

Risto Vataja

Muistisairauksien neuropsykiatristen oireiden monenkirjavat syyt

Muistisairauksiin liittyvät neuropsykiatriset oireet kuten psykoottisuus, kiihtyneisyys tai apatia ovat yhä tavallisempi ongelma ikääntyvälle väestölle ja merkittävä kuormitustekijä terveydenhuoltojärjestelmällemme. Oireiden syyt ovat aina monitekijäisiä, vaikka taustalla ovatkin aivojen rappeutumiseen liittyvät neurobiologiset syyt kuten hermoverkkojen vaurioituminen, tulehdukselliset tai vaskulaariset tekijät. Tieto biologisista syistä on vielä suhteellisen vähäistä, eikä spesifisiä hoitoja niihin ole toistaiseksi tarjolla. Oireiden taustalla on lisäksi psykologisia, persoonallisuuteen tai kognition muutoksiin liittyviä tekijöitä taikka sosiaalisia syitä, kuten hoitoympäristöön ja hoitokulttuuriin liittyviä tekijöitä. Neuropsykiatristen oireiden hoidon perustana on biopsykososiaalisen mallin mukaiseen oireiden yksilölliseen arviointiin perustuva lääkkeellinen ja lääkkeetön hoito.

Ikääntyvän väestön määrän nopean lisääntymisen myötä muistisairaiden potilaiden määrä kaksinkertaistuu vuoteen 2050 mennessä (1). Kaikissa muistisairauksissa ja yli 90 %:lla muistisairaista esiintyy sairauden jossakin vaiheessa haitallisia tai kärsimystä aiheuttavia neuropsykiatrisia oireita (käyttöoireita; neuropsychiatric symptoms; behavioral and psychological symptoms in dementia; BPSD) (2). **TAULUKOSSA** esitetään Alzheimerin taudin tavallisimpia oireita ja niiden suhteellista esiintyvyyttä (3). Tietyille muistisairauksille spesifisiä neuropsykiatrisia oireita ei ole, mutta eri sairauksien oirekirjossa on tyypillisiä piirteitä. Esimerkiksi Lewyn kappale -taudissa näköhämmähdys tai otsalohkodementiassa estottomuus ja apatia ovat alkuvaiheessa tyypillisempiä kuin Alzheimerin taudissa (4).

Neuropsykiatristen oireiden ilmaantuminen tai niiden vaikeutuminen liittyvät muistisairauden nopeampaan etenemiseen ja huonompaan ennusteeseen, laitoshoidon joutumiseen, omaisten uupumiseen ja lisääntyneisiin hoitokustannuksiin (2,5). Ne muodostavat merkittävän haasteen ikääntyvien henkilöiden ja heidän läheistensä elämänlaadulle sekä terveydenhuoltojärjestelmälle. Geriatrian ja vanhuspsykiatrian

tärkeä tehtävä onkin vastata näihin haasteisiin.

Neuropsykiatrisia oireita esiintyy muistisairauksien kaikissa vaiheissa, ja ne ovat usein muistisairauden ensimmäinen oire. Oireet lisääntyvät neuropatologisten muutosten edetessä, niin että vaikeassa muistisairaudessa niitä esiintyy lähes kaikilla potilailla (6). Tavallisinta on, että useita oireita esiintyy samanaikaisesti. Etenevien muistisairauksien patogeneesiin kohdistuvien tehokkaiden hoitojen puuttuessa neuropsykiatristen oireiden syiden tunnistaminen ja yksilöllinen arviointi on tärkeä hoidon perusta.

Biopsykososiaalinen sairausmalli ja neuropsykiatriset oireet

Muistisairauden neuropsykiatristen oireiden taustalla on aina aivojen rappeutuminen, mikä usein ilmenee psyykkisinä oireina ja käyttäytymisen muutoksina. Pelkkä biomekaaninen malli ei kuitenkaan riitä selittämään potilaiden oireita. Samankaltaiset sairaudet ja vauriot voivat aiheuttaa hyvin erilaisia oireita eri henkilöille, ja oireilua muovaavat monet samanaikaiset tekijät. Biopsykososiaalisessa sairausmallissa sairauden oireet ja oireiden syyt nähdään bio-

TAULUKKO. Tyypillisiä neuropsykiatrisia oireita ja tarkentavia esimerkkejä oireiden piirteistä sekä oireiden valitsevuus Alzheimerin taudissa Neuropsychiatric Inventory (NPI) -asteikolla määriteltynä. Meta-analyysi 48 tutkimuksesta (3).

Apatia	Aloitekyvyttömyys, mielenkiinnon ja motivaation menetys, tunteiden latistuminen	49 %
Masennus	Alakuloisuus, itkuisuus, itsetuhoisuus, syömättömyys	42 %
Aggressiivisuus tai kiihtyneisyys	Huutaminen, esineiden särkeminen, lyöminen	40 %
Ahdistuneisuus	Yksinjäämisen vaikeus, huolestuneisuus, pelokkuus	39 %
Yöaikaan liittyvät käyttäytymisen häiriöt	Heräily, vuorokausirytmien kääntyminen	39 %
Ärtyneisyys	Maltin menettäminen helposti, kärsimättömyys, kielteisyyys	36 %
Ruokahalun ja syömisen muutokset	Painon lisääntyminen tai väheneminen, syömistottumusten muutokset, ahmiminen	34 %
Motoriikan häiriöt	Kuljeskelu, paikallaan olemisen vaikeus, jatkuva tavaroiden siirtely	32 %
Harhaluulot	Varastelu- ja uskottomuusharhaluulot, vakuuttuneisuus siitä, että naapurit tai henkilökunta haluaa vahingoittaa	31 %
Estottomuus	Sopimaton käytös, impulsiivisuus	17 %
Aistiharhat	Tavallisimmin näköharhat, esimerkiksi ihmis- ja eläinhahmoja, maisemia, kuuloharhat harvinaisempia	16 %
Euforia, suhteeton iloisuus	Poikkeuksellisella tavalla kohentunut mieliala, tyhjä vitikkyyys	7 %

logisten, psyykkisten ja sosiaalisten tekijöiden kokonaisuutena (7). Vaikka eri ulottuvuuksia neuropsykiatristen oireiden aiheuttajina voidaan kategorisesti esittää, ne ovat vahvassa vuorovaikutuksessa ja niiden väliset rajat ovat keinoitekoisia (**KUVA 1**). Biopsykososiaalinen tapa hahmottaa oireita on tärkeä sekä neuropsykiatristen oireiden syiden ymmärtämisessä että lääkkeettömien hoitojen perustana.

Viime vuosina on kehitetty useita systemaattisia lääkkeettömän hoidon suunnittelun ja toteuttamisen malleja, jotka ovat osoittautuneet tehokkaiksi, esimerkiksi DICE-malli (describe, investigate, create, evaluate) (8). Potilaan oireiden syyt pyritään mahdollisimman tarkasti tunnistamaan käyttämällä tarvittaessa oireita kartoitettavia strukturoituja menetelmiä ja sen jälkeen löytämään menetelmät oireiden lievittämiseksi. Näiden menetelmien systemaattinen soveltaminen on toistaiseksi Suomessakin valittavasti riittämätöntä. Liian usein turvautaan lähes pelkkään lääkehoitoon, jonka roolin tulisi pikemminkin olla lääkkeettömiä hoitoja tukeva ja täydentävä.

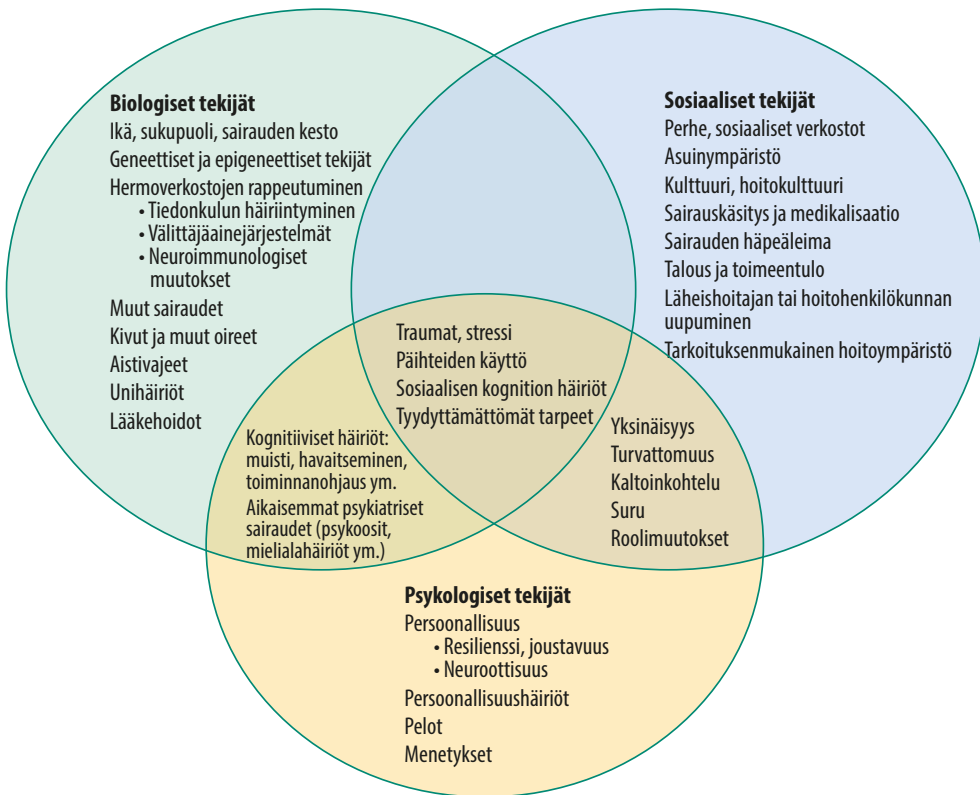
Lääkkeettömät hoitomuodot voivat olla esimerkiksi ohjelmoitua liikuntaa tai musiikkiterapiaa, potilaan fyysiseen (esimerkiksi sopiva valaistus) tai sosiaaliseen (ryhmämuotoiset terapiat, sopiva aktiivisuus) ympäristöön kohdis-

tuvia interventioita tai hoitavien henkilöiden ohjaamista ja kouluttamista. Monet lääkkeettömät hoitomuodot ovat vaikeidenkin oireiden osalta osoittautuneet jopa tehokkaammiksi kuin lääkehoidot (9). Lisäksi voidaan lisätä oireilta suojaavia tekijöitä neuropsykiatristen oireiden ehkäisemiseksi esimerkiksi niin sanotun positiivisen gerontologian keinoin (10).

Neuropsykiatristen oireiden biologiset syyt

Vanhempi ikä ja sairauden pidempi kesto liittyvät oireiden ilmaantumiseen ja vaikeusasteeseen. Naispotilailla ahdistuneisuus, harhaluulot ja masennus ovat tavallisempia kuin miehillä, apatia ja aggressiivisuus taas ovat tyypillisempiä oireita miespotilailla (11). Tällaisten hoidon ja ehkäisemisen tavoittamattomissa olevien taustatekijöiden lisäksi monet fyysiseen terveyteen ja hyvinvointiin liittyvät sairaudet tai häiriöt voivat olla keskeisiä oireiden kehityksessä. Siten esimerkiksi kivut, ummetus, virtsavaivat, aliravitsemustila tai suun sairaudet voivat aiheuttaa oireita (12–14).

Unihäiriöt ja vuorokausirytmien pirstaloituminen ovat tavallisia ongelmia, ja ne vaikeuttavat muita neuropsykiatrisia oireita kuten masennusta, levottomuutta tai apatiaa (15). Huo-



KUVA 1. Neuropsykiatristen oireiden syitä biopsykososiaalisessa mallissa.

nokuuloisuus tai heikentynyt näkö ovat mahdollisia muistisairauksien ja niihin liittyvien neuropsykiatristen oireiden ilmaantumisen riskitekijöitä (16). Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet voivat olla oireiden ilmaantumisen tai vaikeahoitoisuuden taustalla. Lääkitysten väärä käyttöaie, annos tai puutteellinen seuranta on tavallista, jopa valtaosalla potilaista (17). Sen sijaan Alzheimerin taudin tyypillisten vaskulaaristen riskitekijöiden merkitys neuropsykiatristen oireiden kehittämisessä on epäselvä (18).

Geneettiset ja immunologiset tekijät

Alzheimerin tautiin liittyvät psykoosioireet (tavallisimmin harhaluuloisuus, AD + P) muodostavat perinnöllisen fenotyypin, jollainen esiintyy noin puolella potilaista. Sen periytyvyyden on aikaisemmissa sukututkimuksissa arvioitu olevan 61 %, mutta viimeisimmissä genomilaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa se oli alle 30 %. Myös suomalaisessa väestössä suhteel-

lisen tavallinen Alzheimerin taudin riskitekijä APOEε4-alleeli liittyy lievästi suurempaan AD + P -riskiin (kerroinsuhde, OR 1,2). Tähän genotyyppiin liittyvät myös suurempi masennuksen, kiihtyneisyysoireiden ja aggression esiintyvyys sekä huonompi ennuste sairauden etenemisen, toimintakyvyn heikkenemisen ja kuolleisuuden kannalta (19).

Alzheimerin taudin aggressiivisuusoireiden taustalla on useita kandidaattigeenejä, esimerkiksi dopamiinin- ja serotoniininvälittäjäaineiden aineenvaihduntaan liitetyt *COMT*- ja *DBH*-geenit (20). Näiden geenien ilmentyminen ja samalla potilaiden aggressiivisuusoireet lisääntyvät sairauden edetessä. Neuropsykiatrisiin oireisiin liitetyt geenit ovat usein transdiagnostisia, toisin sanoen samat geenit liittyvät esimerkiksi Alzheimerin taudin ilmaantumiseen, siihen liittyviin aggressiivisuus- tai psykoosioireisiin tai skitsofreniaan (20).

Tietoa geenimutaatioihin liittyvistä aivojen proteiinikertymistä ja neuropatologisista muutoksista sekä niihin liittyvistä neuropsykiatri-

Ydinasiat

- ▶ Muistisairaiden potilaiden määrä kaksinkertaistuu vuoteen 2050 mennessä.
- ▶ Neuropsykiatriset oireet liittyvät muistisairauden nopeampaan etenemiseen ja huonompaan ennusteeseen.
- ▶ Muistisairauden oireet ja oireiden syyt nähdään biologisten, psyykkisten ja sosiaalisten tekijöiden kokonaisuutena.
- ▶ Sekä geneettiset että epigeneettiset tekijät vaikuttavat muistisairauksien neuropsykiatrisiin oireisiin.
- ▶ Kuvantamistutkimuksissa on havaittu eri aivoalueiden rappeutumisen ja aineenvaihdon muutosten yhteys neuropsykiatrisiin oireisiin.
- ▶ Lääkehoidon tulisi olla lääkkeettömiä hoitoja tukevaa ja täydentävää.

sista oireista on viime vuosina saatu otsalohkodementiatutkimuksesta (21). Noin puolella näistä potilaista todetaan vallitsevasti periytyvä geenimutaatio, joista yleisin on C9orf72-toistojaksomonistuma tai *MAPT*- ja *GRN*-geenien mutaatio. Neuropsykiatrisista oireista apatia, estottomuus, empatiakyvyttömyys, pakkotoiminnot, hypereraalisuus, aistiharhat, harhaluulot, ahdistuneisuus ja masennus ovat perinnöllisissä muodoissa tavallisempia ja voimakkaampia kuin sporadisissa tautimuodoissa.

Näihin sairausmuotoihin liittyvä otsalohkojen ja ohimolohkojen alueille painottuva kallekin mutaatiolle tyypillisen proteiinin kertymä liittyy siihen, minkälaisia neuropsykiatrisia oireita esiintyy. Siten varhain ilmaantuvat näkö- ja kuuloharhat viittaavat C9orf72-toistojaksokertymään ja neuroanatomisesti vasemman otsalohkon kuorikerroksen atrofiaan (22,23). Psykoosioireet ovat harvinaisempia *MAPT*-mutaatioon liittyvissä sairauksissa ja harvinaisia *GRN*-tautimuodossa. Pakonomaiset käyttäytymismallit ja estottomuus ovat tavallisempia ja vaikeampia *MAPT*-tautimuodossa, ja ne liittyvät ohimolohkojen suurempaan kudokatoon (22,23).

Myös epigeneettisillä mekanismeilla, esimerkiksi traumaattisten tapahtumien vaikutuksella geenien ilmentymiseen on todennäköisesti merkitystä muistisairauksien neuropsykiatrisissa oireissa (24). Näitä mekanismeja ei tässä potilasryhmässä kuitenkaan ole juuri tutkittu.

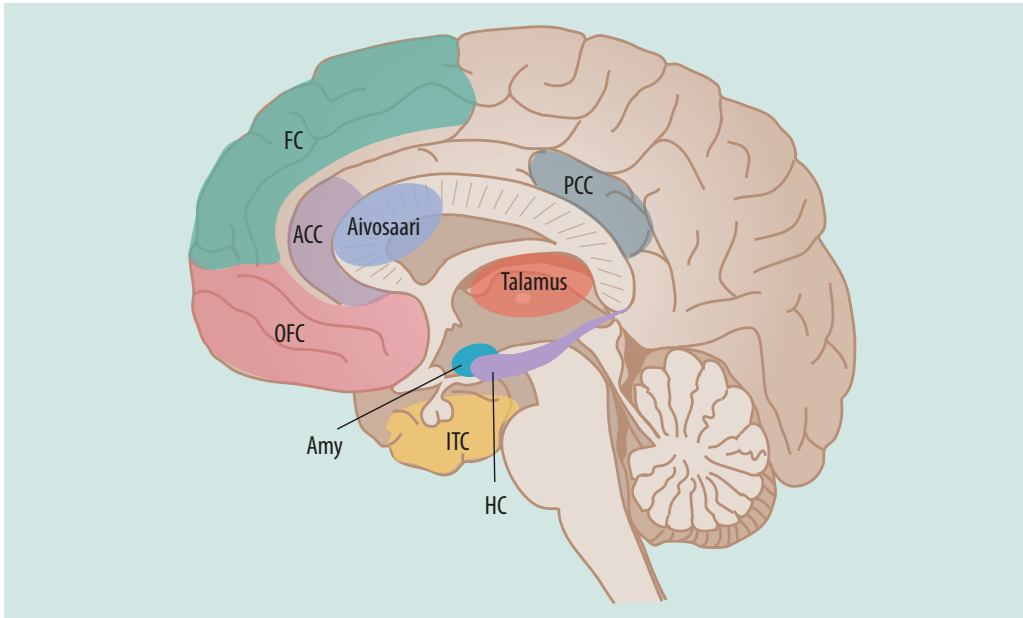
Keskushermoston tulehdukselliset reaktiot muun muassa proteiinikertymiin ja vaskulaariin muutoksiin vaikuttavat myös kognitiivisiin ja neuropsykiatrisiin oireisiin (25). Aivoissa tulehdusta välittävään mikroglia-aktivaatioon liittyvän sytokiini tuotannon on kuvattu liittyvän Alzheimerin taudin apatiaan, masennukseen ja kiihtyneisyyteen (25). Immunologiset prosessit saattavat vaikuttaa hermosolujen toimintaan ja neuropsykiatrisiin oireisiin suoraan tai vaikuttamalla hypothalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akseli) toimintaan ja stressihormonien säätelyyn. Tämä voi edelleen näyttäytyä haitallisena käyttäytymisenä, esimerkiksi aggressiivisuuden lisääntymisenä (26).

Aivojen rakenteelliset vauriot ja neuropsykiatriset oireet

Muistisairaudet vaikuttavat aivohermosolujen vaurioitumiseen erilaisilla mekanismeilla. Neuropsykiatristen oireiden ilmiasuun vaikuttaa kuitenkin mekanismeja enemmän vaurion topologia: se, missä vaurio sijaitsee ja mitä hermoerkoja se affisioi (27).

Aivojen kuorikerroksen ja syvien osien harmaan aineen sekä niitä yhdistävän valkean aineen rappeutuminen haittaa monella tavalla käyttäytymisen ja tunnetilojen säätelyä. Tällaiset rakenteelliset muutokset voivat olla enemmän (aivoinfarktit) tai vähemmän (vaskulaariset diffuusit valkean aineen muutokset) paikallisia, ja ne liittyvät paitsi kognitiivisten myös psyykkisten oireiden kehittymiseen. Rakenteellisissa (magneettikuvaus) tai toiminnallisissa (toiminnallinen magneettikuvaus tai positroniemissiotomografia) kuvantamistutkimuksissa on havaittu korrelaatioita eri aivoalueiden rappeutumisen ja aineenvaihdon muutosten sekä neuropsykiatristen oireiden välillä (28,29).

Vaurioiden sijainnin merkitys oireiden kehittymiselle ei kuitenkaan ole ominaista vain muistisairauksille, vaan esimerkiksi apatiaan,



KUVA 2. Esimerkkejä muistisairauksien eri neuropsykiatrisiin oireisiin liitetystä vaurioituneista aivoalueista rakenteellisten ja toiminnallisten kuvantamislöydösten perusteella.

ACC = pihtipoimujen etuosa, Amy = mantelitumake; FC = dorsolateraalinen etuaivokuori; HC = hippokampus; ITC = ohimolohkojen alaosien kuorikerros; OFC = orbitofrontaalinen etuaivokuori, PCC = pihtipoimujen takaosat

psykoosioireisiin, kiihtyneisyys-aggressiivisuusoireisiin tai masennusoireisiin liittyvät alueet ovat samoja Alzheimerin taudissa, psykoosisairauksissa tai mielialahäiriöissä (KUVA 2) (28–31). Vaurioituneiden aivoalueiden lateralisaatiokin vaikuttaa: esimerkiksi vasemman etuaivokuoren vaurioiden yhteydessä apatia- ja masennusoireiden riski on suurempi kuin oikean (32).

Paikallisten aivovaurioiden lisäksi merkityksellisiä ovat tunne-elämää ja käyttäytymistä säätelevien ratajärjestelmien, kuten otsalohkopiirien (frontosubkortikaalisten ratajärjestelmien) sekä kortikolimbisten ja kortikokortikaalisten ratajärjestelmien vauriot. Niiden liittymisestä neuropsykiatrisiin oireisiin kuten apatiaan, estottomuuteen tai kiihtyneisyyteen on kertynyt suhteellisen paljon tietoa (29,30). Toiminnallisella magneetikuvauksella on kyetty tutkimaan muun muassa apatia-, estottomuus- ja harhaluuloisuusoireista kärsivien potilaiden hermoverkkojen muuttunutta toimintaa ja yhteyksien toimivuutta (konnektiivisuus, connectivity), mutta tutkimuksia on vähän ja ne ovat tuloksiltaan osittain ristiriitaisia (28,30).

Edellä kuvattuja ratajärjestelmiä moduloivien nousevien monoaminergisten (dopamiini, noradrenaliini, serotoniini) ja kolinergisten ratajärjestelmien rappeutuminen liittyy myös neuropsykiatrisiin oireisiin, vaikka tutkimustieto on toistaiseksi pirstaleista ja tutkitut potilasmäärät reseptorikuvantamisessa ja neuropatologisissa tutkimuksissa pieniä (31,33). Alzheimerin taudissa esiintyvät psykoosi- ja kiihtyneisyysoireet liittyvät frontosubkortikaaliseen D2- ja D3-reseptorien tiheyteen sekä 5-HT_{2a}-reseptorin polymorfismiin ja tiheyteen. Masennusoireet liittyvät 5-HT_{1a}-reseptorien ja noradrenergisten hermosolujen katoon, apatiaoireet kolinergisten reseptorien ja dopamiinin kantajaproteiinin sitoutumisen väheneemiseen (33).

Neuropsykiatristen oireiden hoidossa käytetään samoja lääkkeitä kuin vastaavien psykiatristen sairauksien (muistisairauden psykoosioireiden hoidossa skitsofrenialääkkeitä, kiihtyneisyyden ja ahdistuneisuuden hoidossa SSRI-lääkkeitä ja niin edelleen). Vaikutusmekanismien ajatellaan liittyvän samoihin välittäjäaineisiin.

Psykologiset, neuropsykologiset ja sosiaaliset syyt

Neuropsykiatrinen oireilu ja oireiluun suhtautuminen vaihtelevat eri kulttuureissa ja etnisissä ryhmissä (34). Ilmiöt, jotka aikaisemmin on mielletty vanhuuteen liittyviksi, saattavat nykyisin saada neuropsykiatrisen diagnoosin. Omaishoitajien ja hoitopaikkojen sietokyvystä riippuu, koska muistisairauteen liittyvä ilmiö muuttuu lääketieteellistä hoitoa vaativaksi oireeksi.

Apatiasta, aloitekyvyn ja mielenkiinnon kaatoamisesta sekä emootioiden latistumisesta potilaat eivät itse kärsi, mutta muutoksesta ahdistuneet omaiset saattavat toivoa intensiivisiäkin hoitoja. Oireilusta kuormittuneiden hoitajien uupuminen ja psyykkinen oireilu on myös tavallista, ja se voi heijastua takaisin potilaaseen oireiden lisääntymisenä. Oireita voi vaikeuttaa myös hoitajan kritisoiiva, vihamielinen tai liiallisen emotionaalinen kommunikaatiotyyli (35).

Hoitoympäristön merkitys havaitaan usein vanhuspsykiatrisella osastolla, kun esimerkiksi vaikean kiihtyneisyyden vuoksi sairaalahoitoon lähetetty potilas on osastolla rauhallinen, mutta oireet palaavat pian hänen palattua asuinpaikkaansa. Myös asuin- ja hoitopaikan tarkoituksenmukainen, muistisairaiden potilaiden hoitoon suunniteltu ympäristö vähentää oireita (36).

Persoonallisuuskin vaikuttaa neuropsykiatristen oireiden ilmaantumiseen. Varsinkin neuroottiset persoonallisuudenpiirteet, kuten huolestuneisuus ja jännittyneisyys, tai huonosti vaikeuksiin sopeutuva maladaptiivinen persoonallisuus on tutkimuksissa liitetty muistisairauden neuropsykiatristen oireiden esiintymiseen. Tunnollisuus, sovinnollisuus ja ulospäinsuuntautuneisuus vaikuttavat suojaavilta tekijöiltä (37).

Neuropsykiatriset muutokset kulkevat käsi kädessä neuropsykologisten muutosten kanssa. Toiminnanohjauksen, kielellisten toimintojen ja muistitoimintojen muutokset liittyvät neuropsykiatristen oireiden lisääntymiseen kaikissa degeneratiivisissa muistisairauksissa ja lisääntyneet neuropsykiatriset oireet nopeammin etenevään muistisairauteen (38). Sosi-

aalinen kognitio eli kyky hahmottaa sosiaalisia tilanteita ja ajatella muita suhteessa itseen on muistisairauksien yhteydessä usein heikentynyt ja liittyy käyttäytymisen haitallisiin muutoksiin (39). Muistin heikkeneminen liittyy harhaluuloisuuteen (hukatut tavarat tulkitaan varastetuiksi), ja näköharhat tai visuaaliset väärintunnistamiset (kenkä näyttää kissalta) liittyvät visuokonstruktiviisiin kognitiivisiin häiriöihin (40).

Tutkimustyössä potilaiden varhaiseen tunnistamiseen kehitetty diagnoosi lievä kognitiivinen heikentyminen (mild cognitive impairment, MCI) on saanut rinnalleen työkaluksi käsitteen lievä käytösoire (mild behavior impairment, MBI), jonka avulla ikääntyneille henkilöille ilmaantuneita neuropsykiatrisia oireita voidaan käyttää apuna tunnistettaessa Alzheimerin taudin riskitilaa (41).

Lopuksi

Muistisairauksien käytösoireet asettuvat lääketieteen kentässä neurologian ja psykiatrian välimaastoon. Totunnainen biomekanistinen malli, jossa elimistöön kohdistuvat tekijät käynnistävät patologiset muutokset, jotka edelleen johtavat oireisiin, on riittämätön sekä selittämään oireiden syntyä että toimimaan hoidon suunnittelun perustana. Vaikka tieto oireiden neurobiologisista mekanismeista kumuloituu, ei esimerkiksi kuvantamistutkimuksissa havaittujen aivomuutosten merkityksestä oireiden syntyyn ole varmaa tietoa, vaan löydökset kuvaavat tavallisemmin assosiaatioita kuin syysuhteita.

Ennen kuin muistisairauksien etiopatogeneesiin kehitetään vaikuttavia hoitoja, ei ole odotettavissa läpimurtoa neuropsykiatristen oireiden biologisissa hoitomuodoissakaan. Selvitämällä biologisten, psykologisten ja sosiaalisten tekijöiden merkitystä kunkin oireen osalta klinikko voi parhaiten löytää potilaalle parhaiten soveltuvat hoitomuodot (42). Syvällisempi ymmärrys oireiden biopsykososiaalisista syistä auttaisi myös muita kuin klinikoita, esimerkiksi hämmentyneitä ja uupuneita omaishoitajia tai laadukasta vanhuspalvelua tuottamaan pyrkiviä hyvinvointialueita. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Dementia in Europe yearbook 2019. Estimating the prevalence of dementia in Europe. Luxembourg: Alzheimer Europe 2019.
2. Kales HC, Lyketsos CG, Miller EM, ym. Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: an international Delphi consensus. *Int Psychogeriatr* 2019;31:83–90.
3. Zhao QF, Tan L, Wang HF, ym. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;190:264–71.
4. Cognat E, Sabia S, Fayel A, ym. BPSD patterns in patients with severe neuropsychiatric disturbances: insight from the RECAP study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2023;31:633–9.
5. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG, ym. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:762–9.
6. Devanand DP, Lee S, Huey ED, ym. Associations between neuropsychiatric symptoms and neuropathological diagnoses of Alzheimer disease and related dementias. *JAMA Psychiatry* 2022;79:359.
7. Steele C, Berry K, Brown LJ. Healthcare professionals' experiences of using a biopsychosocial approach to understand behavioural and psychological symptoms of dementia: a qualitative interview study. *Int J Older People Nurs* 2022;17:e12427.
8. James IA, Gray K, Moniz-Cook E, ym. Behavioural and psychological symptoms of dementia: a new framework for holistic understanding and non-pharmacological management. *BJPsych Adv* 2022;28:11–20.
9. Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, ym. Comparative efficacy of interventions for aggressive and agitated behaviors in dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:633.
10. Lam J, Aftab A, Lee E, ym. Positive psychiatry interventions in geriatric mental health. *Curr Treat Options Psychiatry* 2020;7:471–88.
11. Ford AH. Neuropsychiatric aspects of dementia. *Maturitas* 2014;79:209–15.
12. Atee M, Morris T, Macfarlane S, ym. Pain in dementia: prevalence and association with neuropsychiatric behaviors. *J Pain Symptom Manage* 2021;61:1215–26.
13. Kautzor K, Drewel M, Gonzalez H, ym. Malnutrition and neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Dementia Progression study. *Int Psychogeriatr* 2023;35:653–63.
14. Yang B, Tao B, Yin Q, ym. Associations between oral health status, perceived stress, and neuropsychiatric symptoms among community individuals with Alzheimer's disease: a mediation analysis. *Front Aging Neurosci* 2022;13:801209.
15. Shin HY, Han HJ, Shin DJ, ym. Sleep problems associated with behavioral and psychological symptoms as well as cognitive functions in Alzheimer's disease. *J Clin Neurol* 2014;10:203.
16. Kiely KM, Mortby ME, Anstey KJ. Differential associations between sensory loss and neuropsychiatric symptoms in adults with and without a neurocognitive disorder. *Int Psychogeriatr* 2018;30:261–72.
17. Van Der Spek K, Gerritsen DL, Smalbrugge M, ym. Only 10% of the psychotropic drug use for neuropsychiatric symptoms in patients with dementia is fully appropriate. The PROPER I-study. *Int Psychogeriatr* 2016;28:1589–95.
18. De Jong-Schmit BEM, Poortvliet RKE, Böhringer S, ym. Blood pressure, antihypertensive medication and neuropsychiatric symptoms in older people with dementia: the COSMOS study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021;36:46–53.
19. Shah C, DeMichele-Sweet MAA, Sweet RA. Genetics of psychosis of Alzheimer disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2017;174:27–35.
20. Lukiw WJ, Rogaeve EI. Genetics of aggression in Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci* 2017;9:87.
21. Krüger J, Katisko K, Suhonen NM, ym. Otsa-ohimolohkorapeumat – miten tunnistan ja hoidan? *Duodecim* 2021;137:2307–16.
22. Benussi A, Premi E, Gazzina S, ym. Progression of behavioral disturbances and neuropsychiatric symptoms in patients with genetic frontotemporal dementia. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2030194.
23. Sellami L, Bocchetta M, Masellis M, ym. Distinct neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in the three main forms of genetic frontotemporal dementia in the GENFI cohort. *J Alzheimers Dis* 2018;65:147–63.
24. Kuehner JN, Bruggeman EC, Wen Z, ym. Epigenetic regulations in neuropsychiatric disorders. *Front Genet* 2019;10:268.
25. Guzman-Martinez L, Maccioni RB, Andrade V, ym. Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders. *Front Pharmacol* 2019;10:1008.
26. Scassellati C, Galoforo AC, Esposito C, ym. Promising intervention approaches to potentially resolve neuroinflammation and steroid hormones alterations in Alzheimer's disease and its neuropsychiatric symptoms. *Aging Dis* 2021;12:1337.
27. Weintraub S, Mesulam M. With or without FUS, it is the anatomy that dictates the dementia phenotype. *Brain* 2009;132:2906–8.
28. Jenkins LM, Wang L, Rosen H, ym. A transdiagnostic review of neuroimaging studies of apathy and disinhibition in dementia. *Brain* 2022;145:1886–905.
29. Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: what might be associated brain circuits? *Mol Aspects Med* 2015;43:25–37.
30. Chen Y, Dang M, Zhang Z. Brain mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review of symptom-general and -specific lesion patterns. *Mol Neurodegener* 2021;16:38.
31. Ismail Z, Cresse B, Aarsland D, ym. Psychosis in Alzheimer disease — mechanisms, genetics and therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol* 2022;18:131–44.
32. Boublay N, Schott AM, Krolak-Salmon P. Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a review of 20 years of research. *Eur J Neurol* 2016;23:1500–9.
33. Tampi RR, Jeste DV. Dementia is more than memory loss: neuropsychiatric symptoms of dementia and their nonpharmacological and pharmacological management. *Am J Psychiatry* 2022;179:528–43.
34. Ferreira AR, Sá A, Dias CC, ym. Neuropsychiatric symptoms assessment: cross-cultural adaptation and validation of the Portuguese Abe's BPSD Score (ABS). *Clin Gerontol* 2022;45:591–605.
35. Tan EY, De Vugt ME, Deckers K, ym. Interaction of caregiver-expressed emotions and neuropsychiatric symptoms in persons with dementia: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2021;11:e046869.
36. Haddad KE, De Souto Barreto P, Gerard S, ym. Effect of relocation on neuropsychiatric symptoms in elderly adults living in long-term care. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:2183–7.
37. Young JJ, Balachandran S, Garg G, ym. Personality and the risk factors for developing behavioral and psychological symptoms of dementia: a narrative review. *Neurodegener Dis Manag* 2019;9:107–18.
38. Sabates J, Chiu WH, Loi S, ym. The associations between neuropsychiatric symptoms and cognition in people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev, julkaistu verkossa 21.7.2023*. DOI: 10.1007/s11065-023-09608-0
39. Duclos H, Desgranges B, Eustache F, ym. Impairment of social cognition in neurological diseases. *Rev Neurol (Paris)* 2018;174:190–8.
40. Oishi Y, Imamura T, Shimomura T, ym. Visual texture agnosia influences object identification in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Cortex* 2020;129:23–32.
41. Zahinoor I, Smith E, Geda Y, ym. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement* 2016;12:195–202.
42. Hölttä E, Pitkälä K. Muistisairauden neuropsykiatristen oireiden hoito. *Lääkärilehti* 2019;74:242–8.

RISTO VATAJA, LL (väit.), neurologian ja psykiatrian erikoislääkäri, ylilääkäri, linjajohtaja
HUS Aivokeskus, psykiatrian toimiala

TEEMAN TOIMITTAJAT

Esa Jämsen, Tiina Talaslahti ja Jaana Suvisaari

SIDONNAISUUDET

Risto Vataja: Hankkeet (Kehitysvammaisten palvelujärjestelmä Uudellamaalla -hanke; SOTE-sairaalahanke, Uusimaa), muut sidonnaisuudet (HUS toiminnalliset häiriöt -ohjausryhmä)