anoreksi ve iştah kaybı AH'de en sık görülen yeme bozuklukları arasındadır (93). Demansın şiddeti yeme bozukluğunun türüyle ilişkilidir. Örneğin hafif AH'nın yaklaşık yarısında iştah değişikliği görülürken, orta evrede yeme alışkanlıkları ve yiyecek tercihlerindeki değişiklikler daha belirgin hale geliyor. Şiddetli aşamada yutma bozuklukları kritik hale gelir (92). Yeme bozukluklarının yönetimi karmaşıktır ve sıklıkla beslenme değerlendirmesi ve müdahalesi, bakıcı eğitimi ve gıda alımını desteklemek ve bakım yükünü azaltmak için çevresel değişiklikler de dâhil olmak üzere çok yönlü bir yaklaşım gerektirir (92). Hastanın sağlık durumunu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebileceğinden, bu sorunları erken tespit etmek ve ele almak önemlidir.

Yeme bozukluklarının yönetimi, hastalığın ortaya çıkardığı özel zorlukları ele almak üzere tasarlanmış, farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımların bir kombinasyonunu içerir. Orta düzeyde kanıt, AH'li hastalar da dâhil olmak üzere demanslı hastalarda beslenme sonuçlarını iyileştirmede oral besin takviyelerinin etkililiğini desteklemektedir (94). Yemekler sırasında yardım sağlamak, oral alımın iyileştirilmesine ve yetersiz beslenme riskinin azaltılmasına yardımcı olabilir (95). Kişi merkezli yemek zamanı bakımı bireyin tercihlerine ve ihtiyaçlarına göre uyarlanmış, gıda

alımını ve genel beslenme durumunu iyileştirebilecek olumlu bir yemek zamanı ortamı yaratmaya odaklanır (95). Dikkat dağıtıcı unsurları azaltmak ve uygun aydınlatma sağlamak gibi yemek yeme ortamını ayarlamak, hastalar için yemek yeme deneyimini iyileştirebilir (95). Bakıcılara etkili beslenme teknikleri ve düzenli bir yemek programı sürdürmenin önemi konusunda eğitim vermek faydalı olabilir (95).

SONUÇ

Sonuç olarak, AH, bilişsel ve fonksiyonel gerilemenin yanı sıra çeşitli nöropsikiyatrik veya davranışsal semptomlarla da ilişkilendirilir. Bu semptomlar arasında apati, depresyon, anksiyete, ajitasyon ve psikoz gibi belirtiler bulunmaktadır ve Alzheimer hastalığının klinik çeşitliliğine ve yönetim zorluklarına Bu semptomlar Alzheimer hastalığının klinik yelpazesini genişletmekte ve yönetimini daha karmaşık hâle getirmektedir. Bu semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir, bakıcının yükünü artırabilir ve sağlık hizmetlerinin kullanımını etkileyebilir. AH'deki davranışsal semptomlara yönelik farmakolojik olmayan çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir ve etkili oldukları gösterilmiştir, ancak uygulanmalarını engelleyen bazı faktörler bulunmaktadır. Farmakolojik tedaviler, orta derecede etkili olabilir, ancak özellikle antipsikotiklerin ciddi yan etkileri vardır. Ayrıca, semptomların sıklığı ve şiddetindeki dalgalanmalar, tedavi planının esnek ve sürekli olarak yeniden değerlendirilmesini gerektirir. AH'deki davranışsal semptomların daha güvenli ve etkili bir şekilde yönetilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. AH olan bireylerde ve nöropsikiyatrik semptomlarla başa çıkan bireylerin sayısındaki artışla birlikte, patofizyoloji, tanı kriterleri ve tedaviye yönelik çalışmalara odaklanılması gerekmektedir. AH'deki davranışsal semptomlar, bilişsel gerileme, artan morbidite, artan hastaneye yatış oranları ve sağlık maliyetleri gibi ciddi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Mevcut farmakolojik tedavilerin etkinliği sınırlıdır ve semptomların sürdürülmesi ve kötüleşmesi gibi riskler taşır. Alzheimer hastalığındaki nöropsikiyatrik semptomların daha erken tanınması ve tedavi edilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu hem hastalar hem de bakıcılar için yaşam kalitesini artırabilir ve sağlık sistemine olan yükü azaltabilir.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimini

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Wong W. Economic burden of Alzheimer disease and managed care considerations. *Am J Manag Care.* 2020;26(8 Suppl):177-83.
2. Pless A, Ware D, Saggi S, Rehman H, Morgan J, Wang Q. Understanding neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: challenges and advances in diagnosis and treatment. *Front Neurosci.* 2023;17:1263771.
3. Clement A, Wiborg O, Asuni AA. Steps towards developing effective treatments for neuropsychiatric disturbances in Alzheimer's disease: insights from preclinical models, clinical data, and future directions. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:56.
4. Teixeira AL, Rocha NP, Gatchel J. Behavioral or neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease: from psychopathology to pharmacological management. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023;81(12):1152-62.
5. Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;190:264-71.
6. Brodaty H, Connors MH, Xu J, Woodward M, Ames D; PRIME study group. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia: a 3-year longitudinal study. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(5):380-7.
7. Gumus M, Multani N, Mack ML, Tartaglia MC. Progression of neuropsychiatric symptoms in young-onset versus late-onset Alzheimer's disease. *GeroScience.* 2021;43(1):213-23.
8. 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.
9. Eikelboom WS, van den Berg E, Singleton EH, et al. Neuropsychiatric and Cognitive Symptoms Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum: Cross-sectional and Longitudinal Associations. *Neurology.* 2021;97(13):e1276-87.
10. Chen Y, Dang M, Zhang Z. Brain mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review of symptom general and specific lesion patterns. *Mol Neurodegener.* 2021;16(1):38.

11. Meeks TW, Ropacki SA, Jeste DV. The neurobiology of neuropsychiatric syndromes in dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19(6):581-6.
12. Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Mol Aspects Med*. 2015;43:25-37.
13. Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*. 2008;131(Pt 9):2455-63.
14. Guo Y, Sun Y, Li M, et al. Amyloid Pathology Modulates the Associations of Neuropsychiatric Symptoms with Cognitive Impairments and Neurodegeneration in Non-Demented Elderly. *J Alzheimers Dis*. 2024;97(1):471-84.
15. Ribeiro DE, Petiz LL, Glaser T, et al. Purinergic signaling in cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2023;226:109371.
16. Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurol Ther*. 2022;11(2):553-69.
17. Wolinsky D, Drake K, Bostwick J. Diagnosis and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(12):117.
18. Mehak SF, Shivakumar AB, Saraf V, Johansson M, Gangadharan G. Apathy in Alzheimer's disease: A neurocircuitry based perspective. *Ageing Res Rev*. 2023;87:101891.
19. Kitamura S, Shimada H, Niwa F, et al. Tau-induced focal neurotoxicity and network disruption related to apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(11):1208-14.
20. Starkstein SE, Brockman S. The neuroimaging basis of apathy: Empirical findings and conceptual challenges. *Neuropsychologia*. 2018;118(Pt B):48-53.
21. Ota M, Sato N, Nakata Y, Arima K, Uno M. Relationship between apathy and diffusion tensor imaging metrics of the brain in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(7):722-6.
22. Breivite MH, Brønnick K, Chwiszczuk LJ, Hynninen MJ, Aarsland D, Rongve A. Apathy is associated with faster global cognitive decline and early nursing home admission in dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):83.
23. Padala PR, Boozer EM, Lensing SY, et al. Neuromodulation for apathy in Alzheimer's disease: a double-blind, randomized, sham-controlled pilot study. *J Alzheimers Dis*. 2020;77(4):1483-93.
24. Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimers Dement*. 2017;13(1):84-100.
25. Andrade C. Methylphenidate and Other Pharmacologic Treatments for Apathy in Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(1):22f14398.
26. Wang J, Yu JT, Wang HF, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):101-9.
27. Huang YY, Teng T, Shen XN, et al. Pharmacological treatments for psychotic symptoms in dementia: A systematic review with pairwise and network meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2022;75:101568.
28. Singh AK, Malviya R, Prakash A, Verma S. Neuropsychiatric Manifestations in Alzheimer's Disease Patients: Genetics and Treatment Options. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2024;23(1):39-54.
29. Brzezińska A, Bourke J, Rivera-Hernández R, Tsolaki M, Woźniak J, Kaźmierski J. Depression in Dementia or Dementia in Depression? Systematic Review of Studies and Hypotheses. *Curr Alzheimer Res*. 2020;17(1):16-28.
30. Petersen JD, Waldorff FB, Siersma VD, Phung TKT, Bebe ACKM, Waldemar G. Major Depressive Symptoms Increase 3-Year Mortality Rate in Patients with Mild Dementia. *Int J Alzheimers Dis*. 2017;2017:7482094.
31. Conejero I, Navucet S, Keller J, Olié E, Courtet P, Gabelle A. A Complex Relationship Between Suicide, Dementia, and Amyloid: A Narrative Review. *Front Neurosci*. 2018;12:371.
32. Huang SS. Depression among caregivers of patients with dementia: Associative factors and management approaches. *World J Psychiatry*. 2022;12(1):59-76.
33. Zhan Q, Kong F, Shao S, Zhang B, Huang S. Pathogenesis of depression in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2024;49(3):548-56.
34. He Y, Li H, Huang J, et al. Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2021;35(8):901-9.
35. Takemoto M, Ohta Y, Hishikawa N, et al. The Efficacy of Sertraline, Escitalopram, and Nicergoline in the Treatment of Depression and Apathy in Alzheimer's Disease: The Okayama Depression and Apathy Project (ODAP). *J Alzheimers Dis*. 2020;76(2):769-72.
36. García-Alberca JM, Gris E, de la Guía P, Mendoza S. Effects of Tianeptine Treatment on Depression and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Disease: A 12-Month Retrospective Observational Study. *J Alzhei-*

- mers Dis. 2022;88(2):707-20.
37. Malik N, Amber S, Zahid S. Rosmarinus officinalis and Methylphenidate Exposure Improves Cognition and Depression and Regulates Anxiety-Like Behavior in Aβ1-3-Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:943163.
 38. Boada M, López OL, Olazarán J, et al. Neuropsychological, neuropsychiatric, and quality-of-life assessments in Alzheimer's disease patients treated with plasma exchange with albumin replacement from the randomized AMBAR study. *Alzheimers Dement.* 2022;18(7):1314-24.
 39. Tsai CH, Huang HC, Liu BL, et al. Activation of N-methyl-D-aspartate receptor glycine site temporally ameliorates neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease with dementia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;68(9):692-700.
 40. Fullerton T, Binneman B, David W, et al. A Phase 2 clinical trial of PF-05212377 (SAM-760) in subjects with mild to moderate Alzheimer's disease with existing neuropsychiatric symptoms on a stable daily dose of donepezil. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):38.
 41. Jin B, Xv Y, Zhang B, Qiao L, Liu H. Comparative efficacy and acceptability of treatments for depressive symptoms in cognitive impairment: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:1037414.
 42. Patel P, Masurkar AV. The Relationship of Anxiety with Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Curr Alzheimer Res.* 2021;18(5):359-71.
 43. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, et al. Correlation between both morphologic and functional changes and anxiety in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38(3-4):153-60.
 44. Lopez DC, White ZJ, Hall SE. Anxiety in Alzheimer's disease rats is independent of memory and impacted by genotype, age, sex, and exercise. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3543-50.
 45. Santabárbara J, Lopez-Anton R, de la Cámara C, et al. Clinically significant anxiety as a risk factor for dementia in the elderly community. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139(1):6-14.
 46. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG; Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry.* 2005;162(11):1996-2021.
 47. Yin Z, Li Y, Bao Q, et al. Comparative efficacy of multiple non-pharmacological interventions for behavioural and psychological symptoms of dementia: A network meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Ment Health Nurs.* 2024;33(3):487-504.
 48. Kishita N, Laidlaw K. Cognitive behaviour therapy for generalized anxiety disorder: Is CBT equally efficacious in adults of working age and older adults?. *Clin Psychol Rev.* 2017;52:124-36.
 49. Herrmann N, Lanctôt KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry.* 2007;52(10):630-46.
 50. Nimmons D, Aker N, Burnand A, et al. Clinical effectiveness of pharmacological and non-pharmacological treatments for the management of anxiety in community dwelling people living with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024;157:105507.
 51. Trzepacz PT, Yu P, Bhamidipati PK, et al. Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2013;9(5 Suppl):S95-S104.e1.
 52. Carrarini C, Russo M, Dono F, et al. Agitation and Dementia: Prevention and Treatment Strategies in Acute and Chronic Conditions. *Front Neurol.* 2021;12:644317.
 53. Outen JD, Burhanullah MH, Vandrey R, et al. Cannabinoids for Agitation in Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2021;29(12):1253-63.
 54. Volicer L. Importance of Distinguishing Reactive and Proactive Aggression in Dementia Care. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2021;34(3):243-7.
 55. de Mauleon A, Soto M, Ousset PJ, Nourhashemi F, Lepage B, Vellas B. Potentially modifiable factors associated with agitation and aggression in Alzheimer's disease: results of the ICTUS study. *Int Psychogeriatr.* 2019;31(10):1509-16.
 56. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2001;49(3):355-61.
 57. Pless A, Ware D, Saggi S, Rehman H, Morgan J, Wang Q. Understanding neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: challenges and advances in diagnosis and treatment. *Front Neurosci.* 2023;17:1263771.
 58. Herrmann N, Wang HJ, Song BX, Bawa KK, Lanctôt KL. Risks and benefits of current and novel drugs to treat agitation in Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(10):1289-301.
 59. Viscogliosi G, Chiriack IM, Ettorre E. Efficacy and Safety of Citalopram Compared to Atypical Antipsychotics on Agitation in Nursing Home Residents With Alzheimer

- Dementia. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(9):799-802.
60. Leonpacher AK, Peters ME, Drye LT, et al. Effects of Citalopram on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Dementia: Evidence From the CitAD Study. *Am J Psychiatry.* 2016;173(5):473-80.
 61. Sönmez D. The first and only FDA approved drug for the treatment of agitation associated with Alzheimer's dementia: brexpiprazole. *Eskisehir Med J.* 2024;5(1):32-3.
 62. Clark ED, Perin J, Herrmann N, et al. Effects of methylphenidate on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Evidence from the ADMET 2 study. *Alzheimers Dement (N Y).* 2023;9(3):e12403.
 63. Lee D, Slomkowski M, Hefting N, et al. Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023;80(12):1307-16.
 64. Bloniewski V, Aarsland D, Blennow K, et al. Effects of Risperidone and Galantamine Treatment on Alzheimer's Disease Biomarker Levels in Cerebrospinal Fluid. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(2):387-93.
 65. Banerjee S, High J, Stirling S, et al. Study of mirtazapine for agitated behaviours in dementia (SYMBAD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021;398(10310):1487-97.
 66. Devanand DP, Strickler JG, Huey ED, et al. Lithium Treatment for Agitation in Alzheimer's disease (Lit-AD): Clinical rationale and study design. *Contemp Clin Trials.* 2018;71:33-9.
 67. Deliyannides DA, Graff JA, Niño I, et al. Effects of lithium on serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Alzheimer's patients with agitation. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2023;38(9):e6002.
 68. van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2015;84(23):2338-46.
 69. Cummings JL, Lyketsos CG, Peskind ER, et al. Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(12):1242-54.
 70. Nave S, Doody RS, Boada M, et al. Sembragiline in Moderate Alzheimer's Disease: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Trial (MAYFLOWER RoAD). *J Alzheimers Dis.* 2017;58(4):1217-28.
 71. Furukawa K, Tomita N, Uematsu D, et al. Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial of Yokukansan for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(2):211-8.
 72. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27(11):1161-73.
 73. Nirogi R, Jayarajan P, Benade V, et al. Potential beneficial effects of masopirdine (SUVN-502) on agitation/aggression and psychosis in patients with moderate Alzheimer's disease: Exploratory post hoc analyses. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2022;37(10):10.1002/gps.5813.
 74. Aksay SS, Hausner L, Frölich L, Sartorius A. Severe agitation in severe early-onset Alzheimer's disease resolves with ECT. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2147-51.
 75. Ujkaj M, Davidoff DA, Seiner SJ, Ellison JM, Harper DG, Forester BP. Safety and efficacy of electroconvulsive therapy for the treatment of agitation and aggression in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(1):61-72.
 76. Murray PS, Kumar S, Demichele-Sweet MA, Sweet RA. Psychosis in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2014;75(7):542-52.
 77. Hirono N, Mori E, Yasuda M, et al. Factors associated with psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(5):648-52.
 78. Gomar JJ, Tan G, Halpern J, Gordon ML, Greenwald B, Koppel J. Increased retention of tau PET ligand [18F]-AV1451 in Alzheimer's Disease Psychosis. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):82.
 79. DeMichele-Sweet MAA, Klei L, Creese B, et al. Genome-wide association identifies the first risk loci for psychosis in Alzheimer disease. *Mol Psychiatry.* 2021;26(10):5797-811.
 80. Ballard C, Kales HC, Lyketsos C, et al. Psychosis in Alzheimer's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(12):57.
 81. Vinaşi R, Buciuta A, Coman HG. Atypical antipsychotics in the treatment of psychotic symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol.* 2021;36(4):169-80.
 82. Kent BA, Feldman HH, Nygaard HB. Sleep and its regulation: An emerging pathogenic and treatment frontier in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol.* 2021;197:101902.
 83. Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2015;19:29-38.
 84. Brzecka A, Leszek J, Ashraf GM, et al. Sleep Disorders Associated With Alzheimer's Disease: A Perspective. *Front Neurosci.* 2018;12:330.
 85. Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(2):115-9.
 86. Porter VR, Buxton WG, Avidan AY. Sleep, Cognition

- and Dementia. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(12):97.
87. Falgàs N, Walsh CM, Yack L, et al. Alzheimer's disease phenotypes show different sleep architecture. *Alzheimers Dement.* 2023;19(8):3272-82.
88. David R, Zeitzer J, Friedman L, et al. Non-pharmacologic management of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(3):203-6.
89. Blackman J, Swirski M, Clynes J, Harding S, Leng Y, Colulthard E. Pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance sleep in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: A systematic review. *J Sleep Res.* 2021;30(4):e13229.
90. Wade AG, Farmer M, Harari G, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging.* 2014;9:947-61.
91. Javed B, Javed A, Kow CS, Hasan SS. Pharmacological and non-pharmacological treatment options for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 2023;23(6):501-14.
92. Kai K, Hashimoto M, Amano K, Tanaka H, Fukuhara R, Ikeda M. Relationship between eating disturbance and dementia severity in patients with Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2015;10(8):e0133666.
93. Valotassiou V, Sifakis N, Tzavara C, et al. Eating Disorders in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: Evaluation of Brain Perfusion Correlates Using ^{99m}Tc-HMPAO SPECT with Brodmann Areas Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2021;80(4):1657-67.
94. Borders JC, Blanke S, Johnson S, Gilmore-Bykovskiy A, Rogus-Pulia N. Efficacy of Mealtime Interventions for Malnutrition and Oral Intake in Persons With Dementia: A Systematic Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2020;34(4):366-79.
95. Chen HL, Li C, Wang J, et al. Non-Pharmacological Interventions for Feeding and Eating Disorders in Persons with Dementia: Systematic Review and Evidence Summary. *J Alzheimers Dis.* 2023;94(1):67-88.