



## Genotyp apolipoproteiny E a zaburzenia zachowania i objawy psychotyczne w chorobie Alzheimera

*Apolipoprotein E genotype and its relation to behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease*

TOMASZ SOBÓW<sup>1</sup>, IWONA KŁOSZEWSKA<sup>1</sup>, MARCIN FLIRSKI<sup>1</sup>,  
EWA GOLĄŃSKA<sup>2</sup>, PAWEŁ P. LIBERSKI<sup>2</sup>

Z: 1. Kliniki Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
2. Zakładu Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

### STRESZCZENIE

**Cel.** Przeprowadzone dotąd badania nad związkiem genotypu apolipoprotein E z ryzykiem wystąpienia objawów psychiatrycznych i zaburzeń zachowania (BPSD) w chorobie Alzheimera przyniosły sprzeczne wyniki. Wiele z nich wskazuje jednak na możliwy związek genotypu APOE z objawami psychotycznymi, zwłaszcza urojeniami. Celem badania była ocena częstości i nasilenia BPSD w zależności od genotypu APOE.

**Metoda.** Badaniu poddano grupę 54 wysoko wyselekcjonowanych chorych z otępieniem w chorobie Alzheimera o nasileniu lekkim i umiarkowanym. Ocenę zaburzeń funkcji poznawczych przeprowadzono w oparciu o Clinical Dementia Rating (CDR, dla zaawansowania otępienia) oraz dwie skale psychometryczne (ADAS-cog i MMSE). BPSD oceniano za pomocą 10-punktowej wersji Inwentarza Neuropsychiatrycznego (NPI). Genotyp APOE ustalono w oparciu o standardowy protokół u 44 pacjentów spośród 54 włączonych do badania.

**Wyniki.** Obecność choćby jednego allelu  $\epsilon 4$  (genotyp APOE  $\epsilon 4+$ ) podwyższała ryzyko wystąpienia objawów psychotycznych (zwłaszcza urojeń, ale nie oddzielnie analizowanych omamów) oraz pobudzenia/agresji w badanej kohorcie, szczególnie w grupie chorych o większym nasileniu otępienia. Nie potwierdzono związku genotypu APOE z innymi objawami towarzyszącymi otępieniu, zwłaszcza apatią i depresją.

**Wnioski.** Ryzyko wystąpienia urojeń i omamów u chorych z chorobą Alzheimera może być niezależnie modulowane genetycznie poprzez polimorfizm w genie dla apolipoprotein E. Znaczenie polimorfizmów innych genów wymaga dalszych badań.

### SUMMARY

**Objectives.** Inconclusive results have been obtained so far in the research into the apolipoprotein E (APOE) genotype association with either behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) or psychotic symptoms in Alzheimer's disease (AD). However, many studies suggest a possible relationship between psychotic symptoms, especially delusions, and the presence of at least one  $\epsilon 4$  allele. The aim of the study was to assess the prevalence and severity of BPSD in relation to the APOE genotype.

**Method.** A cohort of 54 highly selected AD patients was included in the study. The patients were evaluated using the Clinical Dementia Rating scale (CDR; for dementia severity), two psychometric scales (ADAS-cog and MMSE; for the cognitive dysfunction profile), and the Neuropsychiatric Inventory (NPI; for the presence and severity of BPSD). APOE genotyping was performed using the standardized protocol.

**Results.** APOE  $\epsilon 4$  allele carriers were at a substantially higher risk of exhibiting psychotic symptoms (particularly delusions, but not hallucinations analyzed separately), as well as agitation/aggression. This association was more pronounced in moderately than in mildly demented subjects. No association between the APOE genotype and other behavioral or psychological symptoms was noted.

**Conclusions.** The risk of developing delusions or hallucinations might be differentially modulated by the presence of APOE  $\epsilon 4$  allele. Further research is needed to evaluate the significance of other genetic polymorphisms for the risk of BPSD.

**Słowa kluczowe:** choroba Alzheimera / psychoza / urojenia / apolipoprotein E / genotyp

**Key words:** Alzheimer's disease / psychosis / delusions / apolipoprotein E / genotype

Genotyp apolipoprotein E (APOE) jest jedynym dobrze udokumentowanym i wielokrotnie weryfikowanym genetycznym czynnikiem ryzyka sporadycznej postaci choroby Alzheimera (AD) [1]. Wykazano ponadto, że na ryzyko rozwoju choroby oraz na wiek zachorowania wpływa nie tylko obecność allelu  $\epsilon 4$ , ale także liczba jego kopii [2]. Te obserwacje potwierdzono w populacjach o różnym składzie etnicznym, w tym także wśród pacjentów polskich [3, 4, 5]. W szeregu badań wskazywano na wpływ obecności allelu  $\epsilon 4$  na obraz neuropatologiczny AD (tempo odkładania się złożeń amyloidu, liczbę zmian typu zwyrodnienia włóknien-

kowego, zmiany w markerach cholinergicznym) oraz nasilenie zmian zanikowych w mózgu oceniane metodami neuroobrazowania [6, 7]. Związki między genotypem APOE a niższym wiekiem zachorowania oraz większym nasileniem patologii (ocenianej zarówno badaniami neuropatologicznymi, jak i neuroobrazowaniem) spowodowały sformułowanie hipotezy, że obecność allelu  $\epsilon 4$  może wpływać na obraz kliniczny otępienia w przebiegu AD. Niestety, wyniki w zakresie wpływu na zaburzenia poznawcze są, jak dotąd, rozczarowujące. Większość badań nie potwierdziła bowiem znaczenia obecności allelu  $\epsilon 4$  (ani, zwłaszcza, liczby jego

kopii) dla tempa progresji deficytu funkcji poznawczych, czy pogarszania się funkcjonowania w zakresie czynności codziennych w AD [8, 9, 10]. Podobnie, wyniki badań porównawczych wzorca neuropsychologicznego (a także częstości występowania niektórych takich objawów korowych, jak afazja, apraksja i agnozja) w grupach z i bez allelu  $\epsilon 4$  wskazują na różnice niewielkie i słabo powtarzalne w poszczególnych pracach [5, 11, 12].

W szeregu prac podjęto próbę oceny związku między genotypem APOE a występowaniem objawów psychiatrycznych i zaburzeń zachowania towarzyszących AD. Najliczniejsze prace dotyczą podwyższania ryzyka występowania objawów psychotycznych w AD u chorych posiadających choćby jedną kopię allelu  $\epsilon 4$  [13, 14, 15, 16, 17, 18], choć, co warto podkreślić, publikowano również prace niepotwierdzające takiego związku [19, 20, 21]. W pojedynczych pracach raportowano związki genotypu APOE z ryzykiem wystąpienia innych objawów, takich jak apatia [22], agresja [23], czy depresja [24, 25].

Jednym z istotnych problemów natury metodologicznej, który ogranicza jednoznaczność interpretacji wyników opisanych powyżej prac jest wybór narzędzi do oceny zaburzeń zachowania i objawów psychiatrycznych. Prawie we wszystkich pracach posługiwano się kwestionariuszami opracowanymi głównie na podstawie teoretycznych rozważań i obserwacji klinicznych obejmujących relatywnie nieliczne grupy pacjentów. Stąd celowe jest podjęcie próby analiz czynnikowych stosowanych narzędzi tak, aby wyodrębnić grupy objawów, które występują zwykle jednocześnie. Taka redukcja liczby analizowanych objawów do kilku komponentów (czynników) może dawać cenne wskazówki co do neurobiologii poszczególnych objawów oraz, co pewnie nawet istotniejsze, może być pomocna dla klinicystów przy wyborze metod leczenia, jako że prawdopodobne jest, że objawy należące do jednej grupy będą odpowiadać na ten sam rodzaj interwencji.

W pracy podjęto próbę oceny zależności genotypu APOE z występowaniem zaburzeń zachowania i objawów psychiatrycznych towarzyszących otępieniu pogrupowanych w komponenty wyłonione na podstawie formalnej analizy czynnikowej. Dodatkowo oceniano zależności między genotypem APOE a niektórymi charakterystykami demograficznymi i klinicznymi badanych pacjentów.

## BADANE OSOBY

Badaniem objęto 54 pacjentów ze sporadyczną postacią AD o późnym początku. Wszyscy pacjenci oraz ich opiekunowie wyrazili zgodę na udział w badaniu po zapoznaniu się z warunkami udziału i procedurami. Chorzy musieli spełniać kryteria NINCDS-ADRDA dla prawdopodobnej AD ( $n = 132$ ) a, w trosce o maksymalnie możliwą homogenność grupy badanej, nie mogli spełniać kryteriów dla mieszanej postaci AD (ICD-10), otępienia z ciałami Lewy'ego, otępienia czołowo-skroniowego, ani innej szczególnej postaci otępienia. Ponadto, z początkowo rozpatrywanej grupy 132 chorych, wyłączono pacjentów z długoletnim wywiadem uzależnienia oraz pacjentów po ciężkich urazach głowy (z utratą przytomności) i długoletnim wywiadem napa-  
dów padaczkowych.

## METODY

Do oceny nasilenia otępienia wykorzystano skalę do oceny globalnej (*Clinical Dementia Rating*, CDR; w wyniku kryteriów włączenia w badaniu znajdują się pacjenci wyłącznie w stadium lekkim CDR = 1 lub umiarkowanym CDR = 2, otępienia) oraz dwa narzędzia ilościowe – MMSE i ADAS-cog. Dla oceny częstości występowania i nasilenia zaburzeń zachowania i objawów psychiatrycznych towarzyszących otępieniu użyto 10-punktowej wersji skali NPI. Genotyp APOE był badany przy użyciu wystandaryzowanego protokołu; na badanie genetyczne wymagano oddzielnej zgody i przeprowadzono je nie u wszystkich chorych ( $n = 44$ ).

W wykonanej analizie czynnikowej uzyskanych wyników skali NPI posłużono się metodą wyodrębniania głównych składowych (*principal component analysis*, PCA) włączając do analizy te komponenty, których wartości własne (*eigenvalues*) były wyższe od 1 oraz znajdowały się powyżej tzw. łokcia linii osypiska. Wykorzystano rotację prostopadłą VARIMAX z normalizacją Kaisera (inne rotacje – QUARTIMAX, EQUAMAX i PROMAX – wykorzystano jako kontrolę istotności uzyskanych wyników). Jako wartości istotne dla uzyskanych ładunków czynnikowych przyjęto *a priori* 0,6. Wybór tej wartości jest celowo konserwatywny ze względu na relatywnie nieliczną dla tego typu analizy grupę badaną.

Wyodrębnione na podstawie analizy czynnikowej komponenty analizowano w zależności od genotypu apolipoprotein E. Oceniano samą obecność objawów z danego komponentu (test dokładny Fishera), jak i jego relatywne nasilenie (test nieparametryczny Manna-Whitneya, U) w grupach z allelem  $\epsilon 4$  i bez niego. Uzyskane wyniki porównano z rozkładami poszczególnych zmiennych „surowych” wyników skali NPI.

## WYNIKI

Charakterystykę demograficzną, podstawowe zmienne kliniczne oraz globalne wyniki w skali NPI wraz z podziałem na grupę APOE  $\epsilon 4+$  (obecny choćby jeden allel  $\epsilon 4$ ) i APOE  $\epsilon 4-$  (brak allelu  $\epsilon 4$ ) zestawiono w tabl. 1.

Tablica 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanych pacjentów z uwzględnieniem genotypu APOE

Cecha demograficzna/kliniczna	Cała badana grupa (n=54)	Grupa APOE $\epsilon 4+$ (n=23)	Grupa APOE $\epsilon 4-$ (n=21)	Różnica między grupami p*
Wiek (w latach)	77,6±4,4	78,4±4,9	77,3±3,7	0,2
Płeć (frakcja kobiet)	0,68	0,74	0,67	0,7
Edukacja (w latach)	7,2±2,9	6,8±2,8	6,9±2,5	0,8
Wiek zachorowania	72,8±4,1	73,6±4,6	72,7±3,8	0,5
Czas trwania choroby (w latach)	4,8±2,5	4,9±2,6	4,6±2,2	0,8
Wskaźnik tempa progresji choroby (punkty MMSE/rok)	3,4±2,3	3,1±1,6	3,6±2,3	0,6
ADAS-cog (całkowity)	34,1±9,0	35,3±8,6	34,3±9,6	0,8
MMSE (całkowity)	17,7±3,3	17,9±3,3	17,0±3,2	0,4
NPI (całkowity)	14,4±8,1	15,7±6,9	14,1±9,3	0,4

\* Dla wszystkich porównań test nieparametryczny (dwustronny) Mann-Whitney U, z wyjątkiem porównania rozkładu płci (test dokładny Fishera)

Jak wynika z tabl. 1 nie obserwowano wpływu obecności allelu  $\epsilon 4$  na żadną z analizowanych cech demograficznych. Nie potwierdzono również części doniesień z literatury o wpływie obecności allelu  $\epsilon 4$  na przebieg choroby mierzonej takimi parametrami jak wiek zachorowania czy tempo progresji choroby. Zaburzenia zachowania i objawy psychopatologiczne towarzyszące otępieniu (BPSD) oceniane skalą NPI były w badanej grupie bardzo częste. Najczęściej obserwowano apatię (43 z 54 chorych, frakcja 0,8), depresję i dysfориę (34 z 54 chorych, frakcja 0,63) oraz objawy lękowe (29 z 54 chorych, frakcja 0,54). Genotyp APOE nie wpływał na całkowity wynik w skali NPI. Obserwowano jednak różnice w częstości występowania poszczególnych objawów mierzonych tą skalą (tabl. 2).

Tablica 2. Rozkład występowania poszczególnych objawów ze skali NPI w zależności od genotypu APOE

Objaw	Grupa APOE $\epsilon 4+$	Grupa APOE $\epsilon 4-$	Różnica $p^*$
Urojenia	18 / 23	7 / 21	<b>0,005</b>
Halucynacje	7 / 23	5 / 21	0,7
Pobudzenie/agresja	16 / 23	7 / 21	<b>0,03</b>
Depresja	11 / 23	14 / 21	0,2
Lęk	11 / 23	12 / 21	0,6
Euforia	0 / 23	0 / 21	N/A
Apatia	18 / 23	16 / 21	1,0
Rozhamowanie	5 / 23	6 / 21	0,7
Labilność/drażliwość	13 / 23	10 / 21	0,8
Nieprawidłowe zachowania ruchowe	6 / 23	6 / 21	1,0

\* Test dokładny Fishera

Urojenia oraz pobudzenie/agresja spotykano częściej w grupie chorych APOE  $\epsilon 4+$  (co najmniej jeden allel  $\epsilon 4$ ) w porównaniu do chorych APOE  $\epsilon 4-$  (brak allelu  $\epsilon 4$ ). Skalkulowany wskaźnik szans dla urojeń wyniósł 7,2 (95% CI = 1,9–27,5), a dla pobudzenia/agresji 4,6 (95% CI = 1,3–16,3). Ze względu na małą liczbę chorych posiadających genotyp APOE  $\epsilon 4/\epsilon 4$  formalna ocena zależności wystąpienia objawów behawioralnych mierzonych NPI od liczby kopii allelu  $\epsilon 4$  nie była możliwa do przeprowadzenia. Nie potwierdzono zależności między genotypem APOE a ciężkością żadnego z objawów ze skali NPI (wskaźnik uzyskiwany przez pomnożenie wartości „nasilenie” /od 1 = łagodne do 3 = znaczne/ przez „częstość” /od 1 = czasami, rzadziej niż raz na tydzień; do 4 = bardzo często, codziennie/ zakres wartości u chorych, u których objaw jest obecny 1–12 i 0, u chorych, u których dany objaw jest nieobecny), za wyjątkiem urojeń, które były znacznie nasilone w grupie APOE  $\epsilon 4+$  ( $2,0 \pm 1,4$  vs  $1,1 \pm 2,0$ , Mann-Whitney U,  $p = 0,02$ ).

Analiza eksploracyjna związku genotypu APOE z występowaniem urojeń i agresji/pobudzenia z uwzględnieniem stopnia nasilenia otępienia (mierzonego skalą CDR) wykazała, że jest on wyraźnie silniejszy w grupie o nasileniu umiarkowanym niż lekkim.

W celu redukcji liczby zmiennych oraz analizy współzależności (korelacji polichorycznych) między zmiennymi i zgrupowanie razem tych, które zachowują się w podobny sposób, przeprowadzono analizę czynnikową danych zebranych

Tablica 3. Wyniki analizy czynnikowej metodą analizy głównych komponentów (rotacja VARIMAX z normalizacją Kaiser'a); podano wartości ładunków czynnikowych, wytłuszczone wartości powyżej 0,6 (istotne)

Objawy	Czynnik 1 (psychoza)	Czynnik 2 (zaburzenia afektywne)	Czynnik 3 (apatia)
Urojenia	<b>0,9</b>	0,0	-0,1
Rozhamowanie	<b>0,8</b>	0,0	-0,1
Omamy	<b>0,8</b>	-0,3	-0,1
Agresja/pobudzenie ruchowe	<b>0,7</b>	0,1	0,3
Depresja	-0,1	<b>0,8</b>	-0,3
Labilność emocjonalna	0,2	<b>0,7</b>	0,2
Lęk	-0,2	<b>0,6</b>	0,1
Apatia	-0,0	0,1	<b>0,95</b>

w kwestionariuszach NPI. Analiza PCA pozwoliła na wyodrębnienie 3 czynników, które objaśniają łącznie blisko 70% wariacji zmiennych (tabl. 3).

Czynnik pierwszy (psychoza; 31,5% całkowitej wariacji) obejmuje zmienne urojenia, halucynacje, rozhamowanie oraz agresję/pobudzenie), czynnik drugi (zaburzenia afektywne; 19,5% całkowitej wariacji) obejmuje depresję, lęk i labilność emocjonalną oraz czynnik trzeci (apatia; 15,3% całkowitej wariacji) obejmujący tylko jedną zmienną (apatia/wycofanie). Wybór metody rotacji (jako kontrolę dla wybranej rotacji prostopadłej VARIMAX, zastosowano rotacje EQUAMAX, QUARTIMAX oraz PROMAX /kappa = 4/) nie wpłynął w żadnym stopniu na liczbę wyodrębnionych czynników, ich składowe, ani na wartości ładunków czynnikowych. Warto podkreślić, że 3 wyodrębnione czynniki wyjaśniają aż 66,3% całkowitej wariacji, pomimo że dwie zmienne (euforia – z powodu niewystąpienia u żadnego pacjenta oraz nieprawidłowe zachowania ruchowe – nie wchodziła do żadnego wyłonionego komponentu) zostały wyłączone z ostatecznej analizy.

Analizę zależności pomiędzy wyłonionymi trzema czynnikami a genotypem APOE4 przeprowadzono dwojako: porównując średnie surowe sumy zmiennych wchodzących do każdego z czynników oraz porównując wartości skorygowane o uzyskane wartości ładunków czynnikowych (czynniki ważone). Ten ostatni zabieg pozwala uwzględnić w czynnikach nie tylko rodzaj objawów, ale także ich względne znaczenie.

Czynnik psychoza (zarówno surowy jak i skorygowany) okazał się częściej przyjmować wartość różną od zera w grupie APOE  $\epsilon 4+$  (18 z 23 chorych) niż w grupie APOE  $\epsilon 4-$  (11 z 21 chorych); różnica między tymi częstościami nie osiągała jednak poziomu istotności statystycznej (test dokładny Fishera;  $p = 0,06$ ); pozostałe dwa czynniki nie różniły się w obu podgrupach. Porównanie wartości czynników (zarówno surowych, jak i skorygowanych) nie wykazało żadnych różnic w podgrupach wg genotypu APOE (tabl. 4), co potwierdza obserwację dokonaną na pojedynczych objawach ze skali NPI, wskazującą na brak zależności między genotypem apolipoproteiny E a nasileniem objawów. Nie zaobserwowano również żadnych zależności między liczbą kopii allelu  $\epsilon 4$  a średnimi wartościami (surowymi i skorygowanymi) poszczególnych czynników.

Tablica 4. Porównanie średnich wartości czynników (surowych i skorygowanych) wyodrębnionych analizą czynnikową w grupach APOE ε4+ i APOE ε4-

Czynnik	Genotyp APOE	N	Wartość średnia	Porównanie średnich p*
Psychoza (skorygowany)	ε4-	21	2,9±4,7	0,1
	ε4+	23	3,7±3,0	
Zaburzenia afektywne (skorygowany)	ε4-	21	4,1±3,2	0,8
	ε4+	23	4,3±3,5	
Apatia (skorygowany)	ε4-	21	3,8±3,3	0,8
	ε4+	23	4,1±3,5	
Psychoza (surowy)	ε4-	21	3,7±5,9	0,1
	ε4+	23	4,6±3,7	
Zaburzenia afektywne (surowy)	ε4-	21	5,8±4,7	0,9
	ε4+	23	6,2±5,0	
Apatia (surowy)	ε4-	21	4,0±3,5	0,8
	ε4+	23	4,3±3,7	

\* Test Mann-Whitney U dla prób niezależnych

## DYSKUSJA

W ostatnich latach obserwujemy prawdziwy rozkwit badań kliniczno-genetycznych w psychiatrii. Ich wyniki zmieniły w sposób istotny perspektywę patrzenia na poszczególne konstrukty kliniczne, zwłaszcza w kontekście wewnętrznej spójności obecnie stosowanych systemów nozologicznych. Wielokrotnie bowiem potwierdzono, że genotyp koreluje raczej z pojedynczymi objawami lub zespołami objawów niż z powszechnie akceptowanymi jednostkami nozologicznymi. Najwięcej tego typu badań prowadzono nad genami wiązany z tradycyjnie rozumianymi psychozami „funkcjonalnymi”: schizofrenią i chorobą afektywną dwubiegunową. Wynika z nich, że przynajmniej niektóre geny, w przypadku których raportowano związek ze schizofrenią (zwłaszcza *dysbindyna*, w mniejszym stopniu także *neuregulina 1* i *DISC1*) korelują raczej z fenotypem psychozy (bez względu na rozpoznanie wg obecnych systemów klasyfikacyjnych) niż z diagnozą schizofrenii, podczas gdy inne (np. *DAOA(G72)* czy *BDNF*) z fenotypem zaburzenia nastroju [25].

Podobnie myśli większość badaczy zajmujących się fenomenologią otępień. Względnie rzadko badają oni teoretyczne (choć oparte na rzetelnych obserwacjach klinicznych) konstrukty fenomenologiczne (takie jak zaburzenia zachowania i objawy psychologiczne towarzyszące otępieniu /BPSD/ jako całość [26], psychoza w chorobie Alzheimera [27], czy depresja w chorobie Alzheimera [28]), raczej skupiają się na pojedynczych objawach lub ich zespołach.

Wyniki badań nad związkami polimorfizmu APOE z towarzyszącymi chorobie Alzheimera objawami psychiatrycznymi i zaburzeniami zachowania wskazują w większości prac na istnienie takiego związku tylko z objawami psychotycznymi. Związek taki potwierdzono zarówno w pracach, w których oceny stanu psychiatrycznego dokonywano jednorazowo (lub retrospektywnie) [13, 14, 15, 16, 18 oraz wyniki niniejszego raportu], a także w jednym badaniu prospektywnym [17]; w kilku badaniach poprzecz-

nych [19, 20, 21] oraz jednym prospektywnym, w którym oceniano jednak nie tyle ryzyko wystąpienia objawów psychotycznych, co szybkość ich pojawiania się [29], takiego związku jednak nie zaobserwowano. W niektórych badaniach obserwowany związek dotyczył w sposób specyficzny tylko urojeń [17, 18, niniejszy raport], w innych bardziej ogólnie zdefiniowanej psychozy.

W naszej kohorcie genotyp APOE ε4+ był związany z ok. 7-krotnie wyższą częstością występowania urojeń oraz ponad 4-krotnie wyższą częstością agresji/pobudzenia ruchowego i jest to wynik zbliżony do publikowanych niedawno dwu innych badań posługujących się Inwentarzem Neuropsychiatrycznym (NPI) jako narzędziem do oceny obecności i nasilenia objawów towarzyszących otępieniu [18, 30] oraz wykorzystującego tę samą metodę dużego badania prospektywnego [17]. Nie potwierdziliśmy natomiast związku między genotypem APOE a psychozą, zarówno ocenianą jako surowy składany wynik poszczególnych zmiennych z NPI (urojenia + omamy), jak i jako wyodrębniony analizą czynnikową komponent tego kwestionariusza. Taki wynik skłania do rozważań nad etiologią urojeń, omamów oraz pobudzenia i agresji u chorych z AD, sugerując, że wbrew tradycyjnemu (i intuicyjnemu) rozumieniu psychozy (jako zespołu objawów zawierającego urojenia i omamy), w AD urojenia i omamy mogą stanowić odrębne etiopatogenetycznie byty. Takie myślenie wspierają wyniki niektórych badań lekowych jak i obserwacje kliniczne. Doświadczenie klinycystów, jak i wyniki kilku dobrze zaplanowanych badań klinicznych wskazują, że inhibitory cholinesterazy wydają się silniej działać na omamy niż urojenia [31, 32], podczas gdy zespół z dominacją urojeń, zwłaszcza przewlekły, zwykle wymaga podania blokera receptorów dopaminergicznych (leku przeciwpsychotycznego) [33]. Konkluzją takiego sposobu myślenia mogłaby być rezygnacja z terminu „psychoza w chorobie Alzheimera” na rzecz bardziej etiopatogenetycznego postrzegania omamów jako zaburzenia transmisji cholinergicznej [31, 32], zaś urojeń jako konsekwencji dysregulacji dopaminergicznej i/lub serotonergicznnej [33].

Podsumowując, wyniki naszego badania wspierają hipotezę, że nosiciele co najmniej jednego allelu ε4+ w genie dla apolipoprotein E mają większe niż osoby bez takiego allelu ryzyko wystąpienia objawów psychotycznych (zwłaszcza urojeń) w przebiegu choroby Alzheimera. Ten efekt wydaje się być szczególnie wyraźny w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, na co zwracają również uwagę autorzy dwóch niedawno publikowanych prac [18, 30]. Do tego ostatniego wyniku naszego opracowania należy jednak, ze względu na niewielką liczebność podgrup i wynikające z niej trudności analizy statystycznej, podchodzić z dużą dozą ostrożności. Opisywana w naszym badaniu grupa chorych jest obserwowana podłużnie, co umożliwi ocenę związku genotypu APOE z wystąpieniem nowych objawów neuropsychiatrycznych, a także z ważnym, w aspekcie praktycznym, zagadnieniem odpowiedzi na stosowane leczenie.

Ryzyko wystąpienia urojeń i omamów może być zatem niezależnie modulowane przez genotyp APOE. Znaczenie polimorfizmów dla innych genów, między innymi dla transporterów monoamin i receptorów serotoninowych i dopaminowych, wymaga dalszych badań.

Warto wreszcie podkreślić, że wyniki co najmniej dwóch niedawno publikowanych badań wskazują na możliwość, że obserwowane zależności są słabe albo wręcz przypadkowe [18, 34]. W pracy Zdanys i wsp. (2007) analiza danych metodą wielokrotnej logistycznej regresji (z dychotomizacją danych na system zero-jedynkowy) wykazała, że związek między genotypem APOE a obecnością urojeń przestaje być istotny statystycznie przy korekcie uwzględniającej płeć i poziom wykształcenia. Ponadto, podobnie do wyników naszego badania, związek ten nie osiągał istotności statystycznej w grupie chorych o łagodnym nasileniu otępienia [18]. W pracy Pritchard i wsp. (2007) opisano kilka istotnych zależności między genotypem APOE (badano kilka różnych polimorfizmów) a wystąpieniem objawów psychiatrycznych i lęku ( $\epsilon 4+$ ), drażliwością (polimorfizm A-491T), pobudzeniem/agresją (polimorfizm T-427C) i depresją (polimorfizm T-219C). Wszystkie te zależności przestawały być jednak istotne statystycznie gdy wprowadzano korektę na wielokrotne testowanie, co skłoniło badaczy do konkluzji, że mogą one w istocie być przypadkowe [34].

## PIŚMIENNICTWO

- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan DR, Alberts MJ, Hulette C, Crain B, Goldgaber G, Ross AD. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467–72.
- 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: 921–3.
- Kieszek S, Łalowski M, Bratosiewicz J, Czyżewski K, Pfeffer A, Sobow T, Kloszewska I, Liberski PP, Barcikowska M. Apolipoprotein E genotypes in Alzheimer's disease in central Poland. *Alzheimer's Rep* 1999; 2: 155–8.
- Paradowski B, Szczepaniak M, Dobosz T, Sasiadek M. Apolipoproteina E i białko tau w otępieniu typu Alzheimera. *Pol Merk Lek* 2000; 9: 758–9.
- Łuczywek E, Pfeffer A, Nowicka A, Czyżewski K, Łalowski M, Styczyńska M, Barcikowska M. Wzorce aktywności poznawczej a polimorfizm apolipoproteiny E w chorobie Alzheimera. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35: 1033–45.
- Bales KR, Dodart JC, DeMattos RB, Holtzman DM, Paul SM. Apolipoprotein E, amyloid and Alzheimer's disease. *Mol Interv* 2002; 2: 363–75.
- Lehtovirta M, Laakso MP, Frisoni GB, Soininen H. How does the apolipoprotein E genotype modulate the brain in aging and in Alzheimer's disease? A review of neuroimaging studies. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 293–300.
- Aeressens J, Raeymaekers P, Lilienfeld S, Geerts H, Konings F, Parys W. APOE genotype: no influence on galantamine treatment efficacy nor on rate of decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12: 69–77.
- Hoyt BD, Massman PJ, Schatschneider C, Cooke N, Doody RS. Individual growth curve analysis of APOE epsilon 4-associated cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 454–9.
- Kleiman T, Zdanys K, Black B, Rightmer T, Grey M, Garman K, Macavoy M, Gelernter J, van Dyck C. Apolipoprotein E epsilon4 allele is unrelated to cognitive or functional decline in Alzheimer's disease: retrospective and prospective analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 73–82.
- Lehtovirta M, Soininen H, Helisalmi S, Mannermaa A, Helkala EL, Hartikainen P, Hanninen T, Ryynanen M, Riekkinen PJ. Clinical and neuropsychological characteristics in familial and sporadic Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism. *Neurology* 1996; 46: 413–9.
- Marra C, Bizzarro A, Daniele A, De Luca L, Ferraccioli M, Valenza A, Brahe C, Tiziano FD, Gainotti G, Masullo C. Apolipoprotein E epsilon4 allele differently affects the patterns of neuropsychological presentation in early- and late-onset Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 125–31.
- 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: 256–9.
- 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 Psychiatry* 1997; 63: 273–4.
- Weiner MF, Vega G, Risser RC, Honig LS, Cullum CM, Crumacker D, Rosenberg RN. Apolipoprotein E epsilon4, other risk factors, and course of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 633–8.
- Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, St George-Hyslop P, Duara R. Apolipoprotein-E (APO-E) genotype and symptoms of psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7: 119–23.
- 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: 1182–8.
- Zdanys KF, Kleiman TG, MacAvoy MG, Black BT, Rightmer TE, Grey M, Garman KS, van Dyck CH. Apolipoprotein E epsilon4 allele increases risk for psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 171–9.
- Hirono N, Mori E, Yasuda M, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Yamashita H. Lack of effect of apolipoprotein E E4 allele on neuropsychiatric manifestations in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 66–70.
- Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Small GW. Apolipoprotein E genotype and noncognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 422–5.
- Gabryelewicz T, Religa D, Styczynska M, Peplonska B, Pfeffer A, Wasiake B, Luczywek E, Golebiowski M, Androsiuk W, Czyżewski K, Przekop I, Barcikowska M. Behavioural pathology in Alzheimer's disease with special reference to apolipoprotein E genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 208–12.
- Monastero R, Mariani E, Camarda C, Ingegneri T, Averna MR, Senin U, Camarda R, Mecocci P. Association between apolipoprotein E epsilon4 allele and apathy in probable Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 59–63.
- Craig D, Hart DJ, McCool K, McIlroy SP, Passmore AP. Apolipoprotein E e4 allele influences aggressive behaviour in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1327–30.
- Muller-Thomsen T, Arlt S, Ganzer S, Mann U, Mass R, Naber D, Beisiegel U. Depression in Alzheimer's disease might be associated with apolipoprotein E e4 allele frequency in women but not in men. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 59–63.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull* 2006; 32: 9–16.
- Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia:

- a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996; 8 (supl 3): 497–500.
27. Jeste DV, Finkel SI. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000; 8: 29–34.
  28. Lee HB, Lyketsos CG. Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 353–62.
  29. Sweet RA, 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: 24–30.
  30. van der Flier WM, Staekenborg S, Pijnenburg YA, Gillissen F, Romkes R, Kok A, Bouwman FH, Scheltens P. Apolipoprotein E genotype influences presence and severity of delusions and aggressive behavior in Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 42–6.
  31. Cummings JL, McRae T, Zhang R. Donepezil-Sertraline Study Group. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 605–12.
  32. Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 137–48.
  33. Tariot PN, Profenno LA, Ismail MS. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (supl 11): 11–5.
  34. 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: 123–6.

*Adres: Dr Tomasz Sobów, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: tmsobow@csk.umed.lodz.pl*