



Genetyczne podłoże behawioralnych i psychicznych objawów otępienia w chorobie Alzheimera¹

Genetic background of behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease

MARCIN FLIRSKI, TOMASZ SOBÓW, IWONA KŁOSZEWSKA

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny, Łódź

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat genetycznego podłoża objawów behawioralnych i psychicznych otępienia (BPSD, behavioural and psychological symptoms of dementia) w chorobie Alzheimera (AD, Alzheimer disease).

Poglądy. Objawy behawioralne i psychiczne otępienia występują, w miarę progresji choroby u prawie wszystkich pacjentów z chorobą Alzheimera. W etiologii BPSD istotną rolę odgrywają zarówno czynniki środowiskowe, jak i biologiczne. Wśród tych drugich, coraz więcej danych dotyczy potencjalnego wpływu czynników genetycznych na obraz kliniczny i skuteczność leczenia otępień.

Wnioski. Jak dotąd, oceniano znaczenie wielu genów kodujących białka zaangażowane w funkcjonowanie różnych układów neuroprzebieżnikowych i potencjalnie związanych z neurobiologią AD. W tym opracowaniu omówiono wyniki badań poświęconych znaczeniu zmienności genetycznej w obrębie genów apolipoproteiny E, receptorów serotoninowych i dopaminowych, transportera serotoniny oraz katechol-O-metylotransferazy dla ryzyka wystąpienia zaburzeń zachowania i objawów psychiatrycznych w AD. Udział czynników genetycznych w etiologii BPSD nie budzi wątpliwości, jednak precyzyjna ocena znaczenia konkretnego polimorfizmu jest w większości przypadków niemożliwa ze względu na znaczne rozbieżności uzyskiwanych wyników. Potencjalne przyczyny tych niejednoznaczności zostały szczegółowo i wyczerpująco omówione. Do najważniejszych zaliczyć należy różnice w metodologii badania, wyborze narzędzi diagnostycznych, wyborze i definicji ocenianych objawów, błędy doboru, niedostateczną moc statystyczną, a także ograniczenia wpisane w naturę badań genetycznych.

SUMMARY

Objectives. To update knowledge about the genetic background of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in Alzheimer's disease (AD).

Review. BPSD emerge in the course of the disease progression in almost all AD patients. Both biological and environmental factors play a significant role in BPSD etiology. As regards the former, accruing data suggest a putative influence of genetic background on the clinical picture of dementing disorders and their treatment efficacy.

Conclusions. Multiple genes coding for proteins involved in the process of neurotransmission and potentially in AD neurobiology have been evaluated so far. In this paper we present and discuss results of studies that show significance of genetic variance in a number of genes, namely apolipoprotein E, serotonin and dopamine receptors, serotonin transporter, and catechol-O-methyltransferase, as a risk for behavioral disturbances in AD. The influence of genetic factors in BPSD etiology seems beyond controversy. However, a precise estimation of the importance of a single polymorphism is hardly possible due to prominent discrepancies in research findings. Potential sources of this variation, comprehensively reviewed and discussed, include differences in study methodology, selection and definition of target symptoms, selection errors, inadequate statistical power, and inherent limitations of genetic studies on complex traits.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera / zaburzenia zachowania / objawy psychiatryczne / genetyka / polimorfizmy

Key words: Alzheimer's disease / BPSD / genetics / polymorphisms

Objawy behawioralne i psychiczne (BPSD, behavioural and psychological symptoms of dementia) obecne są w przebiegu otępienia aż u 60-98% pacjentów, w chorobie Alzheimera (AD, Alzheimer's disease) odsetek ten wynosi średnio około 80% [1]. W miarę progresji choroby, w jej wczesnym stadium do typowych zaburzeń funkcji poznawczych często dołączają się takie objawy jak: agresja, pobudzenie, objawy psycho-

tyczne, zaburzenia nastroju, lęk czy apatia. Obecność BPSD jest wykładnikiem bardziej agresywnego przebiegu choroby i wiąże się zazwyczaj z gorszym rokowaniem oraz wyższą śmiertelnością. Zaburzenia zachowania są jednym z czynników istotnie przyczyniających się do utraty samodzielności chorego z otępieniem, wzrostu obciążenia opieką (oraz – co nie bez znaczenia – wzrostu kosztów opieki nad chorym)

¹ Praca finansowana z grantu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 502-18-856.

i często decydują o konieczności umieszczenia podopiecznego w placówce opiekuńczej. W tym kontekście, badania nad patogenezą BPSD pozostają jednym z kluczowych wyzwań psychiatrii wieku podeszłego.

W etiologii BPSD istotną rolę odgrywają zarówno czynniki środowiskowe, jak i biologiczne. Wśród tych pierwszych podkreśla się znaczenie niezaspokojonych potrzeb chorego (ból, głód, potrzeba kontaktów społecznych, aktywności, itp.), niezdolności chorego do ich komunikowania oraz braku możliwości ich zaspokojenia przez otoczenie pacjenta [2]. Teorie biologiczne koncentrują się wokół znaczenia różnych neuroprzekazników, w tym serotoniny (agresja, depresja, lęk, objawy psychotyczne) [3], dopaminy (agresja, psychoza) [4], noradrenaliny (agresja) [5] i acetylocholino (psychoza, apatia) [6]. Wiedza na temat zaburzeń neurochemicznych stała się podstawą do opracowania skutecznych „kompensacyjnych” metod leczenia farmakologicznego, których celem są poszczególne układy neuroprzekaznikowe [7]. Liczne dane, choć czasem niejednoznaczne, potwierdzają związek BPSD z progresją zmian neuropatologicznych [8], nieprawidłowościami obserwowanymi w badaniach neuroobrazowych [9] i wynikami badań elektrofizjologicznych [10]. W obrębie poszukiwań biologicznego tła BPSD coraz więcej danych dotyczy potencjalnego wpływu czynników genetycznych na obraz kliniczny i skuteczność leczenia otępień. W niniejszym opracowaniu podsumowano obecny stan wiedzy na temat genetycznego podłoża zaburzeń zachowania w AD.

GENETYKA ZABURZEŃ ZACHOWANIA W CHOROBIE ALZHEIMERA

Zarówno w postaciach rodzinnych, jak i stanowiących ogromną większość przypadków, tzw. postaciach sporadycznych otępień czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę – konkretne mutacje lub nosicielstwo określonego allelu mogą wyraźnie modyfikować ryzyko samego zachorowania. Co ciekawe, warianty genetyczne mogą również wywierać znaczący wpływ na obraz kliniczny i skuteczność leczenia otępień. Udział czynników genetycznych w etiologii BPSD nie budzi wątpliwości, jednak precyzyjna ocena znaczenia konkretnego polimorfizmu jest w większości przypadków niemożliwa. Oceniano jak dotąd znaczenie wielu genów kodujących białka zaangażowane w funkcjonowanie różnych układów neuroprzekaznikowych i potencjalnie związanych z neurobiologią AD. Ze względu na ogromną heterogenność kliniczną i etiologiczną objawów zaliczanych do konstruktów BPSD w badaniach naukowych są one zwykle rozbijane na izolowane zaburzenia zachowania lub zbiory podobnych objawów (np. objawy psychotyczne, objawy rozhamowania, pobudzenie i agresja, itp.). W poniższych akapitach omówiono potencjalne znaczenie określonych genów w etiologii BPSD. Wyniki opublikowanych jak dotąd badań zestawiono w kolejnych tabelach.

APOLIPOPROTEINA E

Gen *APOE* zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 19 i występuje w postaci 3 alleli – $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ i $\epsilon 4$,

kodujących odpowiednie izoformy białka apolipoproteiny E (ApoE). ApoE odgrywa istotną rolę w metabolizmie lipoprotein i transporcie cholesterolu w osoczu i ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.). Jak dotąd, *APOE* jest jedynym niebudzącym wątpliwości genetycznym czynnikiem ryzyka tzw. sporadycznej postaci AD. Nosicielstwo allelu $\epsilon 4$ zwiększa ryzyko zachorowania na AD w sposób zależny od dawki (ryzyko homozygot $\epsilon 4 >$ ryzyka heterozygot) [11].

Podstawowe znaczenie *APOE* w genetyce otępień zaainspirowało badaczy do oceny wpływu tego genotypu m.in. na obraz kliniczny AD, głównie w aspekcie towarzyszących objawów psychiatrycznych (objawy psychotyczne, depresja, agresja, lęk). Problematyka ta była poruszana w ponad 30 opublikowanych badaniach [12-44], których wyniki – co w dziedzinie genetyki psychiatrycznej nie powinno budzić zaskoczenia – są uderzająco niejednoznaczne (zestawiono je w tabl. 1). Niezależnie od ocenianego objawu, w niektórych doniesieniach obecność allelu $\epsilon 4$ (lub $\epsilon 2$) związana była ze wzrostem ryzyka towarzyszących zaburzeń zachowania (co stanowi poważną sugestię znaczenia kodowanego białka dla patogenezы choroby), w innych z kolei nie potwierdzano takich zależności. W niedawno opublikowanym badaniu pochodzącym z naszego ośrodka [43], w populacji precyzyjnie wyselekcjonowanych chorych z AD nosicielstwo *APOE* $\epsilon 4$ związane było z siedmiokrotnym wzrostem ryzyka urojeń i ponadczterokrotnym wzrostem ryzyka pobudzenia lub zachowań agresywnych. Potencjalne przyczyny takich rozbieżności, jako w dużej mierze niezależne od konkretnego polimorfizmu, zostaną omówione w osobnym akapicie poniżej.

Mechanizm wpływu ApoE na ryzyko BPSD nie jest jasny. Udowodniono związek genotypu *APOE* $\epsilon 4$ z większym nasileniem typowych dla AD zmian neuropatologicznych (blaszek amyloidowych i splątków neurofibrylarnych), głębszym deficytem cholinergicznym, a w badaniach neuroobrazowych również bardziej nasilonym zanikiem mózgu, zwłaszcza hipokampa i kory mózgu [45, 46]. Każdy z powyższych czynników może odgrywać rolę w etiologii zaburzeń zachowania w AD i wtórnie przyczyniać się do większej częstości występowania objawów BPSD u nosicieli *APOE* $\epsilon 4$.

RECEPTORY SEROTONINOWE

Ze względu na istotne znaczenie neurotransmiterów i ich receptorów w etiologii i leczeniu zaburzeń psychicznych (w tym BPSD), geny związane z układami neuroprzekaznikowymi stanowią zwykle jeden z pierwszych wyborów w badaniach genetycznych w psychiatrii (oczywiście jeśli metodologia badania zakłada preselekcję genów, które będą poddawane analizie – tzw. metoda genu kandydującego). W przebiegu otępień istotnemu uszkodzeniu ulega m.in. układ serotoninergiczny, co w AD może mieć znaczenie w patogenezie zachowań agresywnych, objawów psychotycznych, lęku i depresji [47]. Serotonina (5-HT – 5-hydroksytryptamina) wywiera swoje działanie poprzez 14 podtypów receptorów. Potencjalne znaczenie genetycznej zmienności w obrębie receptorów serotoninowych wykazano w etiologii takich zaburzeń psychicznych, jak schizofrenia, zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe czy zaburzenia odżywiania [48].

Tabela 1. Zestawienie badań poświęconych związkowi genotypu apolipoproteiny E z zaburzeniami zachowania w chorobie Alzheimera (wyniki „pozytywne” wytłuszczone).

Table 1. Studies on the relationship of apolipoprotein E genotype with behavior disturbances in Alzheimer's disease (significant “positive” findings are bolded).

Piśmiennictwo	Liczba uczestników	Wpływ genotypu APOE na BPSD
Lehtovirta i wsp.'1996 [12]	58	Brak wpływu genotypu na psychozę/depresję
Ramachiran i wsp.'1996 [13]	46	ε4 zwiększa ryzyko psychozy i depresji
Holmes i wsp.'1996 [14]	164	ε2 zwiększa ryzyko depresji
Holmes i wsp.'1997 [15]	232	ε2 zwiększa ryzyko depresji
Holmes i wsp.'1998 [16]	210	ε2 zwiększa ryzyko depresji i urojeń
Ballard i wsp.'1997 [17]	51	ε4 zwiększa ryzyko psychozy, zmniejsza depresji
Cacabelos i wsp.'1997 [18]	207	Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania
Cantillon i wsp.'1997 [19]	162	Brak wpływu genotypu na depresję
Forsell i wsp.'1997 [20]	184 (z 806)	Brak wpływu genotypu na depresję
Forsell i wsp.'1998 [21]	225 (z 668)	Brak wpływu genotypu na psychozę
Lopez i wsp.'1997 [22]	194	Brak wpływu genotypu na objawy psychotyczne
Lyketsos i wsp.'1997 [23]	120	Brak wpływu genotypu na psychozę i depresję
Murphy i wsp.'1997 [24]	77	ε4 zwiększa ryzyko zaburzeń zachowania
Hirono i wsp.'1998 [25]	228	Brak wpływu genotypu na objawy psychotyczne
Hirono i wsp.'1999 [26]	175	Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania
Harwood i wsp.'1999 [27]	501	ε4 zwiększa ryzyko psychozy
Levy i wsp.'1999 [28]	605	Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania
Weiner i wsp.'1999 [29]	97	ε4 marginalnie zwiększa ryzyko urojeń i halucynacji
Gabryelewicz i wsp.'2002 [30]	139	Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania
Scarmeas i wsp.'2002 [31]	87	ε4 zwiększa ryzyko urojeń
Sweet i wsp.'2002 [32]	316	Genotyp nie ma wpływu na czas do pojawienia się psychozy
Chang i wsp.'2004 [33]	135	ε4 zwiększa ryzyko psychozy
Craig i wsp.'2004 [34]	400	ε4 zwiększa ryzyko pobudzenia/agresji
Craig i wsp.'2005 [35]	404	Brak wpływu genotypu na depresję
Robertson i wsp.'2005 [36]	125	ε4 zwiększa poziom lęku
Borroni i wsp.'2006 [37]	234	Brak wpływu genotypu na psychozę
Borroni i wsp.'2006 [38]	232	Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania
Craig i wsp.'2006 [39]	426	Brak wpływu genotypu na zaburzenia snu
Engelborghs i wsp.'2006 [40]	186	Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania
Spalletta i wsp.'2006 [41]	171	ε4 zwiększa ryzyko urojeń
Pritchard i wsp.'2007 [42]	388	ε4 zwiększa poziom lęku. Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania po poprawce na testowanie wielokrotne.
Sobów i wsp.'2007 [43]	44	ε4 zwiększa ryzyko urojeń i pobudzenia/agresji
Zdanys i wsp.'2007 [44]	266	ε4 zwiększa ryzyko psychozy

Tabela 2. Zestawienie badań poświęconych związkowi genotypu receptorów serotoninowych z zaburzeniami zachowania w chorobie Alzheimera (wyniki „pozytywne” wytłuszczone).

Table 2. Studies on the relationship of serotonin receptor genotype with behavior disturbances in Alzheimer's disease (significant “positive” findings are bolded).

Piśmiennictwo	Liczba uczestników	Wpływ genotypu receptorów 5-HT na BPSD
Receptory 5-HT_{2A} (polimorfizm T102C)		
Holmes i wsp.'1998 [49]	211	Allel C zwiększa ryzyko halucynacji
Nacmias i wsp.'2001 [50]	275	Genotyp CC i allel C zwiększają ryzyko psychozy
Holmes i wsp.'2003 [51]	158	Genotypy CC i TT zwiększają ryzyko depresji
Rocchi i wsp.'2003 [52]	135	Genotyp CC zwiększa ryzyko psychozy
Assal i wsp.'2004 [53]	96	Allel T zwiększa ryzyko urojeń i pobudzenia/agresji
Wa Lam i wsp.'2004 [54]	87	Genotyp CC zwiększa ryzyko urojeń, pobudzenia, apatii i nieprawidłowej aktywności ruchowej
Micheli i wsp.'2006 [55]	208	Brak wpływu genotypu na depresję
Craig i wsp.'2007 [56]	406	Brak wpływu genotypu na psychozę
Wilkosz i wsp.'2007 [57]	324	Brak wpływu genotypu na czas do pojawienia się psychozy i depresję
Pritchard i wsp.'2008 [58]	393	Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania (przewaga genotypu CC i allelu C u pacjentów z psychozą, brak istotności statystycznej)
Receptory 5-HT_{2C} (polimorfizm cys23ser)		
Holmes i wsp.'1998 [49]	211	Allel C zwiększa ryzyko halucynacji i objadania się (u kobiet)
Holmes i wsp.'2003 [51]	158	Genotyp CC zwiększa ryzyko depresji
Assal i wsp.'2004 [53]	96	Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania
Pritchard i wsp.'2008 [58]	394	Allel C zwiększa ryzyko lęku u kobiet
Receptory 5-HT₆		
Liu i wsp.'2001 [59]	145	Brak wpływu genotypu na depresję

W patogenezie BPSD oceniano głównie receptory 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} (wyniki zestawiono w tabl. 2) [49-59]. We wcześniejszych badaniach polimorfizmu T102C 5-HT_{2A} wykazano niekorzystny wpływ każdego z wariantów (nosicielstwo allelu C lub T) na ryzyko rozmaitych objawów BPSD (psychoza, agresja, pobudzenie, depresja, apatia). Rozstrzygnięcie tej sprzeczności mogą stanowić wyniki 4 najnowszych i największych prac na ten temat, w których nie znaleziono istotnych zależności między tym polimorfizmem, a jakimkolwiek objawem BPSD [55-58]. Z kolei polimorfizm cys23ser receptora 5-HT_{2C} próbowano skutecznie wiązać z ryzykiem halucynacji, depresji, lęku czy zaburzeń odżywiania [49, 51, 53, 58], jednak ze względu na istotną niejednoznaczność cytowanych doniesień (w każdej z prac wykazano związek z innym objawem BPSD) trudno o rzeczową ocenę etiologicznego znaczenia tego białka.

TRANSPORTER SEROTONINY

Transporter serotoniny (5-HTT) jest kluczowym regulatorem siły odpowiedzi serotonergicznnej poprzez kontrolę wychwytu zwrotnego serotoniny ze szczeliny synaptycznej. Jest także celem różnych interwencji psychofarmakologicznych, choćby w grupie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Dwa polimorfizmy w obrębie genu *5HTT* były poddawane ocenie w kontekście ich potencjalnego znaczenia dla etiologii BPSD, wyniki tych badań, podobnie jak w przypadku innych opisywanych genów, nie pozwalają jednak na tworzenie „hipotez opartych na faktach” (wyniki zestawiono w tabl. 3). Najczęściej – w 11 badaniach – celem był dwual-

liczny polimorfizm w regionie polimorficznym sprzężonym z genem *5HTT* (5-HTTLPR) [37, 38, 52, 53, 55, 60-65]. Wariant „długi” (L) ma wyższą aktywność transkrypcyjną niż allel „krótki” (S) [66], co mogłoby teoretycznie prowadzić do większej ekspresji białka transportera serotoniny, zmniejszenia synaptycznej puli 5-HT i w konsekwencji zwiększenia ryzyka BPSD u chorych z AD. W większości badań nie potwierdzono jednak tej teoretycznej zależności, a jeśli nawet obserwowano efekt to allele L i S były wymiennie uważane za „szkodliwe” lub „protektoryjne” w stosunku do zagrożenia psychozą lub agresją w przebiegu AD. Niekorzystny wpływ genotypu L/L może być zrozumiałą w kontekście powyższych rozważań, dla odwrotnej zależności brak jak dotąd biologicznego wyjaśnienia.

Tylko 4 badania poświęcone są natomiast polimorfizmowi VNTR (variable number of tandem repeats – zmiana liczba powtórzeń tandemowych) w intronie 3 *5HTT* (allel 10 powtórzeń) [53, 60, 64, 65], wyniki – rzecz jasna niejednoznaczne (2 badania negatywne, w 2 allel 10 zwiększało ryzyko zaburzeń zachowania).

COMT

Katechol-O-metylotransferaza (COMT) jest enzymem o dużym znaczeniu w procesie katabolizmu dopaminy. Gen COMT zawiera funkcjonalny polimorfizm w kodonie 158 charakteryzujący się zamianą waliny na metioninę. Obecność waliny (allel H=wysoka [H – high] aktywność) w sekwencji kodującej prowadzi do wzrostu stężenia dopaminy w prążkowiu i jego spadku w korze przedczołowej, co zwiększa ryzyko zachorowania na schizofrenię i może predysponować do rozwoju innych zaburzeń psychotycznych.

Tabela 3. Zestawienie badań poświęconych związkowi genotypu transportera serotoniny z zaburzeniami zachowania w chorobie Alzheimera (wyniki „pozytywne” wytłuszczono).

Table 3. Studies on the relationship of serotonin transporter genotype with behavior disturbances in Alzheimer's disease (significant "positive" findings are bolded).

Piśmiennictwo	Liczba uczestników	Wpływ genotypu transportera 5-HT na BPSD
LPR (linked polymorphic region)		
Li i wsp.'1997 [60]	196	Brak wpływu genotypu na depresję
Sukonick i wsp.'2001 [61]	137	Allel L i genotypy LL/LS zwiększają ryzyko agresji
Sweet i wsp.'2001 [62]	332	Allel L i genotypy LL/LS zwiększają ryzyko psychozy i agresji
Rocchi i wsp.'2003 [52]	135	Brak wpływu genotypu na psychozę
Assal i wsp.'2004 [53]	96	Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania
Ha i wsp.'2005 [63]	65	Brak wpływu genotypu na urojenia i agresję
Borroni i wsp.'2006 [37]	234	Genotyp SS i allel S zwiększają ryzyko psychozy
Borroni i wsp.'2006 [38]	232	Genotyp LL zmniejsza ryzyko endofenotypu "psychotycznego"
Micheli i wsp.'2006 [55]	208	Brak wpływu genotypu na depresję
Pritchard i wsp.'2007 [64]	367	Allel L zwiększa ryzyko drażliwości. Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania po poprawce na testowanie wielokrotne.
Ueki i wsp.'2007 [65]		Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania
VNTR (variable number of tandem repeats)		
Li i wsp.'1997 [60]	196	Allel 12-powtórzeń nieistotnie (p=0.07) związany z ryzykiem depresji
Assal i wsp.'2004 [53]	96	Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania
Pritchard i wsp.'2007 [64]	367	Allel 10-powtórzeń zwiększa ryzyko psychozy. Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania po poprawce na testowanie wielokrotne.
Ueki i wsp.'2007 [65]		Allel 10-powtórzeń zwiększa ryzyko zaburzeń zachowania i agresji

nych [67]. Wpływ genotypu COMT na ryzyko BPSD oceniano jak dotąd w 5 pracach (autorami 4 z nich jest ta sama grupa badawcza, wyniki zestawiono w tabl. 4) [37, 38, 68-70]. W przeciwieństwie do innych opisywanych genów wyniki dotyczące COMT są jednolite, choć z zastrzeżeniem, że większość raportów oparta jest jednak, choćby częściowo, na tej samej populacji badanej ocenianej w różnych aspektach. Nosicielstwo allelu COMT*H związane było ze wzrostem ryzyka psychozy w AD, niezależnie od tego czy allel ten był oceniany w izolacji [37, 38, 68], czy jako składowa czteroelementowego haplotypu [69, 70]. Co więcej, w jednej z prac genotyp COMT*H zmniejszał ryzyko rozhamowania i euforii, nazwanych łącznie fenotypem „czołowym” AD. Obserwacje te można tłumaczyć modulującym wpływem COMT na funkcje poznawcze w korze przedczołowej, wtórnie do zależnej od genotypu regulacji stężeń dopaminy w prążkowiu i płatach czołowych [38].

RECEPTORY DOPAMINOWE

Receptory dopaminowe są głównym celem leków przeciwpsychotycznych, jednej z najważniejszych grup leków wykorzystywanych w leczeniu BPSD (choć często z raczej umiarkowaną skutecznością). W badaniach genetycznych oceniano przede wszystkim znaczenie zmienności w obrębie 4 głównych klas receptorów, DRD1–DRD4, w patogenezie schizofrenii (wartość prognostyczną wykazano jedynie dla polimorfizmu *Bal I* w DRD3 [71]).

W przeciwieństwie do pierwotnych zaburzeń psychotycznych, rola dopaminy w patogenezie psychozy w AD jest niejasna. W porównaniu z innymi układami neuroprzekaznikowymi układ dopaminergiczny podlega znacznie mniejszym zmianom degeneracyjnym w przebiegu AD, a obecność omamów czy urojeń nie jest skorelowana z mózgowymi ani osoczwymi stężeniami dopaminy lub jej metabolitów (kwasu homowanilinomigdałowego) [4]. Na działanie dopaminy w synapsie wpływ mają jednak nie tylko jej stężenie, ale także gęstość receptorów i mechanizmy związane z wewnątrzkomórkowym przekazywaniem sygnału.

Potencjalne znaczenie zmienności genetycznej receptorów dopaminowych w etiologii BPSD oceniano jak dotąd w 3 badaniach (wyniki w tabl. 5) [4, 72, 73]. Nosicielstwo allelu DRD1 B2 (a może, jak sugerują autorzy, brak ochronnego wpływu DRD1 B1) związane było ze wzrostem ryzyka agresji i objawów psychotycznych (halucynacji) w AD, żadnego efektu nie wykazano dla receptorów DRD2 i DRD4, wyniki dotyczące hipotetycznie ważniejszego DRD3 są sprzeczne (znaczenie lub brak znaczenia genotypu DRD3 1/1 w patogenezie psychozy i urojeń w AD).

INNE GENY

Poza opisanymi powyżej, w pojedynczych pracach oceniano również wpływ genów zaangażowanych w regulację procesów zapalnych (promotor genu interleukiny-1 β)

Tabela 4. Zestawienie badań poświęconych związkowi genotypu katechol-O-metylotransferazy z zaburzeniami zachowania w chorobie Alzheimera (wyniki „pozytywne” wytłuszczone).

Table 4. Studies on the relationship of catechol-O-methyltransferase genotype with behavior disturbances in Alzheimer's disease (significant "positive" findings are bolded).

Piśmiennictwo	Liczba uczestników	Wpływ genotypu COMT na BPSD
Borroni i wsp.'2004 [68]	181	Genotyp HH i allel H zwiększają ryzyko psychozy
Sweet i wsp.'2005 [69]	373	Haplotyp czterech loci zwiększa ryzyko psychozy
Borroni i wsp.'2006 [37]	234	Genotyp HH i allel H zwiększają ryzyko psychozy
Borroni i wsp.'2006 [38]	232	Genotyp HH i allel H zmniejszają ryzyko endofenotypu „czołowego” i zwiększają ryzyko halucynacji
Borroni i wsp.'2007 [70]	246	Genotyp HH i allel H zwiększają ryzyko psychozy. Interakcja alleli w czterech loci (haplotyp) wpływa na ryzyko psychozy.

Tabela 5. Zestawienie badań poświęconych związkowi genotypu receptorów dopaminowych z zaburzeniami zachowania w chorobie Alzheimera (wyniki „pozytywne” wytłuszczone).

Table 5. Studies on the relationship of dopamine receptors genotype with behavior disturbances in Alzheimer's disease (significant "positive" findings are bolded).

Piśmiennictwo	Liczba uczestników	Badany gen	Wpływ genotypu na BPSD
Sweet i wsp.'1998 [4]	275	DRD1, DRD2, DRD3, DRD4	Genotyp DRD1 B2/B2 zwiększa ryzyko psychozy i agresji u rasy białej. Homozygotyczność DRD3 (1/1 lub 2/2) zwiększa ryzyko psychozy u rasy białej. Brak wpływu genotypu DRD3 na ryzyko agresji. Brak wpływu genotypów DRD2 i DRD4 na ryzyko psychozy i agresji.
Holmes i wsp.'2001 [72]	134	DRD1, DRD3	Allel B2 DRD1 zwiększa ryzyko agresji i halucynacji. Brak wpływu DRD1 na ryzyko urojeń. Genotyp 1/1 DRD3 zwiększa ryzyko urojeń w porównaniu z 2/2. Brak wpływu DRD3 na ryzyko agresji i halucynacji.
Craig i wsp.'2004 [73]	416	DRD3	Brak wpływu genotypu na psychozę

DRD1-4 – receptory dopaminowe D1-D4.

Tabela 6. Inne badania poświęcone genetyce zaburzeń zachowania w chorobie Alzheimera (wyniki „pozytywne” wytłuszczone).
 Table 6. Other studies on the genetics of behavior disturbances in Alzheimer's disease (significant “positive” findings are bolded).

Piśmiennictwo	Liczba uczestników	Badany gen	Wpływ genotypu na BPSD
Craig i wsp.'2004 [74]	406	Promotor IL1b (-511)	Genotyp CC i allel C zwiększają ryzyko psychozy
McCulley i wsp.'2005 [75]	133		Allel T zwiększa ryzyko depresji
Clarimon i wsp.'2003 [76]	77	HSP70-2 (HSPA1B)	Allel A2 zwiększa ryzyko zaburzeń zachowania w sposób zależny od dawki
Craig i wsp.'2004 [78]	396	TPH	Genotyp CC i allel C zwiększają ryzyko agresji
Go i wsp.'2005 [79]		NRG1	SNP NRG1 zwiększa ryzyko psychozy. Haplotyp 3 SNP (w tym NRG1) zwiększa ryzyko psychozy.
Craig i wsp.'2006 [39]	426	MAO-A	Allel 4-powtórzeń zwiększa ryzyko zaburzeń snu
Spalletta i wsp.'2007 [77]	99	GST	Brak wpływu genotypu na zaburzenia zachowania

GST – S-transferaza glutationu; HSP – białko szoku termicznego; IL1b – interleukina 1-beta; MAO-A – monoaminooksydaza A; NRG – neuregulina; SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu; TPH – hydroksylaza tryptofanu.

[74, 75], stresu oksydacyjnego (*HSPA1B*, gen kodujący jedno z tzw. białek szoku termicznego [76]; *GST*, gen kodujący transferazę glutationu [77]) i neurotransmisji (geny *MAO-A* [monoaminooksydaza-A] [39] i *TPH* [hydroksylaza tryptofanu] [78]) na ryzyko zaburzeń zachowania w AD. Analizowano ponadto znaczenie genu neureguliny-1 *NRG1* [79], którego zmienność ma udowodniony wpływ na ryzyko zachorowania na schizofrenię. Wyniki tych badań zestawiono w tabl. 6. Dopóki nie zostaną one potwierdzone w kolejnych próbach, na większych grupach badanych, trudno je komentować i na podstawie pojedynczych doniesień wyciągać przekonujące wnioski.

POTENCJALNE PRZYCZYNY ROZBIEŻNOŚCI WYNIKÓW

Niejednoznaczność uzyskiwanych wyników i w konsekwencji problemy z ich interpretacją stanowią jedne z podstawowych trudności w dziedzinie genetyki psychiatrycznej. Typowe badania genetyczne (tzw. badania asocjacji) prowadzone są w metodologii przypadek–kontrola, czego nieuchronną i niepożądaną konsekwencją jest oparcie procesu rekrutacji wyłącznie o kryteria kliniczne (fenotypy). Ze względu na fenotypową i genetyczną heterogenność chorób wieloczynnikowych poleganie wyłącznie na objawowych (niebiologicznych) kryteriach ICD-10 lub DSM-IV może istotnie zniekształcić uzyskane sygnały genetyczne. Brak objawów zaburzeń poznawczych w momencie badania nie wyklucza obecności znacznego, acz wciąż subklinicznego poziomu zmian patologicznych w o.u.n. Bez możliwości autopsyjnej weryfikacji również diagnostyka różnicowa chorób neurozwyrodnieniowych może być źródłem wielu wątpliwości. W tym kontekście warto też pamiętać, że te same objawy mogą mieć zupełnie inne podłoże biologiczne – także genetyczne – w różnych chorobach otępiennych, np. w jednym z badań genotyp *APOE* $\epsilon 4$ nie wpływał na ryzyko BPSD u chorych z AD, natomiast w grupie chorych z otępieniem czołowo-skroniowym u nosicieli tego wariantu obserwowano wyższy poziom agresji i większe ogólne nasilenie zaburzeń zachowania [40].

Jedną z metod pozwalających na minimalizację ryzyka powyższych komplikacji jest zastąpienie diagnoz klinicz-

nych tzw. endofenotypami – cechami biologicznie i genetycznie prostszymi, pośredniczącymi między „genami podatności” a pełną ekspresją kliniczną choroby. Badacze zajmujący się genetycznym podłożem AD podążają tym tropem zawężając ogólny fenotyp do wciąż heterogennej grupy chorych z AD i BPSD, grup podobnych objawów (tzw. klastery, np. halucynacje i urojenia, agresja i pobudzenie, etc.) lub wręcz pojedynczych, izolowanych objawów. Jak widać z powyższego przeglądu dostępnych badań, nie doprowadziło to niestety do poprawy jednoznaczności uzyskiwanych rezultatów. Należy rozważyć kilka potencjalnych przyczyn tych utrzymujących się rozbieżności.

Różnice metodologii badania. Objawy BPSD w AD rzadko mają charakter stabilny i utrwalony. Niezależnie od słusznego przekonania, że progresji otępienia towarzyszy wzrost całkowitego nasilenia zaburzeń zachowania, w zakresie pojedynczych objawów obserwuje się znaczne wahania, mogą one ustępować i nawracać. Wyniki badań genetycznych zależą więc w istotny sposób od „średniego” zaawansowania otępienia uczestników. W niedawnym badaniu Zdansy i wsp. obserwowali niekorzystny wpływ genotypu *APOE* $\epsilon 4$ na ryzyko psychozy w AD jedynie w otępieniu o znacznym nasileniu [44] – zależność ta mogłaby być przeoczona gdyby wśród badanych dominowali pacjenci w łagodniejszych stadiach choroby. W tym kontekście wyjątkowo istotne wydaje się przeprowadzanie badań podłużnych, w których długi okres obserwacji sprzyja wyższej wykrywalności objawów BPSD i precyzyjniejszej kwalifikacji uczestników do wcześniej zdefiniowanych grup (np. chorzy z AD i objawami psychotycznymi *versus* chorzy z AD bez objawów psychotycznych). W badaniach przekrojowych epizody zaburzeń zachowania, które wystąpią choćby w niedługim czasie po zebraniu danych nie zostaną zarejestrowane.

Wybór narzędzi diagnostycznych. Badacze korzystają z bardzo różnych metod do identyfikacji zaburzeń zachowania u chorych z AD. W starszych pracach opierano się jedynie na badaniu psychiatrycznym i ocenach opisowych, w nowszych wykorzystuje się zazwyczaj skale kliniczne. Paleta wykorzystywanych skal jest jednak na tyle szeroka, że utrudnia analizę sprzecznych często doniesień. Niektóre narzędzia diagnostyczne oceniają objawy jakościowo (zero-jedynkowo: dany objaw obecny lub nieobecny), dzięki innym możliwa jest też ilościowa ocena ich natężenia (np. popularny Inwen-

tarz Neuropsychiatryczny, NPI, *Neuropsychiatric Inventory*), co z kolei pozwala na wybór różnych progów odcięcia i włączanie do badania jedynie chorych z klinicznie istotnym nasileniem objawów psychopatologicznych.

Wybór objawów. Zakres analizowanych objawów powinien być precyzyjnie zdefiniowany; w niektórych pracach używa się określenia „psychoza”, w innych omamy i urojenia oceniane są łącznie lub osobno, czasem wręcz ocenie poddaje się konkretne typy objawów, np. wyłącznie urojenia prześladowcze. W większości przypadków u chorych z AD obserwuje się współwystępowanie kilku objawów behawioralnych. Pojedyncze objawy często pozostają ze sobą w związku przyczynowym, np. urojeniom często towarzyszy jednoczesna obecność halucynacji, pobudzenia, agresji lub zaburzeń snu, podczas gdy depresja bywa skojarzona z towarzyszącym lękiem, zaburzeniami snu lub apetytu. Stanowi to poważną przeszkodę dla wiarygodnej oceny patogenezы objawów BPSD. Niektórzy autorzy proponują więc grupowanie objawów w tzw. endofenotypy behawioralne – zbiory objawów, które mogą mieć wspólne tło neurochemiczne lub nawet podobne genetyczne czynniki ryzyka, dzięki czemu można zwiększyć homogenność badanych grup [38]. W jednym z badań nosicielstwo allelu *COMT*H* nie było skojarzone z fenotypem „psychotycznym” (halucynacje+urojenia+zaburzenia snu), związek taki wykazano natomiast dla izolowanych halucynacji [38]. Różnice w definiowaniu docelowych zaburzeń mogą jak widać istotnie wpływać na uzyskiwane wyniki.

Błędy selekcji. Poza charakterystyką kliniczną, wynik badań genetycznych może istotnie zależeć od etnicznego pochodzenia uczestników lub nawet homogenności w obrębie jednej rasy. Niektóre populacje uważa się za genetycznie homogenne, np. mieszkańców Irlandii Północnej lub populację Żydów sefardyjskich. Zwiększa to spójność uzyskanych wyników, takie populacje są jednak podatne na tzw. „efekt założyciela” – niewielką zmienność genetyczną związaną z pochodzeniem od nielicznej grupy wspólnych przodków. Przejawem błędu selekcji może być także ograniczenie rekrutacji do populacji podopiecznych domu opieki, pacjentów szpitalnych lub wyłącznie ambulatoryjnych. Najbardziej praktyczne wyniki przynoszą badania, do których włączani są „zwyčajni” pacjenci („*real-life*” *patients*), bez wyśrubowanych wstępnych kryteriów selekcji. W badaniach genetycznych płaci się za to jednak wysoką cenę – liczne czynniki medyczne, środowiskowe i związane z leczeniem mogą zniekształcać uzyskane wyniki.

Moc statystyczna. Typową przyczyną rozbieżności wyników badań genetycznych mogą być różnice mocy statystycznej będącej pochodną liczby uczestników badania. Przeszkodę tę można próbować pokonać dzięki przeprowadzaniu wielośrodkowych, dobrze zaprojektowanych badań, a następnie podsumowywaniu rezultatów z wykorzystaniem techniki meta-analizy.

Wiarygodność badań genetycznych warto również oceniać przez pryzmat zastosowanych metod statystycznych. Częstym błędem prowadzącym do uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich jest brak poprawki na tzw. testowanie wielokrotne (np. korekta Bonferroniego). Jej uwzględnienie znacznie utrudnia uzyskanie wyniku istotnego statystycznie [42].

Nosicielstwo a dawka genu. Uważna interpretacja wyników badań genetycznych wymaga również zwrócenia uwagi na to, co właściwie jest przedmiotem analizy: niektórzy autorzy klasyfikują uczestników dychotomicznie dzieląc ich na nosicieli i „nie-nosicieli” danego allelu [44], inni preferują ocenę wpływu „dawki” genu (homozygota *versus* heterozygota) na objawy BPSD [31].

Ograniczenia wpisane w naturę badań genetycznych. W naturę badań nad genetycznym podłożem chorób wieloczynnikowych wpisany jest szereg ograniczeń. Należy pamiętać, że objawy BPSD mają zwykle charakter polietiologiczny, są wypadkową wpływu czynników biologicznych (w tym genetycznych), środowiskowych i społecznych, a ich hierarchizacja pod względem wagi poszczególnych elementów jest zazwyczaj niemożliwa. W patogenezę chorób złożonych zaangażowane są zazwyczaj liczne geny, często o przeciwstawnym działaniu (geny podatności, geny ochronne, geny modyfikujące ryzyko); pojedyncze polimorfizmy mają zwykle niewielkie znaczenie, wykazanie tego efektu wymaga rekrutacji dużych grup badanych. Interakcje międzygenowe (np. powiązanie poszczególnych polimorfizmów ze sobą w postaci tzw. haplotypów) oraz interakcje „geny–środowisko” dodatkowo komplikują przyczynowo-skutkową interpretację wyników. Co więcej, geny zawierają zazwyczaj liczne miejsca polimorficzne, podczas gdy w większości prac analizie poddaje się jedynie pojedyncze warianty, czasem różne w różnych badaniach. Porównywanie wyników dotyczących danego genu wymaga więc oczywiście upewnienia się, że ocenie poddawano ten sam polimorfizm.

WNIOSKI

W poszukiwanie genetycznego podłoża zaburzeń zachowania w AD zainwestowano w ostatnich latach mnóstwo wysiłku. Typowe problemy genetyki psychiatrycznej (lub bardziej ogólnie – genetyki wszystkich chorób wieloczynnikowych) próbuje się przezwyciężać poprzez zawężanie fenotypu będącego przedmiotem zainteresowania, w nadziei na rekrutację grup nie tylko klinicznie, ale i genetycznie homogennych. Niestety, niniejszy przegląd aktualnego stanu wiedzy pozwala zrozumieć jak duży dystans dzieli badaczy od przekonujących, definitywnych wniosków. Dyskusje nad wynikami publikowanych prac wciąż koncentrują się niestety na poszukiwaniu przyczyn obserwowanych rozbieżności, które z kolei uniemożliwiają znalezienie praktycznego zastosowania dla tych czysto naukowych obserwacji. Warto więc zastanowić się czy ta mroczna perspektywa nie jest pochodną mało realistycznych oczekiwań. Być może znaczenie indywidualnych polimorfizmów dla etiologii chorób złożonych jest tak niewielkie, że ulega zatarciu przez niewystarczającą moc statystyczną? Dla interpretacji wyników badań genetycznych istotna jest również precyzyjna definicja przedmiotu badania: analizowanej choroby „jako całości”, lecz również jej podtypów (np. udar mózgu o różnej etiologii), poszczególnych wymiarów objawów (np. objawy negatywne czy zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii, BPSD

w chorobach otępiennych) lub charakterystyki przebiegu (np. choroba afektywna dwubiegunowa z szybką zmianą faz, AD o wolnej/szybszej progresji). Nie można również zapomnieć o bardzo licznych czynnikach potencjalnie zakłócających przejrzystość i jednoznaczność korelacji kliniczno-genetycznych, np. wpływie zmiennych środowiskowych (m.in. jakość i styl sprawowania opieki), obciążenia chorobami towarzyszącymi, rekrutacji w oparciu o kryteria czysto kliniczne, z konieczności – w związku z wciąż niewystarczającą wiedzą na temat etiologii zaburzeń psychicznych – definiowane arbitralnie, niebiologiczne, ateoretyczne. Nie bez wpływu pozostaje również problematyka interakcji międzygenowych, które – u osób o takim samym „surowym” genotypie – mogą istotnie modyfikować ekspresję badanego genu, a w konsekwencji siłę jego oddziaływania biologicznego. Dodatkową przeszkodę stanowią zwykle ograniczenia natury organizacyjno-laboratoryjnej – sprzętowe, kadrowe lub finansowe. W świetle dynamicznego postępu technicznego, większej dostępności badań całego genomu, możliwości równoczesnej oceny ekspresji tysięcy genów i ich wzajemnych interakcji (dzięki tzw. chipom genowym) perspektywy badań genetycznych rysują się na szczęście w jaśniejszych barwach.

Należy pamiętać, że interpretacja wyników badań genetycznych w oderwaniu od wiedzy neurochemicznej, neuropatologicznej, pochodzącej z badań neuroobrazowych czy neurofizjologicznych stanowi nadmierne i niepożądane uproszczenie. W przypadku większości objawów zaburzeń zachowania w otępieniach obserwowano wielowymiarowe korelacje kliniczno-biologiczne, stąd taka trudność w precyzyjnej ocenie znaczenia samego czynnika genetycznego. Z kolei wykorzystanie informacji z wszystkich dostępnych źródeł doprowadza często do odkryć o dużym znaczeniu praktycznym. Zdecydowanie najistotniejszą lekcją z badań nad BPSD, o znaczeniu nie tylko poznawczym, ale (co jak dotąd niestety dość rzadkie w genetyce psychiatrycznej) również bardzo praktycznym, modyfikującym schematyczne, czasem wręcz dogmatyczne, koncepcje terapeutyczne, jest świadomość, że te same objawy (np. psychotyczne czy depresyjne) mogą mieć całkowicie odmienną patogenezę w różnych zaburzeniach psychicznych. Na przykład, zaburzenia psychotyczne w AD wiąże się raczej (w ujęciu biologicznym) ze zmianami stężeń acetylocholino i serotoniny, a nie z nadczynnością dopaminergiczną, której tradycyjnie daje się pierwszeństwo w neurobiologii schizofrenii. Wiedza „ogólnopsychiatryczna” nie powinna być w związku z tym mechanicznie przykładana do chorób neuropsychiatrycznych, podobna ostrożność powinna również dotyczyć porównywania etiologicznie odmiennych typów otępień, a to wszystko ze świadomością niedoskonałości diagnozy klinicznej i wspomnianej wyżej arbitralności kryteriów, na których jest ona oparta. Uwzględnienie tych pułapek metodologicznych i interpretacyjnych może nie tylko poszerzyć nasze horyzonty, ale przełożyć się na całkiem praktyczne korzyści, czego dowodem mogą być nieszablonowe pomysły terapeutyczne, np. skuteczne (choć wstępne) próby leczenia psychozy, pobudzenia lub agresji w AD przy pomocy leków serotonergicznych – citalopramu [80] lub tandospironu [81].

PIŚMIENNICTWO

- Hart DJ, Craig D, Compton SA, Critchlow S, Kerrigan BM, McIlroy SP, Passmore AP. A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18 (11): 1037-1042.
- Cohen-Mansfield J, Mintzer JE. Time for change: the role of nonpharmacological interventions in treating behavior problems in nursing home residents with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005; 19 (1): 37-40.
- Langtôt KL, Herrmann N, Mazzotta P. Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001; 13 (1): 5-21.
- Sweet RA, Nimgaonkar VL, Kambh M, Lopez OL, Zhang F, DeKosky ST. Dopamine receptor genetic variation, psychosis, and aggression in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1998; 55 (10): 1335-1340.
- Herrmann N, Langtôt KL, Khan LR. The role of norepinephrine in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004; 16 (3): 261-276.
- Minger SL, Esiri MM, McDonald B, Keene J, Carter J, Hope T, Francis PT. Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia. *Neurology*. 2000; 55 (10): 1460-1467.
- Herrmann N, Langtôt KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *Can J Psychiatry*. 2007; 52 (10): 630-646.
- Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 21 (3): 144-147.
- Lee DY, Choo IH, Kim KW, Jhoo JH, Youn JC, Lee UY, Woo JI. White matter changes associated with psychotic symptoms in Alzheimer's disease patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006; 18 (2): 191-198.
- Edwards-Lee T, Cook I, Fairbanks L, Leuchter A, Cummings JL. Quantitative electroencephalographic correlates of psychosis in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2000; 13 (3): 163-170.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993; 261 (5123): 921-923.
- Lehtovirta M, Soininen H, Helisalmi S, Mannermaa A, Helkala E-L, Hartikainen P, Hänninen T, Ryyänen M, Riekkinen PJ. Clinical and neuropsychological characteristics in familial and sporadic Alzheimer's disease: Relation to apolipoprotein E polymorphism. *Neurology*. 1996; 46 (2): 413-419.
- Ramachandran G, Marder K, Tang M, Schofield PW, Chun MR, Devanand DP, Stern Y, Mayeux R. A preliminary study of apolipoprotein E genotype and psychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996; 47 (1): 256-259.
- Holmes C, Levy R, McLoughlin DM, Powell JF, Lovestone S. Apolipoprotein E: non-cognitive symptoms and cognitive decline in late onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 61 (6): 580-583.
- Holmes C, McLoughlin DM, Powell J, Lovestone S. Reply. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63: 273-274.
- Holmes C, Russ C, Kirov G, Aitchison K, Powell J, Collier D, Lovestone S. Apolipoprotein E: Depressive illness, depressive symptoms and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 1998; 43 (3): 159-164.
- Ballard C, Massey H, Lamb H, Morris C. Apolipoprotein E: non-cognitive symptoms and cognitive decline in late-onset

- Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1997; 63 (2): 273–274.
18. Cacabelos R, Rodriguez B, Carrera C, Beyer K, Lao JI, Sellers MA. Behavioral changes associated with different apolipoprotein E genotypes in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997; 11 (S4): S27–S34.
 19. Cantillon M, Harwood D, Barker W, St George-Hyslop P, Tsuda T, Ekatarina R, Duara R. No association between apolipoprotein E genotype and late-onset depression in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 1997; 41 (2): 246–248.
 20. Forsell Y, Corder EH, Basun H, Lannfelt L, Viitanen M, Winblad B. Depression and dementia in relation to apolipoprotein E polymorphism in a population sample age 75+. *Biol Psychiatry.* 1997; 42 (10): 898–903.
 21. Forsell Y, Basun H, Corder EH, Lannfelt L, Winblad B. Psychotic symptoms and apolipoprotein E genotypes in an elderly population. *Biol Psychiatry.* 1998; 44 (2): 139–140.
 22. Lopez OL, Kamboh MI, Becker JT, Kaufer DI, DeKosky ST. The apolipoprotein E e4 allele is not associated with psychiatric symptoms or extrapyramidal signs in probable Alzheimer's disease. *Neurology.* 1997; 49 (3): 794–797.
 23. Lyketsos CG, Baker L, Warren A, Steele C, Brandt J, Steinberg M, Kopunek S, Baker A. Depression, delusions and hallucinations in Alzheimer's Disease: No relationship to apolipoprotein E genotype. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci.* 1997; 9 (1): 64–67.
 24. Murphy GM, Jr., Taylor J, Tinklenberg JR, Yesavage JA. The apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with increased behavioral disturbance in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1997; 5 (1): 88–89.
 25. Hirono N, Mori E, Yasuda M, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Ikeda M, Hashimoto M, Yamashita H. Factors associated with psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1998; 64 (5): 648–652.
 26. Hirono N, Mori E, Yasuda M, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazui H, Yamashita H. Lack of effect of apolipoprotein E E4 allele on neuropsychiatric manifestations in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999; 11 (1): 66–70.
 27. Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, St. George-Hyslop PH, Duara R. Apolipoprotein-E (APO-E) genotype and symptoms of psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1999; 7 (2): 119–123.
 28. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Sultzer DL, Small GW. Apolipoprotein E genotype and noncognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 1999; 45 (4): 422–425.
 29. Weiner MF, Vega G, Risser RC, Honig LS, Cullum CM, Crumpacker D, Rosenberg RN. Apolipoprotein E epsilon 4, other risk factors, and course of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 1999; 45 (5): 633–638.
 30. Gabryelewicz T, Religa D, Styczynska M, Peplonska B, Pfeffer A, Wasiake B, Luczywek E, Golebiowski M, Androsiuk W, Czyzewski K, Przekop I, Barcikowska M. Behavioural pathology in Alzheimer's disease with special reference to apolipoprotein E genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002; 14 (4): 208–212.
 31. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Devanand DP, Marder K, Bell K, Ciappa A, Tycko B, Stern Y. Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology.* 2002; 58 (8): 1182–1188.
 32. Sweet R, Kamboh MI, Wisniewski SR, Lopez OL, Klunk WE, Kaufer DI, DeKosky ST. Apolipoprotein E and alpha-1-antichymotrypsin genotypes do not predict time to psychosis in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2002; 15 (1): 24–30.
 33. Chang JB, Wang PN, Chen WT, Liu CY, Hong CJ, Lin KN, Liu TY, Chi CW, Liu HC. ApoE epsilon4 allele is associated with incidental hallucinations and delusions in patients with AD. *Neurology.* 2004; 63 (6): 1105–1107.
 34. Craig D, Hart D, McCool K, McIlroy S, Passmore A. Apolipoprotein E e4 allele influences aggressive behaviour in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75 (9): 1327–1330.
 35. Craig D, Hart DJ, McIlroy SP, Passmore AP. Association analysis of apolipoprotein E genotype and risk of depressive symptoms in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005; 19 (2-3): 154–157.
 36. Robertson J, Curley J, Kaye J, Quinn J, Pfankuch T, Raber J. APOE isoforms and measures of anxiety in probable AD patients and apoe +/- mice. *Neurobiol Aging.* 2005; 26 (5): 637–643.
 37. Borroni B, Grassi M, Agosti C, Archetti S, Costanzi C, Cornali C, Caltagirone C, Caimi L, Di Luca M, Padovani A. Cumulative effect of COMT and 5-HTTLPR polymorphisms and their interaction with disease severity and comorbidities on the risk of psychosis in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006; 14 (4): 343–351.
 38. Borroni B, Grassi M, Agosti C, Costanzi C, Archetti S, Franzoni S, Caltagirone C, Di Luca M, Caimi L, Padovani A. Genetic correlates of behavioral endophenotypes in Alzheimer disease: role of COMT, 5-HTTLPR and APOE polymorphisms. *Neurobiol Aging.* 2006; 27 (11): 1595–1603.
 39. Craig D, Hart DJ, Passmore AP. Genetically increased risk of sleep disruption in Alzheimer's disease. *Sleep.* 2006; 29 (8): 1003–1007.
 40. Engelborghs S, Dermaut B, Mariën P, Symons A, Vloeberghs E, Maertens K, Somers N, Goeman J, Rademakers R, Van den Broeck M, Pickut B, Cruts M, Van Broeckhoven C, De Deyn PP. Dose dependent effect of APOE epsilon4 on behavioral symptoms in frontal lobe dementia. *Neurobiol Aging.* 2006; 27 (2): 285–292.
 41. Spalletta G, Bernardini S, Bellincampi L, Federici G, Trequattrini A, Caltagirone C. Delusion symptoms are associated with ApoE epsilon4 allelic variant at the early stage of Alzheimer's disease with late onset. *Eur J Neurol.* 2006; 13 (2): 176–182.
 42. Pritchard AL, Harris J, Pritchard CW, Coates J, Haque S, Holder R, Bentham P, Lendon CL. The effect of the apolipoprotein E gene polymorphisms and haplotypes on behavioural and psychological symptoms in probable Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78 (2): 123–126.
 43. Sobow T, Kloszewska I, Flirski M, Golanska E, Liberski PP. Genotyp apolipoproteiny E a zaburzenia zachowania i objawy psychiatryczne w chorobie Alzheimerera. *Post Psych Neurol.* 2007; 16 (3): 215–220.
 44. Zdanys KF, Kleiman TG, MacAvoy MG, Black BT, Rightmer TE, Grey M, Garman KS, Tampi RR, Gelernter J, van Dyck CH. Apolipoprotein E epsilon4 allele increases risk for psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32 (1): 171–9.
 45. Cedazo-Minguez A. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Cell Mol Med.* 2007; 11: 1227–1238.
 46. Cherbuin N, Leach LS, Christensen H, Anstey KJ. Neuroimaging and APOE genotype: a systematic qualitative review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 24 (5): 348–362.
 47. Lanctôt KL, Herrmann N, Mazzotta P. Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Neuropsych Clin Neurosci.* 2001; 13 (1): 5–21.
 48. Norton N, Owen M. HTR2A: association and expression studies in neuropsychiatric genetics. *Ann Med.* 2005; 37 (2): 121–129.

49. Holmes C, Arranz M, Powell J, Collier D, Lovestone S. 5HT2A and 5HT2C receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 1998; 7 (9): 1507–1509.
50. Nacmias B, Tedde A, Forleo P, Piacentini S, Guarnieri B, Bartoli A, Ortenzi L, Petruzzi C, Serio A, Marcon G, Sorbi S. Association between 5HT2A receptor polymorphism and psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2001; 50 (6): 472–475.
51. Holmes C, Arranz M, Collier D, Powell J, Lovestone S. Depression in Alzheimer's disease: the effect of serotonin receptor gene variation. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genet).* 2003; 119B (1): 40–43.
52. Rocchi A, Micheli R, Ceravolvo M, Manca M, Tognoni G, Siciliano G, Murri L. Serotonergic polymorphisms (5-HTTLPR and 5-HT2A): association studies with psychosis in Alzheimer's disease. *Genet Test.* 2003; 7 (4): 309–314.
53. Assal F, Alarcon M, Soloman E, Masterman D, Geshwind D, Cummings J. Association of the serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 2004; 61 (8): 1249–1253.
54. Wa Lam L, Tang N, Ma S, Zhang W, Fung H, Chiu K. 5-HT2A T102C receptor polymorphism and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatric Psychiatry.* 2004; 19 (6): 523–526.
55. Micheli D, Bonvicini C, Rocchi A, Ceravolo R, Mancuso M, Tognoni G, Gennarelli M, Siciliano G, Murri L. No evidence for allelic association of serotonin 2A receptor and transporter gene polymorphisms with depression in Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis.* 2006; 10 (4): 371–378.
56. Craig D, Donnelly C, Hart D, Carson R, Passmore P. Analysis of the 5HT-2A T102C receptor polymorphism and psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007; 144B (1): 126–128.
57. Wilkosz PA, Kodavali C, Weamer EA, Miyahara S, Lopez OL, Nimgaonkar VL, DeKosky ST, Sweet RA. Prediction of psychosis onset in Alzheimer disease: the role of depression symptom severity and the HTR2A T102C polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007; 144B (8): 1054–1062.
58. Pritchard AL, Harris J, Pritchard CW, Coates J, Haque S, Holder R, Bentham P, Lendon CL. Role of 5HT 2A and 5HT 2C polymorphisms in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2008; 29 (3): 341–347.
59. Liu HC, Hong CJ, Liu CY, Lin KN, Tsai SJ, Liu TY, Chi CW, Wang PN. Association analysis of the 5-HT6 receptor polymorphism C267T with depression in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 55 (4): 427–429.
60. Li T, Holmes C, Sham PC, Vallada H, Birkett J, Kirov G, Lesch KP, Powell J, Lovestone S, Collier D. Allelic functional variation of serotonin transporter expression is a susceptibility factor for late onset Alzheimer's disease. *Neuroreport.* 1997; 8 (3): 683–686.
61. Sukonick DL, Pollock BG, Sweet RA, Mulsant BH, Rosen J, Klunk WE, Kastango KB, DeKosky ST, Ferrell RE. The 5-HTTPR*S/*L polymorphism and aggressive behavior in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001; 58 (9): 1425–1428.
62. Sweet RA, Pollock BG, Sukonick DL, Mulsant BH, Rosen J, Klunk WE, Kastango KB, DeKosky ST, Ferrell RE. The 5-HTTPR polymorphism confers liability to a combined phenotype of psychotic and aggressive behavior in Alzheimer disease. *Int Psychogeriatr.* 2001; 13 (4): 401–409.
63. Ha TM, Cho DM, Park SW, Joo MJ, Lee BJ, Kong BG, Kim JM, Yoon JS, Kim YH. Evaluating associations between 5-HTTLPR polymorphism and Alzheimer's disease for Korean patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005; 20 (1): 31–34.
64. Pritchard AL, Pritchard CW, Bentham P, Lendon CL. Role of serotonin transporter polymorphisms in the behavioural and psychological symptoms in probable Alzheimer disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 24 (3): 201–206.
65. Ueki A, Ueno H, Sato N, Shinjo H, Morita Y. Serotonin transporter gene polymorphism and BPSD in mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2007; 12 (3): 245–253.
66. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem.* 1996; 66 (6): 2621–2624.
67. Glatt S, Faraone SV, Tsuang MT. Association between a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry.* 2003; 160 (3): 469–476.
68. Borroni B, Agosti C, Archetti S, Costanzi C, Bonomi S, Ghianda D, Lenzi GL, Caimi L, Di Luca M, Padovani A. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism is associated with risk of psychosis in Alzheimer Disease. *Neurosci Lett.* 2004; 370 (2-3): 127–129.
69. Sweet RA, Devlin B, Pollock BG, Sukonick DL, Kastango KB, Bacanu SA, Chowdari KV, DeKosky ST, Ferrell RE. Catechol-O-methyltransferase haplotypes are associated with psychosis in Alzheimer disease. *Mol Psychiatry.* 2005; 10 (11): 1026–1036.
70. Borroni B, Grassi M, Costanzi C, Zanetti M, Archetti S, Franzoni S, Caimi L, Padovani A. Haplotypes in catechol-O-methyltransferase gene confer increased risk for psychosis in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2007; 28 (8): 1231–1238.
71. Dubertret C, Gorwood P, Ades J, Feingold J, Schwartz JC, Sokoloff P. Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia: ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. *Am J Med Genet.* 1998; 81 (4): 318–322.
72. Holmes C, Smith H, Ganderton R, Arranz M, Collier D, Powell J, Lovestone S. Psychosis and aggression in Alzheimer's disease: the effect of dopamine receptor gene variation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71 (6): 777–779.
73. Craig D, Hart DJ, Carson R, McIlroy SP, Passmore AP. Psychotic symptoms in Alzheimer's disease are not influenced by polymorphic variation at the dopamine receptor DRD3 gene. *Neurosci Lett.* 2004; 368 (1): 33–36.
74. Craig D, Hart DJ, McCool K, McIlroy SP, Passmore AP. The interleukin 1beta gene promoter polymorphism (-511) acts as a risk factor for psychosis in Alzheimer's dementia. *Ann Neurol.* 2004; 56 (1): 121–124.
75. McCulley MC, Day IN, Holmes C. Association between interleukin 1-beta promoter (-511) polymorphism and depressive symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004; 124B (1): 50–53.
76. Clarimón J, Bertranpetit J, Boada M, Tàrraga L, Comas D. HSP70-2 (HSPA1B) is associated with noncognitive symptoms in late-onset Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003; 16 (3): 146–150.
77. Spalletta G, Bernardini S, Bellincampi L, Federici G, Trequattrini A, Ciappi F, Bria P, Caltagirone C, Bossù P. Glutathione S-transferase P1 and T1 gene polymorphisms predict longitudinal course and age at onset of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007; 15 (10): 879–887.
78. Craig D, Hart DJ, Carson R, McIlroy SP, Passmore AP. Allelic variation at the A218C tryptophan hydroxylase polymorphism influences agitation and aggression in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2004; 363 (3): 199–202.

79. Go RC, Perry RT, Wiener H, Bassett SS, Blacker D, Devlin B, Sweet RA. Neuregulin-1 polymorphism in late onset Alzheimer's disease families with psychoses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005; 139B (1): 28-32.
80. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A, Marin R, Jacob NJ, Huber KA, Kastango KB, Chew ML. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry.* 2002; 159 (3): 460-465.
81. Sato S, Mizukami K, Asada T. A preliminary open-label study of 5-HT1A partial agonist tandospirone for behavioural and psychological symptoms associated with dementia. *Int J Neuropsychopharm.* 2007; 10 (2): 281-283.

Wpłynęło: 22.10.2009. Zrecenzowano: 05.03.2010. Przyjęto: 30.08.2010.

Adres: lek. Marcin Flirski, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel. (42) 675 73 72/fax (42) 675 77 29, e-mail: mflirski@csk.umed.lodz.pl