

G. Stoppe
J. Staedt

Psychopharmakotherapie von Verhaltensstörungen bei Demenzkranken

Psychotropic drug treatment of behavioral disorders in dementia

Zusammenfassung Verhaltensstörungen sind die sozioökonomisch bedeutendsten Symptome von Demenzerkrankungen. Es ist jedoch bis heute kein allgemein akzeptierter Konsens erreicht worden, wie sie operationalisiert und quantifiziert werden sollen. Auch finden sich nur wenige Untersuchungen zu neurobiologischen Korrelaten gestörten Verhaltens bei diesen Patienten. In der Versorgung werden diese Symptome mehrheitlich mit Neuroleptika behandelt, die hier ihr Haupteinsatzgebiet haben. Die Autoren plädieren für den differenzierten – sowohl nach der Art und Schwere der Symptome als auch nach der Art der Demenz – Einsatz der heute zur Verfügung stehenden Pharmaka. In Anbe-

tracht der oft nur kurzfristigen Symptomatik sollte in regelmäßigen Abständen die Notwendigkeit der Therapie überprüft werden, im Zweifel durch einen Reduktions- bzw. Absetzversuch.

Schlüsselwörter Demenz – Verhaltensstörungen – Psychopharmaka

Summary Behavioral disorders in dementia are common and are the most important symptoms with regard to socio-economic burdens. Up to now there is no common international agreement of how to define and measure these disorders. Antidementia trials focus mainly on cognition. Investigations of neurobiological corrolaries of disturbed behavior in the dementias are rare. The same holds true for studies on the longitudinal course of behavioral disorders and their interrelation. Many symptoms may be the expression of variable conditions, e. g., agitation may be related to anxiety or akathisia. In primary care, hospitals and nursing homes, antipsychotics are most often chosen for their treatment. The available data demonstrate at least a modest efficacy. New neuroleptics (risperidone, clozapine, olanzapine) offer some advantages with regard to the risk benefit ratio. Benzodiazepines are frequently prescribed, but seem to be superior to neuroleptics only for the treatment of sleep disorders.

Antidepressants, carbamazepine or valproic acid offer some benefits, but do not provide immediate effects, which may be the reason why they are used much less. For long-term treatment of many behavioral symptoms, they may however be superior. Drugs should also be chosen with regard to dementia etiology. For example, physicians should consider the high neuroleptic sensitivity in dementia of Lewy body type and the anticholinergic sensitivity in dementia of Alzheimer type. Empirical evidence indicates overtreatment of the demented population with sedating psychotropic drugs. With regard to the instability of behavioral disorders in the time course the necessity of drug treatment should always be (re)evaluated.

Key words Dementia – behavioral disorders – psychotropic drugs

Eingegangen: 19. Januar 1999
Akzeptiert: 10. Februar 1999

Priv.-Doz. Dr. med. Gabriela Stoppe (✉)
Psychiatrische Klinik und Poliklinik
Georg-August-Universität
Von-Siebold-Str. 5
D-37075 Göttingen

Priv.-Doz. Dr. med. J. Staedt
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatische Medizin
Otto-von-Guericke-Universität
Leipziger Straße 44
D-39120 Magdeburg

Einleitung

Die epidemiologische Entwicklung führt zu einem Anstieg dementieller Erkrankungen, insbesondere der Alzheimer-Erkrankung (19). In Pflegeheimen macht der Anteil Demenzkranker inzwischen 60–70 % aus (25).

Verhaltensstörungen treten bei den meisten Demenzkranken in den mittleren bis späten Stadien der Erkrankung auf (22). Im Gegensatz zu den gelegentlich stärker beachteten kognitiven Störungen bilden sie den Hauptgrund für die Einweisung in Pflegeheime (18). Folgerichtig sollte insbesondere die Behandlung dieser Störungen sowohl die Lebensqualität der Patienten verbessern als auch eine verzögerte Heimweisung sowie eine bessere psychophysische Gesundheit der Betreuer zur Folge haben. Eine entsprechende Behandlung sollte eine überzeugende Wirksamkeit mit guter Verträglichkeit und geringer Rate an Nebenwirkungen kombinieren. Der folgende Artikel beschreibt den Kenntnisstand zur medikamentösen Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenzen.

Art, Häufigkeit, neurobiologische Modelle von Verhaltensstörungen bei Demenzen

Unter Verhaltensstörungen bei Demenzen werden oft sämtliche nichtkognitiven Symptome zusammengefaßt. Einige Autoren beziehen deshalb psychomotorische Verlangsamung, Interessenverlust und depressive Verstimmung in die Verhaltensstörungen mit ein. Allein die reinen Verhaltensstörungen umfassen bereits ein weites Spektrum von Symptomen. Sowohl ihre Wechselbeziehung als auch ihre Stabilität im Zeitverlauf bzw. ihre Umgebungsabhängigkeit wurden bis vor kurzem in der Demenzforschung überhaupt nicht untersucht (6, 9, 36). Wie weit die Symptome und ihre Beschreibung reichen, mag man an der Vielfalt von Begriffen sehen, die in der Literatur zu diesem Thema zu finden ist: störendes Verhalten, Agitation, Wandern, unkooperatives Verhalten, Inkontinenz, Lärmen, Umherlaufen, Schreien, Veränderungen der Nahrungsaufnahme, Schlafstörungen, sexuelle Verhaltensauffälligkeiten, Affektlabilität, Weinerlichkeit etc. (4, 35, 36). Von den genannten Störungen sind paranoide wahnhaftige Störungen mit etwa 40 %, Agitation mit 40–90 %, Umherwandern mit 30–70 % und verbale und körperliche Aggressionen mit 20–40 % die häufigsten (4, 36).

Wie wichtig es ist, das Muster und den Zusammenhang von Verhaltensstörungen zu betrachten, sei am Beispiel paranoider Symptome bzw. der Agitation aufgezeigt. So kann die Vermutung, daß verlegte Gegenstände gestohlen worden seien, in Zusammenhang mit der zunehmenden Merkschwäche der Patienten stehen (7, 41). Der nur begrenzte Erfolg von Neuroleptika bei diesen „Wahnsymptomen“ belegt dies auch neurobiologisch. Vieldeutig ist besonders die Agi-

tation. Sie kann sowohl ein Ausdruck von Angst als auch die Konsequenz von ängstigenden Halluzinationen, sowohl das Ergebnis von Fehlinterpretationen von Umgebungsreizen als auch eine Neuroleptika-induzierte Akathisie sein (7, 16).

Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand gibt es keinen wesentlichen Unterschied, was Art und Häufigkeit von Verhaltensstörungen angeht, zwischen den verschiedenen Demenztypen (35, 41). Diese Ergebnisse müssen jedoch zumindest als vorläufig dargestellt werden, weil eine Vielzahl von Studien in Altenheimen durchgeführt worden ist und die entsprechenden untersuchten Populationen nur eine fragliche diagnostische und therapeutische Homogenität aufweisen (12). Zukünftige Studien mit Einbeziehung operationalisierter diagnostischer Kriterien sowie standardisierter Skalen für die Erhebung von Verhaltensstörungen könnten doch abweichende Ergebnisse zeigen. Von den bekannten Operationalisierungen sind vor allem die Kriterien für die wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT; NINCDS-ADRDA (15)) zu nennen, die seit den 80er Jahren eine größere internationale Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Studien ermöglichen. Hinzugekommen sind in den 90er Jahren die Kriterien für vaskuläre Demenz (VaD; NINDS-AIREN (24)), die Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ (LBD (14)) und die frontotemporale Degeneration (FTD; Lund-Manchester-Kriterien (37)). Nicht nur in der Forschung, sondern auch bei der Behandlung spielt eine Differenzierung der verschiedenen Demenzformen eine zunehmend größere Rolle, weil therapierelevante neurobiologische Unterschiede zwischen den Erkrankungen bestehen. So gehen LBD mit einer hohen neuroleptischen Sensitivität einher und zeigen unter klassischen Neuroleptika typischerweise eine erhebliche kognitive Verschlechterung und/oder extrapyramidale Symptome (2). Andererseits weisen sie ein erhebliches cholinerges Defizit auf und profitieren damit oft gut von Cholinesterasehemmern (Donepezil, Rivastigmin, Tacrin) (40). Bei den frontotemporalen Demenzen hingegen ist die cholinerge Aktivität nicht wesentlich reduziert (20). Bei letzteren ist deshalb sowohl eine cholinerge Therapie nicht besonders sinnvoll als auch eine anticholinerge Psychopharmakotherapie potentiell nicht so gefährlich.

Eine Therapie bzw. ein Therapieerfolg sollte zudem durch standardisierte bzw. objektive Meßparameter belegt werden können. Dies gilt nicht nur für wissenschaftliche Studien, sondern auch zunehmend für die praktische ärztliche Behandlung in Anbetracht der Diskussion um die Qualitätssicherung. Bezüglich der Definition und Operationalisierung von Verhaltensstörungen bei Demenzen gibt es bisher keinen Konsens. Es finden sich in der Literatur mehr als 30 Skalen und immer wieder auch neue (10, 39). Ein Grund für diese Heterogenität ist sicherlich, daß in den heutigen Richtlinien für die Zulassung von Antidementiva der Messung der kognitiven Störungen Vorrang eingeräumt wird und damit der Druck zu einem Konsens gering ist. In Anbetracht der wohlbekannteren Tatsache, daß sowohl die Kognition die Verhaltensstörung beein-

flußt als auch Verhalten und Affekt die Kognition beeinflussen, ist es wünschenswert, in Zukunft Affektivität und Verhalten mitzuuntersuchen.

Stellenwert der Psychopharmakotherapie von Verhaltensstörungen

Die meisten Autoren sind sich einig, daß bei allen Verhaltensstörungen zunächst behandelbare Ursachen identifiziert werden müssen. Dies bedeutet im Einzelfall die Beseitigung bzw. Modifikation störender Umgebungsreize, die Behandlung von Infektionen, sensorischen Störungen oder anderen körperlichen Erkrankungen. Auch sollten iatrogen verursachte Verhaltensstörungen infolge z. B. inadäquater/unverträglicher Medikationen ausgeschlossen werden. Anschließend sollten milieu- und andere nichtpharmakologische Ansätze eingesetzt werden. Hierbei ist insbesondere eine Stabilisierung des Tag-Nacht-Rhythmus z. B. bei Schlafstörungen und Inkontinenz zu nennen. Erst bei Persistieren der Symptome sollte eine Pharmakotherapie begonnen werden (5, 33, 41, 42).

Die Entscheidung für oder gegen eine Psychopharmakotherapie mag noch von der Art der Symptome beeinflusst werden. So gelten bestimmte Symptome als relativ pharmakoresistent (Wandern, Räumen, Verlegen, Stehlen, Schreien, Persönlichkeitsauffälligkeiten), andere als relativ gut behandelbar (Wahn, Halluzinationen, Agitation, Rückzug) (5). Die Pharmako-Resistenz kann sich natürlich nur auf die Medikamente beziehen, die bisher schon versucht worden sind, vor allem also Neuroleptika, und es darf nicht abgeleitet werden, daß diese generell auch in Zukunft nicht pharmakotherapeutisch behandelbar sind. Wenn nun also eine gewisse Wahrscheinlichkeit besteht, daß Pharmaka hilfreich sein könnten, so empfehlen einige Autoren zunächst den Einsatz von Neuroleptika und erst, wenn diese nicht hilfreich sind, andere Therapien (41). Andere Autoren, so auch wir, halten es für sinnvoll, zunächst eine syndromatische Zuordnung der Symptome zu Symptomkomplexen wie Angst, Depressivität oder paranoidem Erleben vorzunehmen und entsprechend primär anxiolytisch, antidepressiv oder neuroleptisch zu behandeln (16, 31, 42).

Spezielle Psychopharmaka

Neuroleptika

Neuroleptika spielen entsprechend eine große Rolle, und die Verhaltensstörungen im Alter – nicht etwa die Schizophrenien – sind das Hauptindikationsgebiet für Neuroleptika (13) und auch Mittel der Wahl für diese Indikation in der hausärztlichen Versorgung (29, 30). Dies steht im auffälligen Kontrast zu einer mangelhaften wissenschaftlichen Beweislage. Daß

hier auch nicht geeignete bzw. unsinnige Medikationen erfolgen, wird durch entsprechende Erfahrungen mit den US-amerikanischen OBRA-Maßnahmen gestützt (28). Langfristig konnten bei bis zu 75 % der Patienten die Neuroleptika abgesetzt bzw. reduziert werden, worunter sich bei einem Großteil von ihnen der klinische Befund verbesserte und Nebenwirkungen abnahmen (27).

Eine Reihe von Studien mit konventionellen Neuroleptika erbrachte einen eher mäßigen Effekt auf die Verhaltensstörungen, wobei die o. g. Kritikpunkte zum Studiendesign berücksichtigt werden müssen. Hinzu kam ein relativ großer Placebo-Effekt (26). Eine Nutzen-Risiko-Abschätzung muß das nicht unerhebliche Risiko für Nebenwirkungen bei dieser besonders vulnerablen Population beachten. Bei bis zu 50 % der Älteren treten unter Neuroleptika extrapyramidale Störwirkungen wie Parkinson-Syndrom, tardive Dyskinesien und Akathisien auf (1). Diese werden leider oft nicht als Nebenwirkungen erkannt. In Anbetracht einer etwa 20%igen Mortalität bei Stürzen in dieser Altersgruppe sind auch orthostatische Hypotensionen und übermäßige Sedierungen als Nebenwirkungen zu beachten (23). Insbesondere bei Patienten mit DAT oder mit LBD sind anticholinerge Störwirkungen mit kognitiver Verschlechterung, Delirien und herabgesetzter Krampfschwelle zu beachten (31, 33). Generell verhindern schon bei geringeren Dosierungen auftretende Mundtrockenheit, Sehstörungen, Verstopfung und Harnverhalt mitunter adäquate Psychopharmakadosierungen.

Neue Neuroleptika haben in den letzten Jahren eine erhebliche Hoffnung in diesem Bereich gebracht. Von der Erweiterung des Fensters zwischen therapeutischem Effekt und Auftreten extrapyramidaler Störwirkungen können Alte und Demente besonders profitieren. Untersucht wurden bis jetzt jedoch nur Clozapin, Risperidon und Olanzapin, während für andere neuere Substanzen noch keine Daten vorliegen. Die Autoren haben diese Medikamente an anderer Stelle ausführlich diskutiert (31).

Risperidon hat sich inzwischen auch in größeren Untersuchungen als wirksam in Dosierungen von 1–2 mg/Tag bei dieser Patientenpopulation erwiesen. Es wurde dabei allgemein gut vertragen und zeigte sich auch erfolgreich, wenn vorher konventionelle Neuroleptika nicht vertragen wurden. Aufgrund der zu vernachlässigenden anticholinergen Wirkungen ist die Substanz insbesondere bei Patienten mit DAT oder LBD gut einzusetzen. Bei Clozapin und auch Olanzapin zeigten sich keine extrapyramidalen Störwirkungen, was in Anbetracht der entsprechenden Rezeptor-Affinität auch nicht zu erwarten war, jedoch bei höheren Dosierungen offensichtlich in Anbetracht der relativ hohen anticholinergen Potenz bei einzelnen Patienten Verwirrtheit und exzessive Sedierung. Bei Patienten mit Parkinson-Demenz sind diese Mittel jedoch Therapie der Wahl, weil hier die anticholinerge Komponente auch der Behandlung der Grundkrankheit entgegenkommt. Clozapin sollte mit sehr geringer Dosierung begonnen werden

(6,25 mg/Tag) und ganz allmählich (über Tage und Monate) höher titriert werden. Auf das vorgeschriebene hämatologische Monitoring ist auch bei alten Patienten zu achten. Dosierungen von bis zu 8 mg/Tag von Olanzapin werden offensichtlich gut vertragen, reichen jedoch mitunter für die Behandlung psychotischer Störungen nicht aus.

Antidepressiva

Bei den Antidepressiva wird insbesondere der Einsatz von Substanzen empfohlen, die eine niedrige anticholinerge Affinität haben. Dies gilt insbesondere für die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und auch für Substanzen wie Moclobemid und Trazodon (10). In bisher wenigen Untersuchungen zeigten die SSRI einen guten Effekt auf affektive Störungen, Affektlabilität und andere Verhaltensstörungen (8, 34). Bisher fehlen jedoch Studien an Patienten mit schweren Verhaltensstörungen (10). Entgegen den Erwartungen wurden in Studien jedoch auch trizyklische Antidepressiva (Imipramin, Doxepin) ohne kognitive Verschlechterung von dieser Patientengruppe gut toleriert und waren wirksam (10). Insbesondere im US-amerikanischen Bereich wird Trazodon häufig für Agitation, Schlafstörungen und Verhaltensstörungen eingesetzt. Einige Autoren vertreten die nachvollziehbare Position, daß in Anbetracht einer zu erwartenden Langzeitbehandlung diese Medikamente eine zu bevorzugende Alternative gegenüber Benzodiazepinen und Neuroleptika sind (5, 32). Die Dosierungen entsprechen oft den „Erwachsenendosen“, bei einigen Substanzen ist eine niedrigere Dosis im Alter erforderlich (Trizyklika, Trazodon).

Bei milderer Agitation kann auch Buspiron (20–60 mg) eingesetzt werden, was sich als sehr verträglich gezeigt hat. Es ist jedoch nicht sicher, ob es z. B. Trazodon und auch Placebo wirklich überlegen ist (10).

Benzodiazepine

Benzodiazepine haben in einigen kontrollierten Untersuchungen einer Placebobehandlung überlegene Effekte erbracht. In Vergleichsuntersuchungen ergaben sich jedoch Hinweise, daß sie nur bei der Behandlung von Schlafstörungen den Neuroleptika überlegen sind. Die meisten Studien sind jedoch älter mit entsprechenden Konsequenzen (schlechte diagnostische Operationalisierung, keine standardisierte Messung). Insgesamt sind Benzodiazepine jedoch gut verträglich, wenn sie richtig eingesetzt werden. Insbesondere bei Demenz-Patienten müssen als ungünstige Effekte Verwirrtheit, Tagesmüdigkeit, Koordinationsstörungen und eine Sturzneigung einbezogen werden. Auch sollten Benzodiazepine mit kurzer Halbwertszeit und ohne aktive Metaboliten (z. B. Oxazepam, Temazepam, Lorazepam) vorgezogen werden (10, 41).

Andere Substanzen

Hier sollen einige Substanzen erwähnt werden, die zumindest in mehreren Studien untersucht worden sind:

Selegilin hat allenfalls geringfügige Effekte gezeigt (10). Betablocker, z. B. Propranolol, wurden in kleinen heterogenen Gruppen von dementen Patienten untersucht und ergaben inkonsistente Effekte, zumal erst in höheren Dosen (z. B. 200–800 mg Propranolol), insbesondere auf aggressives Verhalten. Beide Substanzen sind derzeit nicht für die Routine zu empfehlen (10).

Therapieversuche können jedoch mit Carbamazepin und auch Valproinsäure unternommen werden. Carbamazepin (100–800 mg/d) zeigte in einigen Untersuchungen innerhalb von etwa vier Wochen positive Effekte auf Agitation, Ängstlichkeit und Unruhe (10). Valproinsäure zeigte in ersten Untersuchungen ebenfalls gute Effekte (10, 21).

Von Interesse sind gute Effekte von cholinergen Antidementiva auch auf die Verhaltensstörungen. So zeigte schon eine ältere kleine Untersuchung vergleichbare Effekte von Physostigmin und Haloperidol (11). Der neue Muskarinagonist Xanomelin ebenso wie die Cholinesterasehemmer zeigten signifikante Effekte auch auf die Verhaltensstörungen (3, 17).

Schlußfolgerung

Im Vergleich zur Verordnung und Häufigkeit ist die wissenschaftliche Basis zur Behandlung von Verhaltensstörungen mit Psychopharmaka bisher vergleichsweise dünn. Der Beginn einer Psychopharmakotherapie ist an bestimmte Bedingungen zu knüpfen, im Verlauf muß die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung regelmäßig überprüft werden und stets bezüglich des Nutzen-Risiko-Profiles evaluiert werden. Die meistverordneten Medikamente sind Neuroleptika, wobei hier moderne Substanzen deutliche Vorteile zeigen. Aus Sicht der Autoren werden die Möglichkeiten von Antidepressiva (insbesondere nebenwirkungsärmeren) sowie von Valproinsäure und Carbamazepin insbesondere bei der Behandlung von ängstlichen bzw. depressiv geprägten Störungsbildern im klinischen Alltag bisher zu wenig genutzt. Dies mag zum Teil darin begründet sein, daß anders als bei Neuroleptika und Benzodiazepinen der Wirkungseintritt nicht innerhalb von Stunden, sondern oft erst innerhalb eines Zeitraumes von 4 bis 6 Wochen beobachtet werden kann. Bei absehbar längerfristiger Behandlung ist entsprechende Geduld hier lohnend.

Neben methodischen Verbesserungen sind Vergleichsuntersuchungen von verschiedenen Psychopharmaka zu fordern. Auch zum Effekt von Kombinationen verschiedener Substanzen respektive Behandlungsansätzen gibt es bisher nur wenig publizierte Erfahrungen.

Literatur

1. Avorn J, Monane M, Everitt DE, Beers MH, Fields D (1994) Clinical assessment of extrapyramidal signs in nursing home patients given antipsychotic medication. *Arch Intern Med* 154:1113–1117
2. Ballard CG, Grace J, McKeith IG, Holmes C (1998) Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Lancet* 351:1032–1033
3. Bodicki NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, Shannon HE, Tollefson GD, Rasmussen K, Bymaster FP, Hurley DJ, Potter WZ, Paul SM (1997) Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 54:465–473
4. Burns A, Jacoby R, Levy R (1990) Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease: IV. Disorders of behaviour. *Br J Psychiatry* 157:1063–1069
5. Class CA, Schneider L, Farlow MR (1997) Optimal management of behavioural disorders associated with dementia. *Drugs & Aging* 10:95–106
6. Cohen-Mansfield J, Werner P (1998) Longitudinal changes in behavioral problems in old age: a study in an adult day care population. *J Gerontol A (Biol Sci Med Sci)* 53: M65–M71
7. Devanand DP, Brockington CD, Moody BJ (1992) Behavioral syndromes in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatrics* 4: 161–184
8. Gottfries CG, Karlsson I, Nyth AL (1992) Treatment of depression in elderly patients with and without dementia disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 6:55–64
9. Haupt M, Janner M, Stierstorfer A, Kretschmar C (1998) Das Erscheinungsbild und die Verlaufsstabilität von nicht-kognitiven Symptommustern bei Patienten mit Alzheimerscher Krankheit. *Fortschr Neurol Psychiatr* 66:233–240
10. Herrmann N, Lanctot KL, Naranjo CA (1996) Behavioural disorders in demented elderly patients. Current issues in pharmacotherapy. *CNS drugs* 6:280–300
11. Gorman DG, Read S, Cummings JL (1993) Cholinergic therapy of behavioural disturbances on Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioural Neurology* 6:229–234
12. Katz IR, Rovner B (1993) Psychiatric disorders in the nursing home: a selective review of studies related to clinical care. *Int J Geriatr Psychiatry* 8:75–87
13. Linden M (1999) Pharmakoepidemiologie der Neuroleptika-Verordnung bei nicht-schizophrenen Störungen. In: Gaebel W (Hrsg) Stellenwert der Neuroleptika bei der Behandlung nicht-schizophrener Krankheitsbilder. Springer, Berlin (im Druck)
14. McKeith LG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH (1996) Consensus guidelines of the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *Neurology* 47:1113–1124
15. McKhann G, Drachmann D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939–944
16. Mintzer JE, Brawman-Mintzer O (1996) Agitation as a possible expression of generalized anxiety disorder in demented elderly patients: toward a treatment approach. *J Clin Psychiatry* 57 (suppl 7): 55–63
17. Morris JC, Cyrus PA, Orazem J, Mas J, Bieber F, Ruzicka BB, Gulanski B (1998) Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 50:1222–1230
18. O'Donnell BF, Drachman DA, Barnes HJ, Peterson KE, Swearer JM, Lew RA (1992) Incontinence and troublesome behaviors predict institutionalization in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 5:45–52
19. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A (1995) Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam Study. *BMJ* 310:970–973
20. Pasquier F, Petit H (1997) Frontotemporal dementia: its rediscovery. *Eur Neurology* 38:1–6
21. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, Gaile S (1997) An open trial of valproate for agitation in geriatric neuropsychiatric disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 5:344–351
22. Rapp MS, Flint AJ, Herman N, Proulx G (1992) Behavioural disturbances in the demented elderly: phenomenology, pharmacotherapy and behavioural management. *Can J Psychiatry* 37:651–657
23. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ 3d (1987) Psychotropic drug use and risk of hip fracture. *N Engl J Med* 316:363–369
24. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, Moody DM, O'Brien MD, Yamaguchi T, Gragan J, Drayer BP, Bennett DA, Fisher M, Ogata J, Kokmen E, Bermejo F, Wolf PA, Gorelick PB, Bick KL, Pajean AK, Bell MA, DeCarli C, Culebras A, Korczyn AD, Bogousslavsky J, Hartmann A, Scheinberg P (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43:250–260
25. Rovner BW, Germa PS, Broadhead J, Morriss RK, Brant LJ, Blaustein J, Folstein MF (1990) The prevalence and management of dementia and other psychiatric disorders in nursing homes. *Int Psychogeriatrics* 2: 13–24
26. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA (1990) A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 38:553–563
27. Semla TP, Palla K, Poddig B, Brauner DJ (1994) Effect of the Omnibus Reconciliation Act 1987 on antipsychotic prescribing in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 42:648–652
28. Streim JE (1995) OBRA regulations and psychiatric care in the nursing home. *Psychiat Ann* 25:413–418
29. Stoppe G, Sandholzer H, Staedt J, Winter S, Kiefer J, Rütger E (1995) Sleep disturbances in the demented elderly: Treatment in ambulatory care. *Sleep* 18:844–848
30. Stoppe G, Sandholzer H, Winter S, Kiefer J, Staedt J (1998) Treatment of the memory disturbed elderly in primary care. *Primary Care Psychiatry* 4:205–209
31. Stoppe G, Brandt C, Staedt J (1999) Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. *Drugs & Aging* 14:55–68
32. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME (1997) A doubleblind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 5:60–69
33. Sunderland T (1996) Treatment of the elderly suffering from psychosis and dementia. *J Clin Psychiatry* 57 (suppl 9):53–56
34. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL (1997) Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 58:212–216
35. Swearer JM, Drachman DA, O'Donnell BF, Mitchell AL (1988) Troublesome and disruptive behaviors in dementia: relationships to diagnosis and disease severity. *J Am Geriatr Soc* 36:784–790
36. Teri L, Borson S, Kiyak A, Yamagishi M (1989) Behavioral disturbance, cognitive dysfunction, and functional skill: prevalence and relationship in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 37:109–116
37. The Lund and Manchester Groups (1994) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 57:416–418
38. Maletta GJ (1990) Pharmacologic treatment and management of the aggressive

- demented patient. *Psychiat Ann* 20:446–455
39. Weiner MF, Koss E, Wild KV, Folks DG, Tariot P, Luszczynska H, Whitehouse P (1996) Measures of psychiatric symptoms in Alzheimer patients: a review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 10 (1):20–30
40. Wilcock GK, Scott M (1994) Tacrine for senile dementia of Alzheimer's or Lewy body type. *Lancet* 344:544
41. Yeager BF, Farnett LE, Ruzicka SA (1995) Management of the behavioral manifestations of dementia. *Arch Intern Med* 155: 250–260
42. Zayas EM, Grossberg GT (1996) Treating the agitated Alzheimer patient. *J Clin Psychiatry* 57 (suppl 7):46–51