

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΩΝ ΑΝΟΪΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ «ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΕΡΥΘΡΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ»

Γεώργιος Ευσταθίου^{1,2}, Κωνσταντίνος Αργυρόπουλος², Κωνσταντίνος Ντασόπουλος¹, Βαρβάρα Αλιμπέρτη¹

¹ Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός»

² Κοινό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Διαχείριση Γήρανσης και Χρονίων Νοσημάτων» της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και του Ελληνικού Ανοικτού Πανεπιστημίου

Περίληψη

Η άνοια είναι μία συχνή νόσος με σημαντικό αντίκτυπο τόσο στους συγγενείς του ασθενούς όσο και στην κοινωνία. Ωστόσο πολλές φορές δεν είναι τόσο η απώλεια μνήμης που δημιουργεί πρόβλημα στην καθημερινότητα του ασθενούς και της οικογένειάς του όσο τα συμπεριφορικά συμπτώματα (απάθεια, κατάθλιψη, άγχος, παραλήρημα) που συνοδεύουν τη νόσο.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή της συχνότητας των νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων που συχνά συνοδεύουν τα κυριότερα ανοϊκά σύνδρομα που συναντάμε στην καθημερινή κλινική πράξη καθώς και της ψυχολογικής επιβάρυνσης των φροντιστών και κατά συνέπεια η εξαγωγή συμπερασμάτων για τον επιπολασμό τους και τη συσχέτισή τους με το ιστορικό των ασθενών.

Πραγματοποιήθηκε μια συγχρονική μελέτη σε 70 νοσηλευόμενους ασθενείς με άνοια της Νευρολογικής και της Α' Παθολογικής κλινικής του νοσοκομείου «Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός» και στους φροντιστές τους. Χρησιμοποιήθηκε ένα ανώνυμο ερωτηματολόγιο καταγραφής των δημογραφικών στοιχείων των ασθενών και του ιατρικού ιστορικού τους, το ερωτηματολόγιο Mini Mental test (MMSE) για την αξιολόγηση της νοητικής τους κατάστασης και το Neuropsychiatric Inventory (NPI) για την καταγραφή των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων (ΝΨΣ) και της ψυχολογικής επιβάρυνσης των φροντιστών. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα SPSS 24.0. Με βάση τα αποτελέσματα του MMSE το 41,4% εμφανίζει σοβαρού βαθμού άνοια, το 48,6% μέτριου βαθμού ενώ ελαφριά και ήπια βαθμού το 10%. Το 98,6% των συμμετεχόντων εμφανίζει τουλάχιστον ένα νευροψυχιατρικό σύμπτωμα με συχνότερο την απάθεια και με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων να είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με προχωρημένη άνοια. Ακόμη παρατηρήθηκε ότι τόσο οι αναστολές ακετυλοχολινεστεράσης όσο και τα ψυχοτρόπα φάρμακα σχετίζονται με μειωμένη βαρύτητα των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων αλλά και με μειωμένη ψυχολογική επιβάρυνση των φροντιστών.

Η έγκαιρη διάγνωση των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων σε ανοϊκούς ασθενείς και η εφαρμογή στοχευμένων φαρμακευτικών παρεμβάσεων μπορεί να συμβάλει στη μείωση της ψυχολογικής επιβάρυνσης τόσο του ασθενούς όσο και του φροντιστή του.

Λέξεις ευρητηρίου: άνοια, νευροψυχιατρικά συμπτώματα, φροντιστές, ψυχολογική επιβάρυνση

EVALUATION OF NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS OF HOSPITALIZED DEMENTED PATIENTS AT «HELLENIC RED CROSS» HOSPITAL

Georgios Efstathiou^{1,2}, Konstantinos Argyropoulos², Konstantinos Ntasopoulos¹, Varvara Alimperi¹

¹ Department of Neurology, Red Cross Hospital «Korgialeneio-Benakeio», Athens

² Joint Postgraduate Program «Management of Aging and Chronic Diseases» Medical School University of Thessaly, Hellenic Open University

Abstract

Dementia is a common disease with a significant impact on both the patient's relatives and society. However, it is often not so much the memory loss that creates a problem in the everyday life of the patient and his family as well as the behavioral symptoms (apathy, depression, anxiety, delirium) that accompany the disease.

The purpose of the present study was to estimate the frequency of the neuropsychiatric manifestations that often accompany the main dementia syndromes that we encounter in the daily clinical practice and the psychological burden of caregivers and thus to infer conclusions about their prevalence and their correlation with the sociodemographic characteristics and medical history of patients.

We conducted a cross-section study among 70 hospitalized demented patients and their caregivers of the Neurological and the 1st Internal Medicine Department of the «Hellenic Red Cross» Hospital. An anonymous questionnaire was used to record the patients' sociodemographic data and medical history, the Mini Mental State Examination (MMSE) questionnaire for assessing their cognitive health state, and the Neuropsychiatric Inventory (NPI) to estimate neuropsychiatric symptoms and the psychological burden of caregivers. The statistical analysis was performed with the SPSS 24.0 Statistical Package. According to MMSE 41,4% of the participants screened positive for severe dementia, 48,6% moderate and 10% mild dementia. 98,6% of the demented patients presented with at least one neuropsychiatric symptom with apathy being the most frequent and with the severity of the symptoms being greater in patients with advanced dementia. It was also observed that both acetylcholinesterase inhibitors and psychotropic drugs were associated with reduced severity of neuropsychiatric symptoms and with reduced psychological burden on caregivers.

Early identification of neuropsychiatric symptoms in demented patients and the implementation of pharmaceutical treatment may improve mental health burden for both patients and caregivers.

Key words: dementia, neuropsychiatric symptoms, caregivers, psychological burden

Εισαγωγή

Σε όλες τις μορφές άνοιας εκτός από τη διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών παρατηρείται και ένα ευρύ φάσμα συμπεριφορικών διαταραχών, που έχει επικρατήσει να ονομάζονται νευροψυχιατρικά συμπτώματα (ΝΨΣ). Στη διεθνή βιβλιογραφία όταν γίνεται λόγος για ΝΨΣ συνήθως αναφέρεται στα ακόλουθα: απάθεια, κατάθλιψη, αγχώδεις εκδηλώσεις, παραληρήματα, ψευδαισθήσεις, ευφορική διάθεση, άρση αναστολών, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παθολογική κινητική συμπεριφορά, διαταραχή του ύπνου και διαταραχή της πρόσληψης τροφής. Η συχνότητα των ΝΨΣ υπολογίζεται έως και 97% ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου¹. Τα ΝΨΣ έχουν άμεση συσχέτιση με τη νευροεκφυλιστική διαδικασία και θα μπορούσαμε να πούμε ότι είναι εν μέρει αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης

του άρρωστου εγκεφάλου με ένα περιβάλλον που γίνεται όλο και λιγότερο οικείο.

Σε μία μετα-ανάλυση των Zhao et al² με τη χρήση της κλίμακας Neuropsychiatric Inventory προέκυψε ότι το συχνότερο ΝΨΣ ήταν η απάθεια και ακολουθούνταν από την κατάθλιψη, επιθετικότητα, άγχος, διαταραχές ύπνου, ευερεθιστότητα, διαταραχές της όρεξης, παθολογική κινητική συμπεριφορά, παραλήρημα, άρση αναστολών, ψευδαισθήσεις και στο τέλος ευφορία.

Η επίδραση των ΝΨΣ τόσο στους ασθενείς και στους φροντιστές τους όσο και στο σύστημα υγείας είναι δραματική. Υπολογίζεται ότι το 30% του κόστους για τη διαχείριση των ανοϊκών ασθενών καταλογίζεται στην ύπαρξη των ΝΨΣ¹. Τα ΝΨΣ σε αντίθεση με τα γνωσιακά συμπτώματα που παραδοσιακά αποτελούν τον πυρήνα του ανοϊκού συνδρόμου, είναι αυτά που τείνουν

να δημιουργούν τη μεγαλύτερη επιβάρυνση στους ασθενείς και στους φροντιστές και συνήθως οδηγούν σε ταχύτερη ιδρυματοποίηση, αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα, αύξηση του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο και αυξημένη ψυχολογική επιβάρυνση των φροντιστών. Οι φροντιστές ασθενών με ΝΨΣ αναφέρουν μεγαλύτερο ποσοστό άγχους και κατάθλιψης σε σχέση με φροντιστές ασθενών χωρίς ΝΨΣ³. Τα κλινικώς σημαντικά ΝΨΣ αν αφεθούν χωρίς θεραπεία σχετίζονται με ταχύτερη επιδείνωση της νόσου.

Για την παθογένεσή τους έχουν διατυπωθεί τρία μοντέλα⁴:

- η υπόθεση των συμπτωμάτων (symptom hypothesis), η οποία θεωρεί ότι τα ΝΨΣ είναι απευθείας αποτέλεσμα της υποκείμενης νευροεκφυλιστικής διεργασίας και κατά συνέπεια θεωρούνται σύμπτωμα της νόσου.
- η υπόθεση των παραγόντων κινδύνου (risk factor hypothesis), η οποία θεωρεί ότι τα ΝΨΣ προκύπτουν από έτερη παθολογική διεργασία, η οποία μειώνει την ικανότητα του εγκεφάλου να αντιμετωπίσει την νευροεκφυλιστική διεργασία. Η θεραπεία των ΝΨΣ επομένως θα πρέπει να εστιάζει στην δεύτερη υποκείμενη διεργασία.
- η υπόθεση των ακάλυπτων αναγκών (unmet needs hypothesis), η οποία αφορά ασθενείς με προχωρημένη άνοια και περιορισμένη ικανότητα επικοινωνίας. Αυτή η υπόθεση θεωρεί ότι τα ΝΨΣ προκύπτουν από την αδυναμία του ασθενούς να ικανοποιήσει τις ανάγκες του και από την αδυναμία του φροντιστή να αντιληφθεί τι χρειάζεται ο ασθενής.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα ΝΨΣ συναντώνται σε όλους σχεδόν τους ανοϊκούς ασθενείς είναι δυνατόν από την αξιολόγησή τους να προκύψουν ορισμένα νευροψυχιατρικά προφίλ χαρακτηριστικά για κάθε τύπο άνοιας. Αφ' ενός η αξιολόγηση των ΝΨΣ μπορεί να συμβάλει σε σημαντικό βαθμό στη διάγνωση του άνοιας αφ' ετέρου σε ερευνητικό επίπεδο να συμβάλει στην ταυτοποίηση των εμπλεκόμενων νευρωνικών κυκλωμάτων καθώς στο τομέα της θεραπευτικής παρέμβασης είναι πιο χρήσιμη η σύνδεση των εμπλεκόμενων δομών με ένα ψυχιατρικό σύνδρομο παρά με ένα μεμονωμένο σύμπτωμα⁷.

Σε διάφορες μελέτες^{5,6} προτιμάται ο καταμερισμός των ΝΨΣ σε ομάδες. Συχνότερα η απάθεια, η κατάθλιψη και το άγχος αναφέρονται ως συμπτώματα σχετιζόμενα με τη διάθεση (mood symptoms), οι ψευδαισθήσεις και το παραλήρημα αναφέρονται ως ψυχωτικά συμπτώματα (psychotic symptoms), ενώ η άρση αναστολών και η ευφορία αναφέρονται ως μετωπιαία συμπτώματα (frontal symptoms). Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι σε γενικά πλαίσια οι ανοϊκοί ασθενείς παρουσιάζουν συχνότερα ΝΨΣ σχετιζόμενα με τη διάθεση (θυμικά) π.χ. κατάθλιψη, άγχος, απάθεια, με τα ψυχωτικά συμπτώματα να έρχονται δεύτερα. Τα ΝΨΣ που συναντώνται σπανιότερα είναι τα λεγόμενα μετωπιαία.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η αξιολόγηση της συχνότητας και της βαρύτητας των ΝΨΣ σε έναν πληθυσμό νοσηλευόμενων ανοϊκών ασθενών στο Νοσοκομείο «Ερυθρός Σταυρός». Πιο συγκεκριμένα οι τομείς, που διερευνά η συγκεκριμένη εργασία είναι οι κάτωθι:

- συχνότητα ΝΨΣ στον εξεταζόμενο πληθυσμό
- σχέση μεταξύ των 1)σκορ του MMSE και του NPI 2) σκορ NPI και μορφωτικό επίπεδο
- σκορ NPI και χρήση αναστολέων ακετυλοχολινεστεράσης (AChEI) – μεμαντίνης/ψυχοτρόπων φαρμάκων
- ψυχολογική επιβάρυνση φροντιστών (ποιο ΝΨΣ επιφέρει τη μεγαλύτερη επιβάρυνση, αν η επιβάρυνση σχετίζεται με τη βαρύτητα της άνοιας και αν τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται έναντι της άνοιας (AChEI – μεμαντίνη) παίζουν ρόλο στη μείωση της επιβάρυνσης).
- είναι δυνατή η κατανομή τους σε clusters; (π.χ. θυμικά, μετωπιαία, ψυχωτικά).

Υλικό και Μέθοδος

Η παρούσα εργασία είναι μια συγχρονική μελέτη (cross-sectional study), που διεξήχθη από το Μάρτιο έως το Μάιο του 2019 στο Νοσοκομείο «Ερυθρός Σταυρός». Αντικείμενό της αποτέλεσαν 70 ανοϊκοί ασθενείς της Νευρολογικής και της Α' Παθολογικής κλινικής. Κριτήριο εισαγωγής στην έρευνα αποτέλεσε η παρουσία ανοϊκής συνδρομής με βάση τα κριτήρια του DSM-V για την Μείζονα Νευρο-γνωσική Διαταραχή (Major Neurocognitive Disorder). Για τη διάγνωση της άνοιας απαιτείται έκπτωση σε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα πεδία (προσοχή, μνήμη, λόγος, εκτελεστική λειτουργία, κοινωνικότητα, οπτικοχωρική αντίληψη) που επιδρά στην καθημερινότητα του ασθενούς και δεν οφείλεται σε οργανικό ψυχοσύνδρομο ή άλλη ψυχική νόσο. Στην έρευνα δε συμπεριελήφθησαν άτομα, στα οποία υπήρχε η πιθανότητα αναστρέψιμης νοτικής έκπτωσης (π.χ. έλλειψη Β12, υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης) καθώς και ασθενείς στους οποίους η διάγνωση εισόδου επέφερε σημαντική μεταβολή στη νοτική τους κατάσταση (π.χ. βαρύ ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό).

Για την περιγραφική ανάλυση των ονομαστικών (φύλο κτλ.) και διατάξιμων μέτρων (ηλικιακή κατηγορία κτλ.), υπολογίστηκαν η συχνότητα και η σχετική συχνότητα των μεταβλητών. Για τις συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. Για τον έλεγχο της προσαρμογής στην κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Kolmogorov-Smirnov και για τον έλεγχο ομοιογένειας των διασπορών ο έλεγχος του Levene, σε καμία περίπτωση δεν απορρίφθηκαν οι αντίστοιχοι έλεγχοι, επομένως μπορούσε να γίνει χρήση παραμετρικών μεθόδων για τη σύγκριση των μέσων τιμών, στις περιπτώσεις

που η ανεξάρτητη μεταβλητή είχε περισσότερα των 2 επιπέδων (έλεγχος ANOVA).

Αρχικώς χρησιμοποιήθηκε ένα δημογραφικό ερωτηματολόγιο για τη συλλογή δεδομένων για το ιατρικό και κοινωνικό ιστορικό του ασθενούς, αξιολογήθηκε η νοητική του κατάσταση με το τεστ Mini-Mental και έπειτα αξιολογήθηκαν τα ΝΨΣ με τη χρήση του NPI.

Το NPI δημιουργήθηκε το 1994 από τους Cummings et al⁸, για να αξιολογήσει το φάσμα της ψυχοπαθολογίας που συχνά συνοδεύει την άνοια. Έχει σταθμιστεί σε πολλές γλώσσες. Στα ελληνικά σταθμίστηκε από τους Politis et al⁹. Το NPI αξιολογεί δώδεκα συμπεριφορικά πεδία: παραλήρημα, ψευδαισθήσεις, επιθετικότητα, κατάθλιψη, άγχος, απάθεια, ευφορική διάθεση, άρση αναστολών, ευερεθιστότητα, παθολογική κινητική συμπεριφορά, διαταραχές συμπεριφοράς τη νύχτα και διαταραχές της διατροφής. Κάθε πεδίο αναγράφει ορισμένα παραδείγματα παθολογικών συμπεριφορών που αντιστοιχούν σε αυτό. Αξιολογούνται η συχνότητα των παθολογικών συμπεριφορών κάθε πεδίου ξεχωριστά με βαθμολογία από 0-4 και η βαρύτητα του κάθε συμπτώματος με βαθμολογία από 0-3. Παράλληλα αξιολογείται και η ψυχολογική επιβάρυνση του φροντιστή από κάθε σύμπτωμα με βαθμολογία από 0-5.

Η μέθοδος διεξαγωγής του NPI συνίσταται στην εφαρμογή του στον άμεσο φροντιστή του ασθενούς. Ο φροντιστής ερωτάται αν ο ασθενής τον τελευταίο μήνα έχει παρουσιάσει κάποια διαταραχή στη συμπεριφορά του ανάλογα με τα 12 πεδία διαταραχών συμπεριφοράς που αξιολογεί. Σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσίαζε ήδη πριν από την έναρξη της ανοϊκής συνδρομής κάποια παθολογική συμπεριφορά (π.χ. κατάθλιψη ή αγχώδη διαταραχή), αυτή η συμπεριφορά δεν αξιολογείται εάν έχει μείνει αμετάβλητη μετά την έναρξη της άνοιας. Αξιολογείται μόνο αν έχει παρουσιάσει μεταβολή στη συχνότητα ή τη βαρύτητα. Σε περίπτωση που ο φροντιστής απαντήσει ότι η ερωτώμενη διαταραχή (π.χ. παραλήρημα) δεν υπάρχει, ο εξεταστής σημειώνει ΟΧΙ και προχωρά σε επόμενη ερώτηση. Σε περίπτωση που ο φροντιστής απαντήσει θετικά, τότε σημειώνεται το ΝΑΙ και ερωτάται ο φροντιστής τι ακριβώς συμπεριφορά ήταν αυτή και βαθμολογείται η βαρύτητα και η συχνότητά της.

Από τη βαθμολογία κάθε πεδίου προκύπτει μια συνολική βαθμολογία 0-144 (βαρύτητα x συχνότητα κάθε πεδίου και έπειτα πρόσθεση των αποτελεσμάτων). Προαιρετικά μπορεί να αξιολογηθεί και η ψυχολογική επιβάρυνση που επιφέρει αυτή η συμπεριφορά στο φροντιστή.

Το τεστ Mini Mental (MMSE) είναι ένα σύντομο τεστ, που αποτελείται από 30 λήμματα και χρησιμεύει σε μια γρήγορη και συνοπτική αξιολόγηση της νοητικής κατάστασης του ασθενούς. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε η εξής κλίμακα για το διαχωρισμό των σταδίων άνοιας με βάση το MMSE:

Βαθμολογία 0-10 βαθμοί σοβαρή άνοια, 10-20 μέτρια, 21-24 ελαφρά, 25-27 είναι ένδειξη ήπιας ή αρχόμενης νοητικής διαταραχής, 28-30 απουσία νοητικής διαταραχής.

Αποτελέσματα

Το σύνολο των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν 70 άτομα, 34 άνδρες (48,6%) και 36 γυναίκες (51,4%). Αναφορικά με την ηλικιακή κατανομή των ερωτηθέντων 5 άτομα ανήκαν στην κατηγορία 71-75 ετών (7,1%), 16 στην κατηγορία 76-80 (22,9%), 17 άτομα στην κατηγορία 81-85 (24,3%) και τέλος 32 από 86 ετών και άνω (45,7%). Όσον αφορά το μορφωτικό επίπεδο των ασθενών, 33 ήταν απόφοιτοι Δημοτικού/Γυμνασίου (47,1%), 27 ήταν απόφοιτοι Λυκείου (38,6%) και 10 ήταν απόφοιτοι Πανεπιστημίου (14,3%).

Η συχνότερη πάθηση από το ιατρικό ιστορικό είναι η αρτηριακή υπέρταση (45,7%) και ακολουθούν οι καρδιαγγειακές παθήσεις π.χ. OEM, ΣΝ, καρδιακή ανεπάρκεια (27,1%), ο σακχαρώδης διαβήτης (25,7%), το εγκεφαλικό (22,9%), η νόσος Πάρκινσον (22,9%) και η δυσλιπιδαιμία (12,9%).

Το συνολικό score του MMSE εμφάνισε μέση τιμή 11,7 και τυπική απόκλιση 5,5. Από την κατηγοριοποίηση του MMSE προκύπτει ότι 29 άτομα (41,4%) έχουν σοβαρού βαθμού άνοια, μέτριου βαθμού άνοια εμφάνιζαν 34 άτομα (48,6%), τέλος ελαφριά και ήπιας βαθμού άνοια εμφάνιζαν 7 άτομα (10%) (Πίνακας 1).

Το πλήθος των ΝΨΣ απεικονίζεται στον Πίνακα 2. Έπειτα από επεξεργασία των δεδομένων προέκυψε πως μόλις ένας ασθενής δεν εμφανίζει κανένα νευροψυχιατρικό σύμπτωμα ενώ η πλειοψηφία πάσχει από 4 συμπτώματα. Από τους 70 ασθενείς οι 69 παρουσίαζαν έστω και ένα ΝΨΣ (ποσοστό 98,6%).

Το συχνότερο ΝΨΣ ήταν η απάθεια (53 ασθενείς - 75,7%) και ακολουθούνταν κατά σειρά συχνότητας από την παθολογική συμπεριφορά τη νύχτα (32 ασθενείς - 45,7%), ευερεθιστότητα (30 ασθενείς - 42,9%), ψευδαισθήσεις (30 ασθενείς - 42,9%), παθολογική κινητική συμπεριφορά (27 ασθενείς - 38,6%), κατάθλιψη (23 ασθενείς - 32,9%), διαταραχές διατροφής (23 ασθενείς - 32,9%), παραλήρημα (22 ασθενείς - 31,4%), άγχος (20 ασθενείς - 28,6%), επιθετικότητα

Πίνακας 1. Κατανομή της βαρύτητας της άνοιας με βάση το MMSE

		N	%
MMSE score	Σοβαρή άνοια (0-10)	29	41,4%
	Μέτρια άνοια (11-20)	34	48,6%
	Ελαφρά άνοια (21-24)	6	8,6%
	Ήπια ή αρχόμενη άνοια (25-27)	1	1,4%
	Απουσία άνοιας (28-30)	0	0,0%
Σύνολο		70	100,0%

Πίνακας 2. Κατανομή του συνολικού πλήθους των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων

		N	%
Συνολικό πλήθος νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων	0	1	1.4%
	1	4	5.7%
	2	7	10.0%
	3	14	20.0%
	4	18	25.7%
	5	11	15.7%
	6	3	4.3%
	7	10	14.3%
	8	2	2.9%

(19 ασθενείς – 27,1%), άρση αναστολών (6 ασθενείς – 8,6%) και ευφορία (6 ασθενείς – 8,6%).

Όσον αφορά την ψυχολογική επιβάρυνση των φροντιστών παρατηρήθηκε ότι τα ΝΨΣ που σχετίζονται με σημαντική επιβάρυνση των φροντιστών (δηλαδή φροντιστές που αναφέρουν μέτρια – σοβαρή – πολύ σοβαρή επιβάρυνση) είναι το παραλήρημα (10 από τους 22 φροντιστές), η επιθετικότητα (12 από τους 19 φροντιστές), η άρση αναστολών (και οι 6 φροντιστές) και η παθολογική κινητική συμπεριφορά (16 από τους 17 φροντιστές). Παρατηρούμε ότι η απάθεια παρότι είναι το συχνότερο ΝΨΣ σχετίζεται με ήπια ψυχολογική επιβάρυνση των φροντιστών (μόνο 5 από τους 53 φροντιστές αναφέρουν σημαντική επιβάρυνση).

Στη συνέχεια της έρευνας εξετάστηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του MMSE και του NPI (Πίνακας 3). Από τα αποτελέσματα του παραπάνω ελέγχου, εμφανίζεται στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με αρνητική

Πίνακας 3. Αποτελέσματα συσχέτισεων μεταξύ των σκορ του MMSE και του NPI

		NPI score
MMSE score	Pearson Correlation	-,355**
	Sig. (2-tailed)	,003
	N	70

κατεύθυνση του MMSE με το NPI ($r = -0.355$, $\text{sig} < 0.05$), υποδηλώνοντας ότι καθώς μεγαλώνει το ένα score μικραίνει αντίστοιχα το άλλο.

Συνεχίζοντας με την ανάλυση του NPI, και συγκρίνοντας τη μέση τιμή του με τα διαφορετικά επίπεδα του εκπαιδευτικού επιπέδου, παρατηρούμε ότι δεν έχουμε επαρκή στοιχεία για να ισχυριστούμε ότι εμφανίζεται διαφορά στη μέση τιμή του NPI (Πίνακας 4).

Ακολουθώντας της ανάλυσης του NPI, παρατηρούμε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μέση τιμή του σε σχέση με το εάν ο συμμετέχων έχει λάβει αγωγή με AChEI/μεμαντίνη (Πίνακας 5). Από τα αποτελέσματα του ελέγχου μέσω των τιμών προκύπτει ότι τα άτομα που δεν έχουν λάβει φαρμακευτική αγωγή για την άνοια εμφανίζουν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη τιμή ($11,6 \pm 8,5$) σε σχέση με αυτούς έχουν λάβει ($7,0 \pm 6,1$) ($t\text{-test} = -2,211$, $\text{sig} < 0.05$). Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όσον αφορά τη λήψη ψυχοτρόπων φαρμάκων (αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά) και την ψυχολογική επιβάρυνση.

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι οι φροντιστές ασθενών που δεν έχουν λάβει αγωγή με AChEI/μεμαντίνη εμφανίζουν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη ψυχολογική επιβάρυνση σε σχέση με φροντιστές ασθενών που έχουν λάβει αγωγή ($t\text{-test} = -2,377$, $\text{sig} < 0,05$) (Πίνακας 6).

Πίνακας 4. Αποτελέσματα ελέγχου ANOVA για το score NPI με βάση το εκπαιδευτικό επίπεδο

		N	Mean	SD	F	Sig.
NPI score	Δημοτικό/Γυμνάσιο	33	11,3	7,8	1,055	0,354
	Λύκειο	27	10,0	9,3		
	ΤΕΙ-Πανεπιστήμιο	10	7,1	4,2		
	Σύνολο	70	10,2	8,1		

Πίνακας 5. Αποτελέσματα ελέγχου t-test του score NPI με βάση τη λήψη αντιανοϊκής αγωγής

Ο/Η αθενής έχει λάβει/λαμβάνει ειδική αντιανοϊκή αγωγή		N	Mean	SD	t-test	df	sig.
NPI score	Ναι	21	7,0	6,1	-2,211	68	0,030
	Όχι	49	11,6	8,5			

Πίνακας 6. Αποτελέσματα ελέγχου t-test του score ψυχολογικής επιβάρυνσης με βάση τη λήψη αντιανοϊκής αγωγής

Ο/Η ασθενής λαμβάνει αντιανοϊκή αγωγή;		N	Mean	SD	t-test	df	sig.
Score ψυχολογικής επιβάρυνσης	Ναι	21	4,6	4,4	-2,377	68	0,020
	Όχι	49	8,2	6,3			

Όσον αφορά την κατανομή των ΝΨΣ σε ομάδες είχαμε τα εξής αποτελέσματα: τα άτομα που πάσχουν από όλα τα θυμικά συμπτώματα, δηλαδή από κατάθλιψη, άγχος και απάθεια είναι 5 και αποτελούν το 7.1% του συνολικού δείγματος. Τα άτομα που πάσχουν από ψυχωτικά συμπτώματα, δηλαδή από παραλήρημα και ψευδαισθήσεις είναι 13 και απαρτίζουν το 18.6% του συνολικού δείγματος. Τέλος από όλα τα μετωπιαία συμπτώματα πάσχει μόνο ένα άτομο στο δείγμα αντιπροσωπεύοντας το 1.4% του συνόλου.

Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης η πλειονότητα των ασθενών (48,6%) παρουσίαζε μέτριου βαθμού άνοια με βαθμολογία 11-20 στο MMSE. Σοβαρή άνοια παρουσίαζε το 41,4% των ασθενών ενώ 7 μόνο ασθενείς παρουσίαζαν ελαφρά ή ήπια άνοια. Το ότι το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών παρουσίαζε μέτριου ή σοβαρού βαθμού άνοια εξηγείται από το ότι αυτού του είδους οι ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις και σε απορρύθμιση προϋπάρχουσας νόσου με αποτέλεσμα να οδηγούνται πιο εύκολα στο νοσοκομείο. Οι ασθενείς με ήπια άνοια είναι ακόμα σχετικά αυτοεξυπηρετούμενοι και κατά συνέπεια καταλήγουν λιγότερο συχνά στο νοσοκομείο. Γενικώς η άνοια αυξάνει τον κίνδυνο νοσηλείας σε νοσοκομείο¹² και αυτός ο κίνδυνος αυξάνει περισσότερο όσο αυξάνει η βαρύτητα της άνοιας. Το ήμισυ σχεδόν των ασθενών (45,7%) είναι άνω των 86 ετών, ενώ 33 ασθενείς ανήκουν στο όριο των 76-85 ετών. Από την έρευνα απουσιάζουν ηλικίες χαμηλότερες των 70 ετών. Αυτό σε μεγάλο βαθμό εξηγείται από τη μειωμένη συχνότητα της άνοιας στις ηλικίες κάτω των 65-70 ετών.

Από το ιατρικό ιστορικό των ασθενών διαπιστώνετε ότι η συχνότερη πάθηση είναι η αρτηριακή υπέρταση και ακολουθούν οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η νόσος Parkinson, ο σακχαρώδης διαβήτης και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτό το εύρημα συνάδει με την κοινή παρατήρηση ότι η αρτηριακή υπέρταση αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εκδήλωσης ανοϊκής συνδρομής πιθανότατα λόγω των μικροϊσχαιμικών αλλοιώσεων που προκαλεί στον εγκέφαλο¹³.

Όσον αφορά το NPI παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του MMSE με το NPI, όπου όσο μεγαλώνει το MMSE σκορ μειώνεται το σκορ του NPI. Όπως είναι αναμενόμενο όσο ηπιότερη είναι η ανοϊκή

συνδρομή (μεγαλύτερο σκορ του MMSE) τόσο ηπιότερη είναι και η συνοδός ψυχοπαθολογία (μικρότερο σκορ NPI)^{7, 14}. Στην περίπτωση όμως του μορφωτικού επιπέδου των ασθενών δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική σχέση ανάμεσα στο σκορ του NPI και στο μορφωτικό επίπεδο. Είναι γνωστό ότι το αυξημένο μορφωτικό επίπεδο δρα προφυλακτικά στην εκδήλωση άνοιας, αν και από έρευνες των τελευταίων ετών^{15, 16} φαίνεται ότι το υψηλό μορφωτικό επίπεδο σχετίζεται με ταχύτερη επιδείνωση της ανοϊκής συνδρομής μετά τη διάγνωση, προφανώς επειδή αυτά τα άτομα μπορούν στα αρχικά στάδια της νόσου να κινητοποιήσουν αντισταθμιστικούς μηχανισμούς ώστε το έλλειμμα μνήμης να μη γίνεται ιδιαίτερα φανερό. Σε κάθε περίπτωση δεν αναδείχτηκε κάποια σχέση στην παρούσα έρευνα ανάμεσα στο μορφωτικό επίπεδο και στη βαρύτητα της ψυχοπαθολογίας.

Η συχνότητα εμφάνισης ΝΨΣ στον πληθυσμό των ασθενών ήταν 98,6% (69 ασθενείς είχαν τουλάχιστον ένα ΝΨΣ). Αντίστοιχες συχνότητες αναφέρονται στις έρευνες των Peters et al και Aarsland et al. Κατά κύριο λόγο τα ευρήματα σχετικά με τη συχνότητα των ΝΨΣ που αναφέρονται πιο πάνω συμφωνούν με αρκετές έρευνες πάνω στο θέμα^{1, 7, 14}. Παρατηρούμε ότι το συχνότερο και πιο επίμονο σύμπτωμα είναι η απάθεια. Η βαρύτητα του συμπτώματος στους περισσότερους ασθενείς ήταν σχετικά ήπια και η ψυχολογική επιβάρυνση που επέφερε στους φροντιστές τους ήταν μικρού βαθμού. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις έρευνες των Lanctot και Aarsland, όπου η απάθεια αναφέρεται ως σημαντικός παράγοντας ψυχολογικής επιβάρυνσης των φροντιστών. Βέβαια αν παρατηρήσουμε την ψυχολογική επιβάρυνση που προκύπτει από τα ΝΨΣ ευερεθιστότητα, επιθετικότητα και παθολογική κινητική συμπεριφορά, θα δούμε ότι αυτά τα συμπτώματα προκαλούν σημαντική επιβάρυνση στους φροντιστές (Μέτρια και Σοβαρή), καθώς απαιτείται αρκετή προσπάθεια ώστε να ελεγχθεί η συμπεριφορά του ασθενούς. Συνεπώς ένα σύμπτωμα όπως η απάθεια, ένα σύμπτωμα που δεν είναι «θορυβώδες» και δεν οδηγεί σε διέγερση ή σε καταστρεπτική συμπεριφορά είναι αναμενόμενο να θεωρείται «ανακούφιση» από το φροντιστή, καθώς ο ηλικιωμένος δεν ενοχλεί με τη συμπεριφορά του.

Επίσης παρατηρείται πως οι ασθενείς που κάνουν χρήση φαρμακευτικής αγωγής (αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης ή/και μεμαντίνη) παρουσιάζουν

στατιστικώς σημαντική μικρότερη τιμή στο σκορ του NPI. Το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρείται και στη σχέση ανάμεσα στη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων και στο σκορ NPI. Αντίστοιχα στους φροντιστές των ασθενών που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή παρατηρείται στατιστικώς σημαντικά μικρότερη ψυχολογική επιβάρυνση σε σχέση με τους φροντιστές ασθενών που δεν λαμβάνουν αγωγή. Το συγκεκριμένο σημείο είναι σημαντικό καθώς αποδεικνύει πως τα υπάρχοντα φάρμακα δεν είναι απλώς μία παρηγορητική θεραπεία αλλά συμβάλλουν ως ένα βαθμό στην αποτελεσματική διαχείριση της νόσου και από πλευράς ασθενούς και από πλευράς φροντιστή. Η χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων (αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, βενζοδιαζεπίνες κλπ) στη διαχείριση των ΝΨΣ στην άνοια είναι αρκετά συχνή αν και με επικίνδυνες παρενέργειες ενίοτε π.χ. επιδείνωση νυκτικής σύγχυσης, ξηροστομία, εξωπυραμидικές διαταραχές, διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας, ουδετεροπενία κ.λπ.¹, που επιβάλλουν τακτική ιατρική παρακολούθηση. Στις μελέτες των Sink et al¹⁷ και Wang et al¹⁸ αναφέρεται ότι η χρήση των άτυπων αντιψυχωσικών και κυρίως της ρισπεριδόνης και της ολανζαπίνης είναι αποτελεσματική στη διαχείριση των ΝΨΣ αν και γίνεται ιδιαίτερη μνεία για τις πιθανές παρενέργειές τους. Επίσης στη μελέτη των Bergh et al¹⁹ αναφέρεται ότι οι ασθενείς που διέκοψαν την αντικαταθλιπτική αγωγή τους παρουσίασαν επιδείνωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων τους. Όσον αφορά την ψυχολογική επιβάρυνση των φροντιστών οι Porsteinsson et al²⁰ έδειξαν ότι η χρήση σιταλοπράμης όχι μόνο μείωσε τη βαρύτητα της ευερεθιστότητας αλλά συσχετιζόταν και με μειωμένη ψυχολογική επιβάρυνση των φροντιστών. Αυτό που πρέπει να θυμάται ο κάθε θεράπων ιατρός είναι η ανάγκη για εξατομίκευση της θεραπείας ανάλογα με τον κάθε ασθενή, καθώς μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν και κάποιες σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη φαρμακολογική διαχείριση των ΝΨΣ στην άνοια.

Στην παρούσα μελέτη τεκμηριώνεται μία στατιστικώς σημαντική αποτελεσματικότητα των ψυχοτρόπων φαρμάκων στη διαχείριση των ΝΨΣ (αν και δεν καταγράφηκαν οι παρενέργειές τους). Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι και οι AChEI και η μεμαντίνη φαίνεται ότι ασκούν ένα θετικό αποτέλεσμα. Παραδοσιακά αυτά τα φάρμακα θεωρείται ότι βοηθούν στα γνωσιακά συμπτώματα της νόσου. Είναι όμως πολύ πιθανό η δράση τους να επεκτείνεται και σε άλλους τομείς της νευροεκφυλιστικής διεργασίας. Από δύο μετα-αναλύσεις^{18,21} διαπιστώνεται ότι οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης προκαλούν μείωση των ΝΨΣ (και στις δύο μελέτες ως εργαλείο αξιολόγησης της βαρύτητας των ΝΨΣ χρησιμοποιήθηκε το NPI). Ακόμη στη μελέτη των Cummings et al (πάλι με τη χρήση του NPI) διαπιστώνεται και η χρησιμότητα της μεμαντίνης στη μείωση των ΝΨΣ και ιδιαίτερα της ευερεθιστότητας, της επιθετικότητας και των διαταραχών διατροφής.

Όσον αφορά την κατηγοριοποίηση των ΝΨΣ σε ομάδες (clusters) βλέπουμε λοιπόν ότι τεκμηριώνεται η ύπαρξη μίας ομάδας, όπου κυριαρχούν τα ψυχωσικά συμπτώματα και έχουμε μία αρκετά μικρή ομάδα όπου κυριαρχούν τα θυμικά συμπτώματα. Από την άλλη η πολύ χαμηλή συχνότητα των μετωπιαίων συμπτωμάτων είναι αναμενόμενη καθώς και η ευφορία και η άρση αναστολών θεωρούνται τα σπανιότερα ΝΨΣ^{2,5}. Παρότι αναφέρεται^{5,7} ότι τα θυμικά συμπτώματα εμφανίζονται συχνότερα από τα ψυχωσικά εδώ παρατηρούμε ένα αρκετά μικρό αριθμό ασθενών που μπορούν να καταταγούν στην πρώτη ομάδα. Σε αυτό ίσως συνέβαλε το γεγονός ότι στη μελέτη υπάρχει μεγάλος αριθμός ασθενών με μέτρια ή προχωρημένη άνοια και ότι σε αυτά τα προχωρημένα στάδια η παρουσία άγχους ή/και κατάθλιψης είναι δύσκολο να αξιολογηθεί. Ακόμη αν λάβουμε υπόψη τη σχετικά υψηλή συχνότητα των επί μέρους συμπτωμάτων (απάθεια-53 ασθενείς, κατάθλιψη-23 ασθενείς, άγχος-20 ασθενείς) μπορούμε να διατυπώσουμε την υπόθεση ότι λόγω των διαφορετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση της απάθειας και της κατάθλιψης στην άνοια, θα ήταν πιο δόκιμο να μη συμπεριλαμβάνεται η απάθεια στα θυμικά συμπτώματα. Εδώ να αναφέρουμε τις μελέτες των Lanctot et al¹ και Lyketsos et al²², όπου γίνεται λόγος για μεγαλύτερο φορτίο αμυλοειδούς και ται στους εγκεφάλους των ανοϊκών ασθενών με κατάθλιψη καθώς και τη διαπίστωση ότι το σεροτονινεργικό σύστημα φαίνεται να βλάπτεται περισσότερο σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ στην απάθεια φαίνεται ότι έχουμε βλάβες κυρίως στην έλικα του προσαγωγίου, τον κάτω κροταφικό λοβό και το μετωποαβδωτό κύκλωμα ενώ πλήττεται ιδιαίτερα το ντοπαμινεργικό σύστημα^{1,7}.

Στην παρούσα μελέτη ως περιορισμοί θα μπορούσαν να θεωρηθούν το ότι δεν ακολουθήθηκε κάποια ομαδοποίηση των ασθενών ως προς το είδος της άνοιας (π.χ. AD, αγγειακή άνοια, κλπ) και ότι οι πληροφορίες λήφθηκαν από τους συγγενείς των ασθενών που σημαίνει ότι υπάρχει κι ένα ποσοστό υποκειμενικότητας στην αξιολόγηση των βιωμάτων των ασθενών.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία τεκμηριώνεται ότι τα ΝΨΣ αποτελούν πυρηνικά συμπτώματα της άνοιας καθώς πρακτικά παρατηρούνται σε όλους τους ασθενείς, με τη βαρύτητα της ψυχοπαθολογίας να επιδεινώνεται όσο εξελίσσεται η ανοϊκή συνδρομή. Επίσης διαπιστώνεται η θετική επίδραση των AChEI, της μεμαντίνης και των ψυχοτρόπων φαρμάκων στη μείωση της βαρύτητας των ΝΨΣ αλλά και στη μείωση της ψυχολογικής επιβάρυνσης των φροντιστών. Αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η φαρμακευτική διαχείριση των ΝΨΣ θα πρέπει να ξεκινά από τη στιγμή της διάγνωσής τους προς όφελος του ασθενούς αλλά και του φροντιστή του.

Βιβλιογραφία

1. Lanctôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimer's Dement (N Y)*. 2017;3(3):440-449. Published 2017 Aug 5.
2. Zhao QF, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *JAffect Disord* 2016;190:264-71.
3. Vugt ME, Stevens F, Aalten P, et al. Do caregiver management strategies influence patient behaviour in dementia? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19:85-92.
4. Peters ME, Lyketsos CG. Beyond memory: a focus on the other neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(2):115-118.
5. Johnson DK, Watts AS, Chapin BA, Anderson R, Burns JM. Neuropsychiatric profiles in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25(4):326-332. doi:10.1097/WAD.0b013e31820d89b6.
6. Sadak TI, Katon J, Beck C, Cochrane BB, Borson S. Key neuropsychiatric symptoms in common dementias: prevalence and implications for caregivers, clinicians, and health systems. *Res Gerontol Nurs*. 2013;7(1):44-52.
7. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;78(1):36-42.
8. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA and Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44, 2308-2314.
9. Politis, A., M., Mayer, L., S., Passa, M., Maillis, A. and Lyketsos, C., G. Validity and reliability of the newly translated Hellenic Neuropsychiatric Inventory (H – NPI) applied to Greek outpatients with Alzheimer's disease: a study of disturbing behaviors among referrals to a memory clinic. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 19, 203-208.
10. Medeiros K, Robert P, Gauthier S, et al. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(6):984-994.
11. Lai CK. The merits and problems of Neuropsychiatric Inventory as an assessment tool in people with dementia and other neurological disorders. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1051-1061. Published 2014 Jul 8. doi:10.2147/CIA.S63504
12. Phelan EA, Borson S, Grothaus L, Balch S, Larson EB. Association of incident dementia with hospitalizations. *JAMA*. 2012;307(2):165-172.
13. Παπανικολάου Α., *Οι Αμνησίες*, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, 2007 σελ. 142.
14. Musa G, Henríquez F, Muñoz-Neira C, Delgado C, Lillo P, Slachevsky A. Utility of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) in the assessment of a sample of patients with Alzheimer's disease in Chile. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(2):129-136.
15. Contador I, Bermejo-Pareja F, Pablos DL, Villarejo A, Benito-León J. High education accelerates cognitive decline in dementia: A brief report from the population-based NEDICES cohort. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(3):297-300.
16. Scarmeas N, Albert SM, Manly JJ, Stern Y. Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(3):308-316.
17. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293:596-608.
18. Wang J, Yu JT, Wang HF, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:101-9.
19. Bergh S, Selbæk G, Engedal K. Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *BMJ* 2012; 344:e1566.
20. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(7):682-691.
21. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:210-16.
22. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011;7(5):532-539.