

## Ειδικό άρθρο Special article

# Άνοια και διπολική διαταραχή στο μεταίχμιο της τρίτης ηλικίας

Δ. Κόντης,<sup>1,2</sup> Ε. Θεοχάρη,<sup>1</sup> Ε. Τσάλτα<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ιατρείο Μελέτης Γνωστικής Λειτουργίας στην Ψύχωση, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Αθήνα

<sup>2</sup>Εργαστήριο Πειραματικής Ψυχολογίας, 1η Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Ψυχιατρική 2013, 24:132–144

**Η** άνοια και η διπολική διαταραχή θεωρούνταν παραδοσιακά ως δύο διακριτές κλινικές οντότητες. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα υπαινίσσονται ότι οι δύο αυτές διαταραχές σχετίζονται σε άτομα που βρίσκονται στο μεταίχμιο της τρίτης ηλικίας. Έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες για την ερμηνεία αυτής της σχέσης, που συνοψίζονται ως εξής: (α) Η άνοια θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων διπολικής διαταραχής. (β) Αντίστροφα, η διπολική διαταραχή θα μπορούσε να προδιαθέσει για την εμφάνιση άνοιας ή ψευδοάνοιας. (γ) Η άνοια, άλλες παθήσεις ή φάρμακα που επηρεάζουν την εγκεφαλική λειτουργία, θα μπορούσαν να προκαλέσουν την ταυτόχρονη εμφάνιση «διπολικών» και ανοϊκών συμπτωμάτων σε ηλικιωμένους. Οι δύο διαταραχές εμφανίζουν ομοιότητες στην κλινική τους εικόνα (διέγερση, ψυχωτικά, συναισθηματικά και γνωστικά συμπτώματα) και στη δομική νευροαπεικόνιση του εγκεφάλου (διεύρυνση πλαγίων κοιλιών και εστίες αυξημένης έντασης στη λευκή ουσία στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, MRI). Από την άλλη πλευρά, οι δύο διαταραχές εμφανίζουν και διαφορές. Στην άνοια κυριαρχούν τα γνωστικά και στη διπολική διαταραχή τα συναισθηματικά συμπτώματα. Σε αντίθεση με τη διπολική διαταραχή, στην άνοια παρατηρούνται διάχυτες αλλοιώσεις κατά τη δομική νευροαπεικόνιση του εγκεφάλου, και σταθερά μικρότερος όγκος ιπποκάμπου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι δύο διαταραχές διαφέρουν σημαντικά και ως προς τα ευρήματα της λειτουργικής νευροαπεικόνισης στον εγκέφαλο. Στη διπολική διαταραχή των ηλικιωμένων, αλλά όχι στην άνοια, ανιχνεύεται υπερδραστηριότητα του «κοιλιακού» και υποδραστηριότητα του «ραχιαίου» εγκεφαλικού δικτύου συναισθήματος κατά την ανάπαυση. Σχετικά με τη θεραπευτική αντιμετώπιση των δύο διαταραχών, οι αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης και η μεμαντίνη ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση των γνωστικών συμπτωμάτων της άνοιας και φαίνεται να βελτιώνουν τα συμπεριφορικά και τα συναισθηματικά συμπτώματα που εκδηλώνονται στην πορεία της άνοιας. Η θεραπευτική φαρέτρα στην αντιμετώπιση της οξείας φάσης της διπολικής διαταραχής των ηλικιωμένων περιλαμβάνει το λίθιο, καθώς και αντισπασμικούς, αντιψυχωτικούς και αντικαταθλιπτικούς παράγοντες, αν και μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα για την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας φάσης. Τα αντισπασμικά και τα αντιψυχωτικά φάρμακα φαίνεται να πλεονεκτούν ως προς την αποτελεσματικότητά τους, αν και έχουν συσχετιστεί με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Για τη θεραπεία συντήρησης, προτείνεται η διατήρηση του φαρμάκου το οποίο αποδείχθηκε αποτελεσματικό στον χειρισμό των οξέων επεισοδίων. Η κατάλληλη φαρμακευτική αντιμετώπιση της γνωστικής δυσλειτουργίας των ηλικιωμένων ασθενών με διπολική διαταραχή δεν έχει επαρκώς διερευνηθεί. Η χρήση στην άνοια ψυχοτρόπων φαρμάκων πλην των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης και της μεμαντίνης είναι αμφιλεγόμενη, κυρίως λόγω της συσχέτισής τους με ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει επικεντρωθεί στη δράση του λιθίου στην άνοια, η οποία μπορεί να βοηθήσει στην αποσαφήνιση της σχέσης άνοιας-διπολικής διαταραχής των ηλικιωμένων. Υπάρχουν πράγματι ενδείξεις υπέρ της θετικής επίδρασης του λιθίου στην πρόληψη της άνοιας. Παρ' όλα αυτά δεν επιβεβαιώνεται, τουλάχιστον με τα υπάρχοντα δεδομένα, η ευνοϊκή επίδραση του λιθίου στις γνωστικές διαταραχές της άνοιας που έχει ήδη εκδηλωθεί. Μελλοντικές έρευνες πρέπει να αξιολογήσουν περαιτέρω τον ρόλο του λιθίου και την προληπτική αξία παρεμβάσεων σε αγγειακούς παράγοντες κινδύνου στην άνοια και στη διπολική διαταραχή των ηλικιωμένων.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Άνοια, διπολική διαταραχή, ηλικία, ηλικιωμένοι, λίθιο

## Εισαγωγή

Η άνοια και η διπολική διαταραχή θεωρούνταν παραδοσιακά δύο διακριτές κλινικές οντότητες. Στην καθημερινή κλινική πρακτική η διαφορική διάγνωση της άνοιας από τις διαταραχές της διάθεσης συνήθως συμπεριελάμβανε την κατάθλιψη «ψευδοάνοια» και όχι τη διπολική νόσο.<sup>1,2</sup> Τα τελευταία όμως χρόνια έκαναν την εμφάνισή τους πλήθος μελετών που εξετάζουν τη σχέση της άνοιας με τη διπολική διαταραχή σε ηλικιωμένους ασθενείς, και ιδιαίτερα σε όσους βρίσκονται στο μεταίχμιο της τρίτης ηλικίας.<sup>3-6</sup>

Η διερεύνηση της σχέσης άνοιας-διπολικής διαταραχής στο μεταίχμιο της τρίτης ηλικίας έχει ιδιαίτερη ερευνητική και κλινική αξία. Καταρχάς, είναι δυνατό να βοηθήσει στη διαλεύκανση κοινών παθογενετικών μηχανισμών των δύο διαταραχών, ενώ παράλληλα έχει διαγνωστικές και θεραπευτικές προεκτάσεις, όπως η έγκαιρη αναγνώριση και η σωστή αντιμετώπιση μανιακών συμπτωμάτων στο πλαίσιο της άνοιας ή, αντιστρόφως, ανοϊκών συμπτωμάτων που εμφανίζονται στην πορεία της διπολικής διαταραχής. Επιπρόσθετα, θα μπορούσε να αποκαλύψει ενδεχόμενους μηχανισμούς πρόληψης της επιδείνωσης των γνωστικών και των συμπεριφορικών συμπτωμάτων στην άνοια και στη διπολική διαταραχή των ηλικιωμένων.

Στο σημείο αυτό είναι απαραίτητο να επισημάνουμε την ανάγκη διάκρισης των διπολικών συμπτωμάτων που εμφανίζουν ηλικιωμένοι ασθενείς και αποτελούν συνέχεια μιας διαταραχής που ξεκίνησε στη νεαρή ενήλικη ζωή, από εκείνα που πρωτοπαρουσιάζονται σε μεγαλύτερη ηλικία και συνιστούν την όψιμη έναρξη διπολική διαταραχή.<sup>7</sup> Αν και περισσότερες μελέτες θεωρούν ως διαχωριστικό όριο την ηλικία των 50 ετών, το όριο που έχει χρησιμοποιηθεί από τους διάφορους ερευνητές ποικίλλει και κυμαίνεται από τα 30<sup>8</sup> μέχρι τα 65 έτη.<sup>9</sup>

Λαμβάνοντας υπόψη τη διάκριση της πρώιμης από την όψιμη έναρξης διπολική διαταραχή των ηλικιωμένων, το παρόν άρθρο, αφού πρώτα αναφερθεί στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της, θα επιχειρήσει μια συστηματική διερεύνηση της σχέσης της με την άνοια ξεκινώντας από τις πιθανές θεωρίες ερμηνείας αυτής της σχέσης.<sup>4-7,10,11</sup> Στη συνέχεια θα επιχειρήσει τη συγκριτική μελέτη της κλινικής εικόνας, της νευροβιολογίας και της θεραπευτικής αντιμετώπισης των δύο διαταραχών. Τέλος, θα ανα-

φερθεί σε πρόσφατες μελέτες που αφορούν στην πιθανή προληπτική αξία του λιθίου στην άνοια.<sup>12</sup>

Σκοπός του άρθρου είναι η κριτική μελέτη της σχέσης άνοιας-διπολικής διαταραχής στους ηλικιωμένους και η εξαγωγή κλινικά χρήσιμων συμπερασμάτων για την κατάλληλη φαρμακευτική αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα τόσο άνοιας όσο και διπολικής διαταραχής. Για πρακτικούς λόγους θα περιοριστούμε στην άνοια τύπου Alzheimer, τη συχνότερη μορφή άνοιας, για την οποία υπάρχουν τα περισσότερα ερευνητικά στοιχεία, και δεν θα αναφερθούμε στη σχέση της διπολικής διαταραχής με άλλες άνοιες.

## Διπολική διαταραχή στους ηλικιωμένους: επιδημιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά

Σε αντίθεση με την άνοια, της οποίας ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου είναι η αυξημένη ηλικία, επιδημιολογικά στοιχεία αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της διπολικής διαταραχής μειώνεται με την ηλικία του ανθρώπου. Ενώ στους νεαρούς ενήλικες είναι της τάξης του 1%, στα άτομα άνω των 65 αναφέρεται πολύ χαμηλότερος, έως και υποδεκακαπλάσιος.<sup>13-15</sup> Το ίδιο συμβαίνει και με την επίπτωσή της, καθώς μόνο το 6-8% των νέων περιστατικών διπολικής διαταραχής είναι άτομα άνω των 60 ετών.<sup>9,16</sup>

Οι ηλικιωμένοι διπολικοί ασθενείς διαφέρουν σημαντικά από τους νεότερους. Η κλινική τους εικόνα μοιάζει περισσότερο μ' εκείνη των μικτών επεισοδίων.<sup>17</sup> χαρακτηρίζεται από λιγότερη κατάχρηση ουσιών<sup>18</sup> και μικρότερη συννοσηρότητα με δυσθυμία και διαταραχή πανικού.<sup>19</sup> Με βάση μια προοπτική μελέτη που συνέκρινε ηλικιωμένους με νεότερους ασθενείς, οι ηλικιωμένοι είχαν μεγαλύτερο λανθάνοντα χρόνο μεταξύ ενός καταθλιπτικού κι ενός μανιακού επεισοδίου.<sup>20</sup>

Μια πρόσφατη ανασκόπηση έδειξε ότι η διπολική διαταραχή στους ηλικιωμένους εμφανίζει ετερογένεια και πολύπλοκη αιτιοπαθογένεια.<sup>21</sup> Σχετικά με τη διάκριση της πρώιμης-όψιμης έναρξης διπολικής διαταραχής των ηλικιωμένων, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι οι δύο αυτές ομάδες διαφοροποιούνται σημαντικά σε πολλούς παράγοντες. Ειδικότερα, η διπολική διαταραχή όψιμης εμφάνισης παρατηρείται συχνότερα στις γυναίκες<sup>9,17,22-24</sup> και χαρακτηρίζεται από περισσότερα συναισθηματικά επεισόδια ανά έτος.<sup>25</sup> Οι ασθενείς όψιμης έναρξης φαίνεται όμως να έχουν ηπιότερη νόσο ως

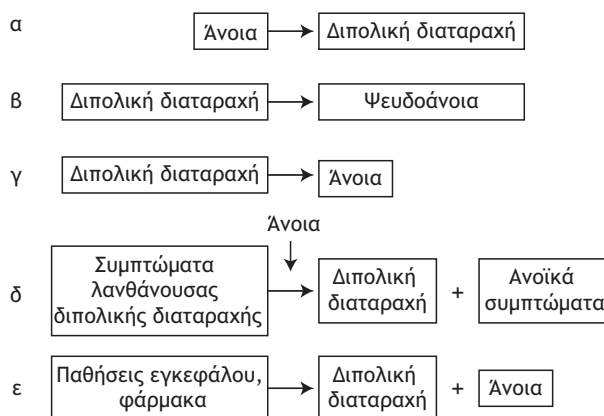
προς τη σοβαρότητα της μανίας και να εμφανίζουν κυρίως ευερέθιστο παρά ευφορικό συναίσθημα.<sup>26</sup> Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη (EMBLEM) που συνέκρινε την κλινική πορεία των ηλικιωμένων διπολικών ασθενών με όψιμη ή όχι έναρξη μετά από ένα μανιακό ή μικτό επεισόδιο, αναφέρθηκε ότι οι ασθενείς όψιμης έναρξης εμφάνισαν νωρίτερα ύφεση της νόσου τους και έλαβαν νωρίτερα εξιτήριο από το νοσοκομείο,<sup>27</sup> υποδηλώνοντας μια καλύτερη κλινική πορεία. Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα στην όψιμη έναρξης διπολική διαταραχή τύπου II είναι περισσότερο τυπικά παρά άτυπα.<sup>22</sup> Μια μελέτη που χρησιμοποίησε ως κατώφλι τα 40 έτη έδειξε ότι, αργότερα στη ζωή τους, οι ασθενείς με διπολική διαταραχή πρώιμης έναρξης έχουν την τάση να εμφανίζουν γνωστικές δυσχέρειες.<sup>28</sup> Σύμφωνα όμως με μια άλλη προγενέστερη μελέτη, η όψιμη έναρξη της νόσου συνδέεται με ακόμη μεγαλύτερα γνωστικά ελλείμματα.<sup>29</sup> Επίσης φαίνεται ότι οι ασθενείς όψιμης έναρξης αναφέρουν σπανιότερα οικογενειακό ιστορικό διπολικής διαταραχής,<sup>17</sup> έχουν καλύτερη προνοσηρή λειτουργικότητα,<sup>9</sup> λιγότερο σοβαρή ψυχοπαθολογία, αλλά εμφανίζουν συχνότερα ιατρική συννοσηρότητα.<sup>17,30-32</sup> Μάλιστα υπάρχουν ενδείξεις ότι η διπολική διαταραχή όψιμης έναρξης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ιατρικών προβλημάτων.<sup>33</sup> Αν και οι παραπάνω διαφορές θα μπορούσαν να οφείλονται στην αυξημένη ηλικία, οι Almeida et al τις αποδίδουν αποκλειστικά στην επίδραση της μεγαλύτερης διάρκειας νόσου.<sup>9</sup>

### Σχέση άνοιας-διπολικής διαταραχής στους ηλικιωμένους: Πιθανές θεωρίες

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες για τη σχέση άνοιας-διπολικής διαταραχής στο όριο της τρίτης ηλικίας (σχήμα 1). Μία πρώτη είναι ότι τα «διπολικού τύπου» συμπτώματα που συνυπάρχουν με την άνοια είναι δευτερογενή.

Σύμφωνα με μια δεύτερη θεωρία υπάρχουν ηλικιωμένοι διπολικοί ασθενείς με δευτερογενή κι αναστρέψιμα γνωστικά συμπτώματα που προσομοιάζουν με άνοια. Οι ασθενείς παρουσιάζουν τη λεγόμενη «ψευδοάνοια» που μπορεί να υφεί με τη βελτιστοποίηση της θεραπείας.<sup>3</sup>

Εναλλακτικά, η διπολική διαταραχή θα μπορούσε να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων άνοιας. Προτείνεται ότι η γνωστική δυσλειτουργία στην πορεία της διπολικής διαταραχής είναι



**Σχήμα 1.** Σχέση άνοιας-διπολικής διαταραχής στους ηλικιωμένους. Στο σχήμα απεικονίζεται η σχέση άνοιας-διπολικής διαταραχής στους ηλικιωμένους. (α) Η άνοια αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων διπολικής διαταραχής, (β) η διπολική διαταραχή αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ανοϊκών συμπτωμάτων «ψευδοάνοια» που υφίενται με τη θεραπεία των διπολικών συμπτωμάτων, (γ) η διπολική διαταραχή αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων άνοιας, (δ) σε άτομα με λανθάνοντα συμπτώματα διπολικής διαταραχής η εμφάνιση της άνοιας προκαλεί ταυτόχρονα ανοϊκά συμπτώματα και κλινικά έκδηλα συμπτώματα διπολικής διαταραχής, και (ε) υπό την επίδραση φαρμάκων ή κάποιας ιατρικής διαταραχής που προσβάλλει τον εγκέφαλο, εμφανίζονται ανοϊκά και «διπολικού τύπου» συμπτώματα.

αποτέλεσμα «νευροτοξικής» επίδρασης συσσωρευμένων συναισθηματικών επεισοδίων.<sup>10,11</sup> Με βάση πρόσφατες μελέτες, οι διπολικοί ασθενείς φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης ή άνοιας.<sup>4,5,34</sup> Η συσχέτιση διπολικής διαταραχής-άνοιας συμπληρώνει τα ευρήματα που τεκμηριώνουν την ανάλογη σχέση της μονοπολικής κατάθλιψης με την άνοια.<sup>35-37</sup>

Μία τέταρτη θεωρία αναφέρει ότι η άνοια θα μπορούσε να αποκαλύψει λανθάνουσα διπολική διαταραχή που πλέον εκφράζεται έκδηλα με καταθλιπτικά συμπτώματα, επιθετικότητα ή διέγερση, ενώ συνυπάρχουν και ανοϊκά συμπτώματα.<sup>3</sup>

Τέλος οργανικές καταστάσεις που προσβάλλουν τον εγκέφαλο, όπως επιληψία, όγκοι, λοιμώξεις, φάρμακα ή τραύματα, ίσως να προκαλούν ταυτόχρονα τα συμπτώματα της άνοιας και της διπολικής διαταραχής.

## Σχέση άνοιας-διπολικής διαταραχής στους ηλικιωμένους: Ομοιότητες και διαφορές

### Μοιάζουν οι κλινικές εικόνες της άνοιας και της διπολικής διαταραχής στους ηλικιωμένους;

Αν και εξ ορισμού στην άνοια κυριαρχεί η γνωστική έκπτωση ενώ στη διπολική διαταραχή επικρατεί η διαταραχή στη διάθεση, οι δύο νόσοι εμφανίζουν πολλές ομοιότητες ως προς την κλινική τους εικόνα (πίνακας 1). Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα της άνοιας (BPSD) περιλαμβάνουν ψυχωτικά συμπτώματα και συμπτώματα που αφορούν στην ψυχοκινητικότητα, όπως διέγερση, επιθετικότητα και κινητική υπερδραστηριότητα, άρση των αναστολών και ευερεθιστότητα. Παρόμοια με τη διπολική διαταραχή στην άνοια εμφανίζονται και συναισθηματικά συμπτώματα ενδεικτικά μανίας (ευμεταβλητότητα, ευφορία, δυσφορία) ή κατάθλιψης.<sup>38-40</sup> Η κατάθλιψη είναι το πιο συχνό συμπεριφορικό σύμπτωμα στην άνοια τύπου Alzheimer.<sup>41</sup> Επίσης, τόσο η διπολική διαταραχή, όσο και η άνοια εμφανίζουν γνωστικά συμπτώματα, αν και στην άνοια αυτά προεξάρχουν στην κλινική εικόνα. Στη διπολική δια-

αταραχή, τα γνωστικά ελλείμματα είναι σημαντικά και επιμένουν ανεξαρτήτως φάσης. Σύμφωνα με μια πρόσφατη προοπτική μελέτη, οι ηλικιωμένοι διπολικοί ασθενείς είχαν χειρότερη γνωστική επίδοση από συνομήλικους μάρτυρες, αλλά δεν εμφάνισαν μεγαλύτερη γνωστική έκπτωση όταν παρακολουθήθηκαν για δύο έτη.<sup>42</sup> Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι ηλικιωμένοι διπολικοί ασθενείς όψιμης έναρξης εμφανίζουν σημαντικότερα γνωστικά ελλείμματα συγκριτικά με εκείνους που είχαν πρωιμότερη έναρξη.<sup>29</sup> Σε σχέση όμως με την άνοια, τα γνωστικά τους ελλείμματα έχουν λιγότερο γενικευμένο χαρακτήρα.<sup>43</sup> Εάν στα παραπάνω συμπτώματα προστεθεί και η απρόσφορη σεξουαλική συμπεριφορά, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η επικάλυψη της κλινικής εικόνας της διπολικής διαταραχής και της άνοιας δεν είναι διόλου αμελητέα.<sup>44</sup>

### Σχετίζονται τα νευροβιολογικά ευρήματα της άνοιας και της διπολικής διαταραχής στους ηλικιωμένους;

Η νευροβιολογία της άνοιας και της διπολικής διαταραχής έχουν εκτενώς μελετηθεί με τη βοήθεια τεχνικών νευροχημείας και νευροαπεικόνισης. Παρ' όλα

**Πίνακας 1.** Σχέση διπολικής διαταραχής ηλικιωμένων και άνοιας.

	Διπολική διαταραχή ηλικιωμένων	Άνοια
<b>Κλινική εικόνα:</b>		
Ψυχωτικά συμπτώματα	+	+
Ψυχοκινητική ανησυχία-διέγερση	+	+
<b>Συναισθηματικά συμπτώματα</b>		
Μανιακού τύπου	+	+
Καταθλιπτικού τύπου	+	+
<b>Γνωστικά συμπτώματα</b>		
Εντοπισμένα γνωστικά ελλείμματα	+	-
Διάχυτα γνωστικά ελλείμματα	-	+
<b>Νευροαπεικόνιση:</b>		
<b>Δομική νευροαπεικόνιση</b>		
Εστίες αυξημένης έντασης στη λευκή ουσία	+	+
Γενικευμένη μείωση της ανισοτροπίας της λευκής ουσίας	-	+
Αύξηση μεγέθους πλαγίων κοιλιών	+	+
Γενικευμένη εγκεφαλική ατροφία	-	+
Μείωση όγκου ιπποκάμπου	+/-	+
<b>Λειτουργική νευροαπεικόνιση</b>		
Δραστηριότητα «κοιλιακού» δικτύου	↑	↓
Δραστηριότητα «ραχιαίου» δικτύου	↓	↑

Σημείωση: ↑: αύξηση δραστηριότητας, ↓: μείωση δραστηριότητας; ↓ και +/-:αντιθετικά ευρήματα

αυτά δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ειδικά σχεδιασμένες για ηλικιωμένους ασθενείς με διπολική διαταραχή στο επίπεδο των νευροδιαβιβαστών, ενώ υπάρχει ένας περιορισμένος αριθμός μελετών απεικόνισης του εγκεφάλου ασθενών με διπολική διαταραχή (πίνακας 1).

#### *Δομική νευροαπεικόνιση εγκεφάλου*

Τα υπάρχοντα νευροαπεικονιστικά δεδομένα ηλικιωμένων διπολικών ασθενών περιλαμβάνουν κυρίως ογκομετρικές μελέτες και μελέτες απεικόνισης εστιών αυξημένης έντασης και μικροδομής της λευκής ουσίας με MRI. Πρόσφατα συγκρίθηκε ο όγκος της φαιάς ουσίας, της λευκής ουσίας και ο συνολικός εγκεφαλικός όγκος σε 71 ηλικιωμένους διπολικούς ασθενείς και 82 υγιείς μάρτυρες, και δεν βρέθηκαν διαφορές.<sup>45</sup> Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και από μια ακόμη πιο πρόσφατη μελέτη.<sup>46</sup> Επομένως, η διπολική διαταραχή των ηλικιωμένων διαφέρει από την άνοια στην οποία παρατηρείται γενικευμένη ατροφία με επικρατούσα την ατροφία, του μέσου κροταφικού λοβού, και στην οποία χαρακτηριστικό στοιχείο είναι η περαιτέρω εξέλιξη της ατροφίας.<sup>47</sup> Πιο πρόσφατα δεδομένα που μέτρησαν το μέγεθος των πλαγίων κοιλιών έδειξαν ότι σε ηλικιωμένους με διπολική διαταραχή υπάρχει αύξηση σε σχέση με ηλικιωμένους μάρτυρες<sup>48</sup> χωρίς όμως να προκύπτουν διαφορές ανάμεσα σε εκείνους που είχαν όψιμη ή όχι έναρξη.<sup>20</sup> Από την άλλη πλευρά, ο όγκος των πλαγίων κοιλιών είναι σταθερά αυξημένος στην άνοια και μάλιστα έχει προταθεί ως μέτρο εξέλιξης της νόσου.<sup>49</sup> Πρέπει να σημειωθεί ότι, σε αντίθεση με την άνοια,<sup>47</sup> τα ευρήματα σχετικά με τη μείωση του όγκου του ιπποκάμπου στη διπολική διαταραχή των ηλικιωμένων είναι αντικρουόμενα.<sup>46,50</sup> Παρόμοια με όσους πάσχουν από άνοια, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με διπολική διαταραχή εμφανίζουν εστίες αυξημένης έντασης στην MRI, ενώ η διπολική διαταραχή όψιμης έναρξης συνδέεται ακόμη συχνότερα με παρόμοιες εστίες.<sup>51</sup> Ειδικότερα βρέθηκε ότι οι ασθενείς με όψιμη έναρξη εμφανίζουν περισσότερες εστίες αυξημένης έντασης λευκής ουσίας βαθιά στον μετωπιαίο φλοιό, στον βρεγματικό φλοιό και στην ωχρά σφαίρα, από όσους είχαν πρωιμότερη έναρξη. Ως προς την προέλευση αυτών των εστιών, έχει προταθεί ότι στην άνοια αλλά και στη μονοπολική κατάθλιψη των ηλικιωμένων αυτές οφείλονται σε υποξια-ισχαιμία.<sup>52</sup> Αν και η αιτιολογία τους στη διπολική διαταραχή αναμένεται να είναι παρόμοια, δεν υπάρχουν ανάλογες μελέτες, ενώ δεν είναι γνωστή ούτε η χρονική εξέλιξή τους. Μια μελέ-

τη που χρησιμοποίησε την τεχνική της απεικόνισης διάχυσης τένσορα (DTI) ανέφερε ότι και η μικροδομή της λευκής ουσίας είναι διαταραγμένη στους ηλικιωμένους διπολικούς ασθενείς. Ειδικότερα οι ασθενείς εμφανίζουν μείωση της κλασματικής ανισοτροπίας που αντανakλά μικρότερου βαθμού οργάνωση της μικροδομής της λευκής ουσίας στο μεσολόβιο.<sup>53</sup> Στη νόσο Alzheimer έχουν επίσης βρεθεί διάχυτες ανωμαλίες στη λευκή ουσία του εγκεφάλου με τη χρήση της DTI (μείωση κλασματικής ανισοτροπίας).<sup>54</sup> Να σημειωθεί ότι η βλάβη της λευκής ουσίας έχει συνδεθεί με τον ρόλο αγγειακών παραγόντων, γεγονός που θα μπορούσε να έχει σημαντικές προεκτάσεις στην πρόληψη της διπολικής διαταραχής των ηλικιωμένων, αλλά και της άνοιας.

#### *Λειτουργική νευροαπεικόνιση εγκεφάλου*

Στην άνοια τύπου Alzheimer, η πλειοψηφία των μελετών fMRI που εστιάζουν στην ενεργοποίηση δομών του έσω κροταφικού φλοιού («κοιλιακό» δίκτυο) χρησιμοποιώντας δοκιμασίες επεισοδικής μνήμης έδειξαν μειωμένη δραστηριότητα στον ιππόκαμπο, στην παραϊπποκάμπεια έλικα, στον κοιλιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, στον τοξοειδή φλοιό, στην έσω επιφάνεια του βρεγματικού λοβού, ή στη γλωσσική έλικα κατά τη διάρκεια της κωδικοποίησης νέων πληροφοριών.<sup>55,56</sup> Παράλληλα άλλες μελέτες υποστηρίζουν την ύπαρξη αυξημένης νευρωνικής δραστηριότητας σε προμετωπιαίες περιοχές του «ραχιαίου» δικτύου κατά τη διάρκεια εκτέλεσης δοκιμασιών.<sup>57,58</sup> Μια πρόσφατη μελέτη απεικόνισης με PET σε κατάσταση ηρεμίας σε νορμοθυμικούς ασθενείς με διπολική διαταραχή ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών έδειξε το αντίθετο: ότι δηλαδή στους ηλικιωμένους διπολικούς ασθενείς υπάρχει αύξηση του μεταβολισμού στο μεταιχμιακό σύστημα και μείωση στον ραχιαίο-πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό.<sup>59</sup>

Τέλος, δεν υπάρχουν μελέτες απεικόνισης του αμυλοειδούς με τη χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) στη διπολική διαταραχή των ηλικιωμένων, μέθοδος που ήδη εφαρμόζεται και θεωρείται ελπιδοφόρα μέθοδος για τη νόσο Alzheimer.<sup>60,61</sup>

#### **Υπάρχουν ομοιότητες στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής στους ηλικιωμένους και της άνοιας;**

Τόσο στην άνοια όσο και στη διπολική διαταραχή έχουν δοκιμαστεί οι αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης (ACHEIs), η μεμαντίνη, αντισπασμικά φάρ-

μακα, το λίθιο, αντιψυχωτικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα.

### **Φαρμακοθεραπεία διπολικής διαταραχής ηλικιωμένων**

Αν και υπάρχει πλούτος μελετών ως προς την αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής σε νεότερα άτομα,<sup>62,63</sup> δυστυχώς τα δεδομένα για την ειδικότερη αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής των ηλικιωμένων είναι ανεπαρκή.

Οι κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής στους ηλικιωμένους είναι συνολικά λίγες, ενώ δεν έχει δημοσιευθεί καμία τυχαιοποιημένη μελέτη φαρμακοθεραπείας ειδικά σχεδιασμένη για ηλικιωμένους διπολικούς ασθενείς.<sup>64,65</sup> Οι οδηγίες λοιπόν των ειδικών βασίζονται σε τυχαιοποιημένες μελέτες που αφορούν σε νεότερους ενήλικες ή σε νατουραλιστικές μελέτες, αναφορές περίπτωσης και στην κλινική εμπειρία από ηλικιωμένα άτομα.<sup>66</sup> Πρέπει όμως να τονιστεί ότι οι ίδιες οδηγίες για τον συνολικό πληθυσμό των ενήλικων διπολικών δεν είναι άμεσα εφαρμόσιμες στους ηλικιωμένους, εξαιτίας ιδιαιτεροτήτων (π.χ. φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλλαγές που συνοδεύουν τη γήρανση, αυξημένος κίνδυνος φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων<sup>67</sup>).

Τα υπάρχοντα στοιχεία προτείνουν ότι η θεραπεία της οξείας μανίας των ηλικιωμένων θα πρέπει να ξεκινά με μονοθεραπεία και μετά να ακολουθούν οι δυνατοί συνδυασμοί φαρμάκων.<sup>68</sup> Ωστόσο δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί το κατά πόσο είναι ανεκτή η πολυφαρμακία.<sup>69</sup> Τα άτυπα αντιψυχωτικά φάρμακα αριπιπραζόλη και κουετιαπίνη φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά.<sup>70,71</sup> Η χρήση όμως αντιψυχωτικών φαρμάκων, άτυπων ή τυπικών, συνδέεται και με κινδύνους, όπως δείχνουν μελέτες χορήγησής τους στην άνοια. Τα τυπικά αντιψυχωτικά συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών προβλημάτων, εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και θνησιμότητας και γι' αυτό προτείνεται η αποφυγή τους<sup>72,73</sup> ενώ παρομοίως τα άτυπα αντιψυχωτικά έχουν και αυτά συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα.<sup>73,74</sup> Ο κίνδυνος όμως αυτός ίσως να είναι μικρότερος σε σχέση με τα τυπικά. Τέλος, σε περίπτωση αποτυχίας της μονοθεραπείας με αντιψυχωτικά, η προσθήκη ενός αντισπασμικού παράγοντα ή ακόμη και του λιθίου θα μπορούσε να αποδειχθεί χρήσιμη στην οξεία μανία.<sup>68</sup> Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία προτείνεται ότι το βαλπροϊκό και τα αντιψυχωτικά είναι φάρμακα

πρώτης εκλογής στη μανική φάση της διπολικής όψιμης έναρξης.<sup>7</sup> Αντίθετα, η καρβαμαζεπίνη θεωρείται φάρμακο δεύτερης εκλογής, λόγω της υψηλής πιθανότητας φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.<sup>68</sup> Μια πρόσφατη ανασκόπηση σε ηλικιωμένους διπολικούς ασθενείς δεν δίνει οριστική απάντηση στο εάν το λίθιο είναι αποτελεσματικό και ασφαλές.<sup>75</sup>

Για τη θεραπεία της οξείας διπολικής κατάθλιψης συνιστάται η μονοθεραπεία με έναν σταθεροποιητή της διάθεσης, όπως είναι η λαμοτριγίνη, η κουετιαπίνη ή ακόμη ο συνδυασμός ολανζαπίνης-φλουοξετίνης.<sup>76</sup> Σε μια ανοικτή πολυκεντρική μελέτη που χρησιμοποίησε εισιταλοπράμη, φάνηκε ότι η μεγαλύτερη ηλικία, τα πιο σοβαρά συμπτώματα και η υποτροπή των επεισοδίων σχετίστηκαν με χειρότερη απάντηση στη φαρμακοθεραπεία.<sup>77</sup> Η μονοθεραπεία όμως με αντικαταθλιπτικά δεν συνιστάται, αφού ο κίνδυνος επαγωγής μανίας είναι σημαντικός ιδίως με τη χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών.<sup>76,78,79</sup>

Ως προς τη θεραπεία συντήρησης, προτείνεται η διατήρηση του φαρμάκου το οποίο αποδείχθηκε αποτελεσματικό στον χειρισμό των οξέων επεισοδίων.<sup>76</sup> Υπάρχουν ευρήματα που υποστηρίζουν ότι τα αντισπασμικά φάρμακα μπορεί να είναι περισσότερο ωφέλιμα και καλύτερα ανεκτά ως σταθεροποιητές της διάθεσης από το λίθιο, το οποίο ίσως πρέπει να βρίσκεται σε χαμηλότερα επίπεδα στον ορό (0,4–0,7 μEq/L). Όσον αφορά στο βαλπροϊκό, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά του ως θεραπείας συντήρησης στους ηλικιωμένους διπολικούς ασθενείς.

Ως προς την φαρμακευτική αντιμετώπιση της γνωστικής δυσλειτουργίας ηλικιωμένων διπολικών ασθενών, τα δεδομένα είναι ακόμη λιγότερα. Να σημειωθεί ότι υπάρχουν ενδείξεις πως τα αντιψυχωτικά και τα αντικαταθλιπτικά επιδεινώνουν τη γνωστική επίδοση των διπολικών ασθενών.<sup>80,81</sup> Μικρές πιλοτικές μελέτες και μια αναφορά περίπτωσης προτείνουν ότι οι AChEIs και η μεμαντίνη ενισχύουν τη γνωστική λειτουργία διπολικών ασθενών.<sup>82–86</sup> Η donepezil όμως απέτυχε σε μία μελέτη να βελτιώσει τη γνωστική λειτουργία ή τη λειτουργικότητα μετά από 12 εβδομάδες.<sup>87</sup>

Μολονότι η χρήση τους δεν συνιστάται, οι AChEIs έχουν δοκιμαστεί στη διπολική διαταραχή, πέραν από τη γνωστική ενίσχυση, και για την αντιμετώπιση ανθεκτικών συμπτωμάτων. Μια ανοικτή πιλοτική έρευνα έδειξε ότι η donepezil μειώνει τα ανθεκτικά συμπτώματα,<sup>88</sup> αυτό όμως δεν επιβεβαιώθηκε από

μια διπλή-τυφλή μελέτη.<sup>89</sup> Δύο αναφορές περίπτωσης δείχνουν θετικά αποτελέσματα για τη μεμαντίνη σε φαρμακοανθεκτική διπολική διαταραχή.<sup>90,91</sup> Από την άλλη πλευρά οι ACHEIs έχουν συνδεθεί με επαγωγή μανίας.<sup>92-94</sup> Επομένως, προς το παρόν δεν υπάρχει ικανή τεκμηρίωση για τη χρήση των ACHEIs και της μεμαντίνης.

Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακοθεραπείας των ηλικιωμένων με διπολική διαταραχή, υπάρχουν σημαντικά ευρήματα και συστάσεις. Αναφέρεται, οι ηλικιωμένοι ασθενείς βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο τοξικότητας από λίθιο.<sup>75</sup> Μια αναδρομική μελέτη εξέτασε τις αιματολογικές παρενέργειες του βαλπροϊκού και τις βρήκε να σχετίζονται με την αυξημένη ηλικία και το γυναικείο φύλο.<sup>95</sup> Σε μια άλλη προοπτική μελέτη φάνηκε αύξηση της πιθανότητας οστικού κατάγματος με τη χρήση αντισπασμικών φαρμάκων σε ηλικιωμένους.<sup>96</sup> Τα τρικυκλικά φαίνεται να συνδέονται και με αυξημένο κίνδυνο γενικότερων παρενεργειών, κι έτσι προτείνεται η αποφυγή τους.<sup>97,98</sup> Πρόσφατα όμως δημοσιεύθηκε μια μελέτη παρατήρησης η οποία αμφισβήτησε τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τα τρικυκλικά.<sup>99</sup> Δύο άλλα σημαντικά ζητήματα που προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες είναι η γνωστική δυσλειτουργία και το μεταβολικό σύνδρομο που θα μπορούσαν να επαχθούν από φαρμακευτικούς παράγοντες.<sup>80,81,100,101</sup> Τέλος, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση αντιψυχωτικών στους ηλικιωμένους με διπολική διαταραχή ασθενείς, υπό το πρίσμα των ευρημάτων που τα συνδέουν με αυξημένη θνησιμότητα στην άνοια.<sup>73,74</sup>

### Φαρμακοθεραπεία άνοιας

Μια πρόσφατη ανασκόπηση της φαρμακοθεραπείας στην άνοια τύπου Alzheimer<sup>102</sup> συνόψισε τις κλινικές οδηγίες διαφόρων ιατρικών εταιρειών.<sup>103-106</sup> Οι οδηγίες αυτές συμφωνούν στο ότι οι ACHEIs και η μεμαντίνη είναι οι μόνες τεκμηριωμένες επιλογές απέναντι στα γνωστικά συμπτώματα της άνοιας τύπου Alzheimer. Σχετικά με τα BPSD φαίνεται ότι τόσο οι ACHEIs όσο και οι μεμαντίνη έχουν θετικό αποτέλεσμα.<sup>107-109</sup> Σε πολύ έντονα όμως συμπτώματα χρειάζεται να προστεθούν και άλλοι ψυχοτρόποι παράγοντες, όπως οι ειδικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Η χρήση τους ωστόσο δεν υποστηρίζεται από πρόσφατες μεγάλες ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες.<sup>110-113</sup> Η χρήση των

αντιψυχωτικών στη θεραπεία των BPSD είναι επίσης αμφιλεγόμενη, λόγω της αύξησης των κινδύνων θνησιμότητας, κατάγματος ισχίου, πνευμονίας και γνωστικής επιδείνωσης.<sup>73,74,114,115</sup> Εφόσον με βάση μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τα αντιψυχωτικά φαίνεται να ωφελούν έστω και σε μικρό βαθμό,<sup>116</sup> το εύλογο ερώτημα που προκύπτει είναι πώς πρέπει να χρησιμοποιούνται. Η μακροχρόνια χρήση τους σε ασθενείς με νόσο Alzheimer δεν συνιστάται, παρά σε κλινικές περιστάσεις,<sup>108</sup> και αντίθετα προτείνεται η λύση της χορήγησής τους για μικρό χρονικό διάστημα. Πρόσφατα αποτελέσματα υποστηρίζουν αυτή τη λύση αποκαλύπτοντας ότι η διακοπή των αντιψυχωτικών στην άνοια δεν οδηγεί στην αύξηση των BPSD.<sup>117</sup>

Μια εναλλακτική επιλογή για την αντιμετώπιση της διέγερσης και της ψύχωσης στην άνοια θα μπορούσε να είναι η χρήση των SSRIs,<sup>118</sup> ενώ στην προσπάθεια αντιμετώπισης των BPSD έχουν επίσης δοκιμαστεί και αντισπασμικά φάρμακα, χωρίς όμως επαρκή τεκμηρίωση.<sup>119</sup> Από τα τελευταία, το βαλπροϊκό φαίνεται να οδηγεί σε μέτριες βελτιώσεις στη διέγερση και σε άλλες διαταραχές συμπεριφοράς σύμφωνα με ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες,<sup>120-123</sup> αλλά έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας.<sup>73</sup> Η καρβαμαζεπίνη ήταν αποτελεσματική σε επιθετικούς και διεγερτικούς ασθενείς με νόσο Alzheimer, και έδειξε γενικά καλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ανάλογες μελέτες.<sup>124-126</sup> Υπάρχουν ακόμη θετικές αναφορές για τη λαμοτριγίνη και την γκαμπαπεντίνη.<sup>127-129</sup> Αναμφίβολα όμως χρειάζονται περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες.<sup>119</sup> Συνδυάζοντας τα υπάρχοντα δεδομένα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέφερε ότι η χρήση των σταθεροποιητών της διάθεσης στη νόσο Alzheimer όχι μόνο δεν είναι αποτελεσματική, αλλά μπορεί να είναι κι επιζήμια.<sup>130</sup>

Συμπερασματικά, οι ACHEIs και η μεμαντίνη συνίστανται στη θεραπεία των γνωστικών συμπτωμάτων και των BPSD της άνοιας, αλλά η χρήση τους στη διπολική διαταραχή των ηλικιωμένων δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί (πίνακας 2). Οι σταθεροποιητές της διάθεσης, τα αντιψυχωτικά και ο συνδυασμός αντικαταθλιπτικών-σταθεροποιητών της διάθεσης φαίνεται να είναι, υπό προϋποθέσεις, αποτελεσματικοί και ασφαλείς τρόποι αντιμετώπισης της διπολικής διαταραχής των ηλικιωμένων. Η χρήση τους όμως στην άνοια είναι αμφιλεγόμενη, κυρίως λόγω της συσχέτισής τους με ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Πίνακας 2.** Θεραπευτική αντιμετώπιση άνοιας και διπολικής διαταραχής στους ηλικιωμένους.

	Διπολική διαταραχή		Άνοια	
	Συνολικά συμπτώματα	Γνωστικά συμπτώματα	Συνολικά συμπτώματα	Γνωστικά συμπτώματα
Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης	-	?	+	+
Μεμαντίνη	?	?	+	+
Αντισπασμικά φάρμακα	+	-	±	?
Λίθιο	±	±	?	?
Αντιψυχωτικά	+	?	+	-
Αντικαταθλιπτικά	±	?	±	?

+ : θετικά ευρήματα, - : αρνητικά ευρήματα, ± : αντιθετικά ευρήματα, ? άγνωστη δράση

### Το λίθιο στην άνοια

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι ασθενείς με διπολική διαταραχή έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. Το τελευταίο διάστημα υπάρχει έντονο ενδιαφέρον σχετικά με την επίδραση του λιθίου στον κίνδυνο αυτόν.<sup>12,131-133</sup> Οι Nunes et al συνέκριναν τον επιπολασμό της νόσου Alzheimer σε διπολικούς ασθενείς που ήταν σε χρόνια θεραπεία με λίθιο και σε άλλους που δεν ελάμβαναν λίθιο, και βρήκαν μειωμένο επιπολασμό σε όσους ελάμβαναν λίθιο.<sup>133</sup> Μια ιδιαίτερα σημαντική μελέτη επίσης υποστηρίζει τη θετική επίδραση του λιθίου στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης άνοιας.<sup>131</sup> Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκαν ασθενείς που έλαβαν λίθιο έστω μία φορά με άτομα του γενικού πληθυσμού που δεν είχαν λάβει λίθιο, σε μία περίοδο παρακολούθησης 10 ετών. Βρέθηκε ότι όσοι είχαν λάβει λίθιο τουλάχιστον μια φορά εμφάνισαν αυξημένη πιθανότητα άνοιας σε σχέση με όσους δεν είχαν λάβει, εύρημα που θεωρήθηκε ότι επιβεβαιώνει τη σχέση της διπολικής διαταραχής με την άνοια. Η συνέχιση όμως της θεραπείας με λίθιο μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης νόσου Alzheimer στα επίπεδα του γενικού πληθυσμού. Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι η σχέση του λιθίου με την άνοια διέφερε από τους υπόλοιπους σταθεροποιητές της διάθεσης. Τα παραπάνω αποτελέσματα συμπληρώνονται από εκείνα άλλων μελετών που υποστηρίζουν τις νευροτροφικές ιδιότητες και την ενισχυτική δράση του λιθίου στη γνωστική απόδοση πειραματοζώων, αλλά και την πιθανή ευεργετική του δράση σε συνθήκες πρόκλησης των γνωστικών συστημάτων.<sup>134-138</sup>

Παρά την πιθανή αξία του λιθίου στην πρόληψη της άνοιας, κλινικές μελέτες δεν επιβεβαιώνουν, προς το παρόν, τη θετική του δράση στα γνωστικά συμπτώματα μιας κλινικά εκδηλωμένης άνοιας. Σε μια ανοικτή με-

λέτη δεν βρέθηκαν γνωστικά οφέλη από τη χορήγηση του επί έναν χρόνο σε ασθενείς με νόσο Alzheimer,<sup>139</sup> εύρημα που επαληθεύτηκε κι από μια ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 10 εβδομάδων.<sup>140</sup> Σε μια πρόσφατη ωστόσο τυχαίοποιημένη μελέτη που εξέτασε τη δράση του λιθίου στην επιδείνωση των γνωστικών ελλειμμάτων ασθενών με ήπια γνωστική έκπτωση, η ομάδα του λιθίου είχε καλύτερη γνωστική απόδοση και εμφάνισε μείωση στις συγκεντρώσεις της φωσφορυλιωμένης ταυ πρωτεΐνης σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μετά από 12 μήνες.<sup>141</sup>

### Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές

Παρά τις αυτονόητες και τεκμηριωμένες διαφορές της άνοιας και της διπολικής διαταραχής στους ηλικιωμένους, οι δύο διαταραχές παρουσιάζουν πολλά κοινά στοιχεία στην κλινική εικόνα, στη νευροβιολογία και στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Δυστυχώς δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν απευθείας τις δύο αυτές οντότητες στο μεταίχμιο της τρίτης ηλικίας. Μελλοντικές έρευνες που θα συμπεριλαμβάναν ηλικιωμένους διπολικούς ασθενείς και ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer ή άλλου είδους άνοιας, θα μπορούσαν να καλύψουν αυτό το κενό. Οι πιθανοί μηχανισμοί σύνδεσης των διπολικών με τα ανοϊκά συμπτώματα μένουν επίσης να ξεκαθαριστούν από μελλοντικές προοπτικές μελέτες. Η ενδεχόμενη ύπαρξη υπότυπων διπολικής διαταραχής ανάλογα με το επίπεδο της γνωστικής έκπτωσης και η συσχέτισή τους με τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας παραμένει επίσης να ερευνηθεί. Τέλος, μελλοντικές έρευνες θα μπορούσαν να εξετάσουν τον προστατευτικό ρόλο του λιθίου και άλλων πιθανών γνωστικών ενισχυτών ή στρατηγικών αγγειακής πρόληψης στη διπολική διαταραχή και στην άνοια.



# Dementia and bipolar disorder on the borderline of old age

D. Kontis,<sup>1,2</sup> I. Theochari,<sup>1</sup> E. Tsalta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unit for the Study of Cognition in Psychosis, Psychiatric Hospital of Attica, Athens

<sup>2</sup>Experimental Psychology Laboratory, 1st Clinic of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, "Eginition" Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2013, 24:132–144

Dementia and bipolar disorder have been traditionally considered two separate clinical entities. However, recent preclinical and clinical data in elderly people suggest that they are in fact related. Several theories have been put forward to interpret their relationship which could be summed up as follows: (1) Dementia could increase the risk for the emergence of bipolar symptoms, or (2) conversely, bipolar disorder might be associated with heightened risk for developing pseudodementia or dementia. (3) Alternatively, dementia, other brain diseases or drugs affecting brain function could lead to the combination of symptoms of dementia and bipolar disorder in elderly individuals. The two disorders demonstrate similarities with respect to their clinical expression (agitation, psychotic, mood and cognitive symptoms) and structural brain neuroimaging (enlarged lateral ventricles and white matter hyperintensities using magnetic resonance imaging-MRI). Despite the above similarities, the two disorders also have important differences. As expected, cognitive symptoms prevail in dementia and mood symptoms in bipolar disorder. In dementia but not in bipolar disorder there is evidence that brain structural abnormalities are diffuse and hippocampal volumes are smaller. Dementia and bipolar disorder present different abnormalities in functional brain neuroimaging. The pattern of "ventral" hyperactivity and "dorsal" hypoactivity in brain emotional circuits at rest is revealed in bipolar disorder but not dementia. With respect to their treatment, acetylcholinesterase inhibitors and memantine are indicated against cognitive symptoms in dementia and also improve behavioural and psychological symptoms appearing during the course of dementia. Lithium, anticonvulsants, antipsychotics and antidepressants are effective in the management of the acute episodes of bipolar disorder of younger adults, but there are not yet evidence-based data in elderly bipolar patients. It is likely that the efficacy of anticonvulsants and antipsychotics is superior during acute bipolar episodes in elderly individuals, although both drug categories have been associated with important adverse effects. Current data suggest that the best option during the maintenance phase of the elderly bipolar disorder is the continuation of agents which have been shown effective in the management of acute episodes. The appropriate treatment of cognitive symptoms in elderly bipolar patients has not been thoroughly investigated. In addition, the therapeutic value of psychotropics except cholinesterase inhibitors and memantine in dementia is still controversial, due to their association with side effects. Recent studies which have focused on the role of lithium in dementia could help clarify the relationship of dementia and elderly bipolar disorder. Although there are promising findings with respect to the value of lithium treatment in the prevention of dementia, the existing clinical studies do not support any beneficial effect of lithium administration on enhancing cognitive functioning of people with dementia. The specific role of lithium in dementia and the preventive value of interventions against vascular risk factors in both disorders remain to be evaluated in future prospective studies.

**Key words:** Dementia, bipolar disorder, age, elderly, lithium

## Βιβλιογραφία

1. Chaves ML, Izquierdo I. Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment. *Acta Neurol Scand* 1992, 85:378–382
2. McLean S. Assessing dementia. Part I: Difficulties, definitions and differential diagnosis. *Aust N Z J Psychiatry* 1987, 21:142–174
3. Ng B, Camacho A, Lara DR, Brunstein MG, Pinto OC, Akiskal HS. A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: bipolar type VI? *J Affect Disord* 2008, 107:307–315
4. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients

- with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, 75:1662–1666
5. Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord* 2003, 73:261–269
  6. Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Enduring increased risk of developing depression and mania in patients with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 73:40–44
  7. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E. Late-onset Bipolar Illness: The Geriatric Bipolar Type VI. *CNS Neurosci Ther*, 2011
  8. Taylor M, Abrams R. Manic states. A genetic study of early and late onset affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1973, 28:656–658
  9. Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *Int Psychogeriatr* 2002, 14:311–322
  10. Masouy A, Chopard G, Vandel P, Magnin E, Rumbach L, Sechter D et al. Bipolar disorder and dementia: where is the link? *Psychogeriatrics* 2011, 11:60–67
  11. Menecier P, Rouaud O, Arezes C, Nasr D, Menecier-Ossia L, Charvet-Blanc A et al. (Bipolar disorders and dementia: fortuitous association or filiation? A case-report and review of the literature). *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2007, 5:23–34
  12. Young AH. More good news about the magic ion: lithium may prevent dementia. *Br J Psychiatry* 2011, 198:336–337
  13. Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML et al. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med* 1988, 18:141–153
  14. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003, 64:53–59
  15. Chen ST, Altshuler LL, Spar JE. Bipolar disorder in late life: a review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998 Spring, 11:29–35
  16. Sajatovic M, Blow FC, Ignacio RV, Kales HC. New-onset bipolar disorder in later life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005, 13:282–289
  17. Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disord* 2004, 6:343–367
  18. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001, 3:181–188
  19. Goldstein BI, Herrmann N, Shulman KI. Comorbidity in bipolar disorder among the elderly: results from an epidemiological community sample. *Am J Psychiatry* 2006, 163:319–321
  20. Broadhead J, Jacoby R. Mania in old age: A first prospective study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1990, 5:215–222
  21. Vasudev A, Thomas A. Bipolar disorder' in the elderly: what's in a name? *Maturitas* 2010, 66:231–235
  22. Benazzi F. Bipolar II depression in late life: prevalence and clinical features in 525 depressed outpatients. *J Affect Disord* 2001, 66:13–18
  23. Young RC. Bipolar mood disorders in the elderly. *Psychiatr Clin North Am* 1997, 20:121–136
  24. Meeks S. Bipolar disorder in the latter half of life: symptom presentation, global functioning and age of onset. *J Affect Disord* 1999, 52:161–167
  25. Zung S, Cordeiro Q, Lafer B, De Fatima Nascimento A, Vallada H. Bipolar disorder in the elderly: clinical and socio-demographic characteristics. *Sci Med* 2009, 19:162–169
  26. Sajatovic M. Aging-related issues in bipolar disorder: a health services perspective. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002, 15:128–133
  27. Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA. Bipolar disorder in the elderly, different effects of age and of age of onset. *J Affect Disord* 2009, 116:176–183
  28. Tsai SY, Lee HC, Chen CC, Huang YL. Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007, 9:868–875
  29. Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, Dekker J, Oostervink F, Naarding P et al. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009, 17:508–515
  30. Himmelhoch JM, Neil JF, May SJ, Fuchs CZ, Licata SM. Age, dementia, dyskinesias, and lithium response. *Am J Psychiatry* 1980, 137:941–945
  31. Shulman KI, Tohen M, Satlin A, Mallya G, Kalunian D. Mania compared with unipolar depression in old age. *Am J Psychiatry* 1992, 149:341–345
  32. Subramaniam H, Dennis MS, Byrne EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007, 22:733–737
  33. Tohen M, Shulman KI, Satlin A. First-episode mania in late life. *Am J Psychiatry* 1994, 151:130–132
  34. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, Mazumdar S, Hyams AV, Reynolds III CF et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009, 11:744–752
  35. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:530–538
  36. Brommelhoff JA, Gatz M, Johansson B, McArdle JJ, Fratiglioni L, Pedersen NL. Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychol Aging* 2009, 24:373–384
  37. Gualtieri CT, Johnson LG. Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, 32:962–967
  38. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008, 23:170–177
  39. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, Edland SD, Weiner MF, Fillenbaum G et al. The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1995, 152:1349–1357
  40. Hope T, Keene J, Fairburn CG, Jacoby R, McShane R. Natural history of behavioural changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Br J Psychiatry* 1999, 174:39–44
  41. Modrego PJ. Depression in Alzheimer's disease. Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Alzheimers Dis* 2010, 21:1077–1087
  42. Schouws SN, Stek ML, Comijs HC, Dols A, Beekman AT. Cognitive decline in elderly bipolar disorder patients: a follow-up study. *Bipolar Disord* 2012, 14:749–755
  43. Osuji JJ, Cullum CM. Cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005, 28:427–441
  44. Stubbs B. Displays of inappropriate sexual behaviour by patients with progressive cognitive impairment: the forgotten form of challenging behaviour? *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2011, 18: 602–607
  45. Sarnicola A, Kempton M, Germana C, Haldane M, Hadjulis M, Christodoulou T et al. No differential effect of age on brain matter volume and cognition in bipolar patients and healthy individuals. *Bipolar Disord* 2009, 11:316–322

46. Delaloye C, de Bilbao F, Moy G, Baudois S, Weber K, Campos L et al. Neuroanatomical and neuropsychological features of euthymic patients with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009, 17:1012–1021
47. Scheltens P. Imaging in Alzheimer's disease. *Dialog Clin Neurosci* 2009, 11:191–199
48. Young RC, Nambudiri DE, Jain H, de Asis JM, Alexopoulos GS. Brain computed tomography in geriatric manic disorder. *Biol Psychiatry* 1999, 45:1063–1065
49. Nestor SM, Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Accomazzi V, Wells JL et al. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain* 2008, 131:2443–2454
50. Wijeratne C, Sachdev S, Wen W, Piguet O, Lipnicki DM, Malhi GS et al. Hippocampal and amygdala volumes in an older bipolar disorder sample. *Int Psychogeriatr* 2013, 25:54–60
51. Tamashiro JH, Zung S, Zanetti MV, de Castro CC, Vallada H, Busatto GF et al. Increased rates of white matter hyperintensities in late-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008, 10:765–775
52. Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, Ballard C, Barber R, Kalara RN et al. Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59:785–792
53. Haller S, Xekardaki A, Delaloye C, Canuto A, Lovblad KO, Gold G et al. Combined analysis of grey matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in late-life bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2011, 36:391–401
54. Oishi K, Mielke MM, Albert M, Lyketsos CG, Mori S. DTI analyses and clinical applications in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011, 26(Suppl 3):287–296
55. Sperling R. The potential of functional MRI as a biomarker in early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011, 32(Suppl 1):37–43
56. Machulda MM, Ward HA, Borowski B, Gunter JL, Cha RH, O'Brien PC et al. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology* 2003, 61:500–566
57. Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003, 23:986–993
58. Wierenga CE, Stricker NH, McCauley A, Simmons A, Jak AJ, Chang YL et al. Altered brain response for semantic knowledge in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2011, 49:392–404
59. Brooks JO, 3rd, Hoblyn JC, Woodard SA, Rosen AC, Ketter TA. Corticolimbic metabolic dysregulation in euthymic older adults with bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2009, 43:497–502
60. Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011, 26:991–999
61. Herholz K, Ebmeier K. Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2011, 10:667–670
62. Connolly KR, Thase ME. The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011, 13
63. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011, 378:1306–1315
64. Diniz BS, Nunes PV, Machado-Vieira R, Forlenza OV. Current pharmacological approaches and perspectives in the treatment of geriatric mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2011, 24:473–477
65. Akiskal HS, Tohen M. *Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the Patient*. John Wiley & Sons, Chichester, West Sussex, 2011
66. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004, 65(Suppl 2):5–99, (Discussion 100–102), (Quiz 3–4)
67. Vasudev A, Harrison R. Prescribing safely in elderly psychiatric wards: survey of possible drug interactions. *Psychiatr Bull* 2008:417–418
68. Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006, 4:347–364
69. Young RC, Schulberg HC, Gildengers AG, Sajatovic M, Mulsant BH, Gyulai L et al. Conceptual and methodological issues in designing a randomized, controlled treatment trial for geriatric bipolar disorder: GERRI-BD. *Bipol Disord* 2010, 12:56–67
70. Sajatovic M, Calabrese JR, Mullen J. Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipol Disord* 2008, 10:662–671
71. Sajatovic M, Coconcea N, Ignacio RV, Blow FC, Hays RW, Cassidy KA et al. Aripiprazole therapy in 20 older adults with bipolar disorder: a 12-week, open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2008, 69:41–46
72. Sajatovic M, Madhusoodanan S, Coconcea N. Managing bipolar disorder in the elderly: defining the role of the newer agents. *Drugs Ag* 2005, 22:39–54
73. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C et al. Risk of Mortality Among Individual Antipsychotics in Patients With Dementia. *Am J Psychiatry*, 2011
74. Mittal V, Kurup L, Williamson D, Muralee S, Tampi RR. Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011, 26:10–28
75. D'Souza R, Rajji TK, Mulsant BH, Pollock BG. Use of lithium in the treatment of bipolar disorder in late-life. *Curr Psychiatry Rep* 2011, 13:488–492
76. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009, 11:225–255
77. Moller HJ, Schnitker J, Flurenbrock W. Factors associated with response in depressed elderly outpatients treated with escitalopram in a naturalistic setting in Germany. *Pharmacopsychiatry* 2010, 43:210–215
78. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009, 23:346–388
79. Salvatore G, Quiroz JA, Machado-Vieira R, Henter ID, Manji HK, Zarate CA, Jr. The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry* 2010, 71:1488–1501
80. Latalova K, Prasko J, Diveky T, Velartova H. Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011, 155:19–26
81. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009, 113:1–20
82. Kelly T. Is donepezil useful for improving cognitive dysfunction in bipolar disorder? *J Affect Disord* 2008, 107:237–240
83. Schrauwen E, Ghaemi SN. Galantamine treatment of cognitive impairment in bipolar disorder: four cases. *Bipol Disord* 2006, 8:196–199

84. Iosifescu DV, Moore CM, Deckersbach T, Tilley CA, Ostacher MJ, Sachs GS et al. Galantamine-ER for cognitive dysfunction in bipolar disorder and correlation with hippocampal neuronal viability: a proof-of-concept study. *CNS Neurosci Ther* 2009 Winter, 15:309–319
85. Ghaemi SN, Gilmer WS, Dunn RT, Hanlon RE, Kemp DE, Bauer AD et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of galantamine to improve cognitive dysfunction in minimally symptomatic bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2009, 29:291–295
86. Dias VV, Brissos S, Gorman JM. Adjuvant galantamine for cognitive dysfunction in a patient with bipolar disorder. *J Psychiatr Pract* 2006, 12:327–331
87. Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Reynolds CF, Mulsant BH. A 12-week open-label pilot study of donepezil for cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008, 23:693–698
88. Burt T, Sachs GS, Demopulos C. Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999, 45:959–964
89. Eden Evins A, Demopulos C, Nierenberg A, Culhane MA, Eisner L, Sachs G. A double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive donepezil in treatment-resistant mania. *Bipol Disord* 2006, 8:75–80
90. Agarwal V, Tripathi A. Memantine in the management of a clinically challenging case of bipolar disorder. *Ind J Psychiatry* 2009, 51:137–138
91. Teng CT, Demetrio FN. Memantine may acutely improve cognition and have a mood stabilizing effect in treatment-resistant bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2006, 28:252–254
92. Benazzi F. Mania associated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998, 13:814–815
93. Collins C, Copeland B, Croucher M. Bipolar affective disorder, type II, apparently precipitated by donepezil. *Int Psychogeriatr* 2011, 23:503–504
94. Eht U, Fritze F, Aarsland D. Mania after administration of cholinesterase inhibitors in patients with dementia and comorbid bipolar disorder: two case reports. *J Clin Psychopharmacol* 2011, 31:254–256
95. Vasudev K, Keown P, Gibb I, McAllister-Williams RH. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors? *J Clin Psychopharmacol* 2010, 30:282–285
96. Mezuk B, Morden NE, Ganoczy D, Post EP, Kilbourne AM. Anticonvulsant use, bipolar disorder, and risk of fracture among older adults in the Veterans Health Administration. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010, 18:245–255
97. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for Depressed Elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD003491
98. Glassman AH, Roose SP. Risks of antidepressants in the elderly: tricyclic antidepressants and arrhythmia-revising risks. *Gerontology* 1994, 40(Suppl 1):15–20
99. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011, 343:d4551
100. Balanza-Martinez V, Selva G, Martinez-Aran A, Prickaerts J, Salazar J, Gonzalez-Pinto A et al. Neurocognition in bipolar disorders—a closer look at comorbidities and medications. *Eur J Pharmacol* 2010, 626:87–96
101. McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HT, Kahn LS et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord* 2010, 126:366–387
102. Popp J, Arlt S. Pharmacological treatment of dementia and mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry* 2011, 24:556–561
103. Frolich L. S<sub>3</sub> guidelines on dementia. Symptomatic therapy of dementia. *Nervenarzt* 2010, 81:796–798, 800–802, 804–806
104. Segal-Gidan F, Cherry D, Jones R, Williams B, Hewett L, Chodosh J. Alzheimer's disease management guideline: update 2008. *Alzheimers Dement* 2011, 7:51–59
105. O'Brien JT, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011, 25:997–1019
106. Ihl R, Frolich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J Biol Psychiatry* 2011, 12:2–32
107. Carrasco MM, Aguera L, Gil P, Morinigo A, Leon T. Safety and effectiveness of donepezil on behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011, 25:333–340
108. 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, 22:346–372
109. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008, 23:537–545
110. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 378:403–411
111. Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010, 18:332–340
112. Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Weintraub D et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010, 18:136–145
113. de Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, Alves Valle E, de Souza Neto JJ, Mendes Brega R et al. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007, 24:36–41
114. Pratt N, Roughead EE, Ramsay E, Salter A, Ryan P. Risk of hospitalization for hip fracture and pneumonia associated with antipsychotic prescribing in the elderly: a self-controlled case-series analysis in an Australian health care claims database. *Drug Saf* 2011, 34:567–575
115. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011, 168:831–839
116. Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011, 306:1359–1369
117. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R et al. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008, 5:e76
118. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD008191
119. Omerovic M, Hampel H, Teipel SJ, Buerger K. Pharmacological treatment of Alzheimer's dementia: state of the art and current dilemmas. *World J Biol Psychiatry* 2008, 9:69–75
120. Meinhold JM, Blake LM, Mini LJ, Welge JA, Schwiers M, Hughes A. Effect of divalproex sodium on behavioural and

- cognitive problems in elderly dementia. *Drug Ag* 2005, 22:615–626
121. Tariot PN, Raman R, Jakimovich L, Schneider L, Porsteinsson A, Thomas R et al. Divalproex sodium in nursing home residents with possible or probable Alzheimer Disease complicated by agitation: a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005, 13:942–949
  122. Porsteinsson AP. Divalproex sodium for the treatment of behavioural problems associated with dementia in the elderly. *Drug Ag* 2006, 23:877–886
  123. Herrmann N, Lanctot KL, Rothenburg LS, Eryavec G. A placebo-controlled trial of valproate for agitation and aggression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007, 23:116–119
  124. Tariot PN, Erb R, Leibovici A, Podgorski CA, Cox C, Asnis J, et al. Carbamazepine treatment of agitation in nursing home patients with dementia: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1994, 42:1160–1166
  125. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998, 155:54–61
  126. Tariot PN, Jakimovich LJ, Erb R, Cox C, Lanning B, Irvine C et al. Withdrawal from controlled carbamazepine therapy followed by further carbamazepine treatment in patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:684–689
  127. Tekin S, Aykut-Bingol C, Tanridag T, Aktan S. Antiglutamatergic therapy in Alzheimer's disease-effects of lamotrigine. Short communication. *J Neural Transm* 1998, 105:295–303
  128. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Gabapentin for the treatment of behavioural alterations in dementia: preliminary 15-month investigation. *Drug Ag* 2003, 20:1035–1040
  129. Sajatovic M, Ramsay E, Nanry K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007, 22:945–950
  130. Xiao H, Su Y, Cao X, Sun S, Liang Z. A meta-analysis of mood stabilizers for Alzheimer's disease. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2010, 30:652–658
  131. Kessing LV, Sondergard L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65:1331–1335
  132. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord* 2010, 12:87–94
  133. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2007, 190:359–360
  134. Tsaltas E, Kontis D, Boulougouris V, Papadimitriou GN. Lithium and cognitive enhancement: leave it or take it? *Psychopharmacology (Berl)* 2009, 202:457–476
  135. Tsaltas E, Kontis D, Boulougouris V, Papakosta VM, Giannou H, Pouloupoulou C et al. Enhancing effects of chronic lithium on memory in the rat. *Behav Brain Res* 2007, 177:51–60
  136. Tsaltas E, Kyriazi T, Pouloupoulou C, Kontis D, Maillis A. Enhancing effects of lithium on memory are not by-products of learning or attentional deficits. *Behav Brain Res* 2007, 18:241–245
  137. de Sousa RT, van de Bilt MT, Diniz BS, Ladeira RB, Portela LV, Souza DO et al. Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neurosci Lett* 2011, 494:54–56
  138. Tsaltas E, Kontis D. A review of the effects of lithium on cognitive functions: Effects on the neuropsychiatrically challenged CNS. *Psychiatrike* 2009, 20:132–144
  139. Macdonald A, Briggs K, Poppe M, Higgins A, Velayudhan L, Lovestone S. A feasibility and tolerability study of lithium in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008, 23:704–711
  140. Hampel H, Ewers M, Burger K, Annas P, Mortberg A, Bogstedt A et al. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry*. 2009, 70:922–931
  141. Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011, 198:351–356

---

Αλληλογραφία: Δ. Κόντης, Ψυχίατρος, Επιμελητής Α΄ ΕΣΥ, Ιατρείο Μελέτης Γνωστικής Λειτουργίας στην Ψύχωση, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Λεωφ. Αθηνών 374, 124 62 Αθήνα, Τηλ.: (+30) 213-20 54 193  
e-mail: dimkontis@gmail.com