

Φαρμακευτική και μη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ψυχολογικών και συμπεριφορικών διαταραχών στην άνοια

Μάγδα Τσολλάκη, MD, PhD, Νευρολόγος-Ψυχίατρος, Θεολόγος, καθηγήτρια Α.Π.Θ. Πρόεδρος της Πανελληνίας Ομοσπονδίας Νόσου Alzheimer

Περίληψη

Αν και τα ψυχολογικά και συμπεριφορικά συμπτώματα είναι πολύ συχνά στην άνοια -μέχρι και 90%-, αν και η επίδρασή τους στον ασθενή και την οικογένεια είναι πολύ μεγάλη, έχει γίνει μέχρι σήμερα πολύ μικρή προσπάθεια και στην Ελλάδα αλλά και στο εξωτερικό για την ουσιαστική ανίχνευσή τους, αλλά και την αντιμετώπισή τους. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στη συχνότητα και σπουδαιότητα των BPSD, στις μη φαρμακευτικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις, στη σύνδεση των φαρμακευτικών παρεμβάσεων με τη βιολογική βάση των κύριων συμπτωμάτων BPSD και, τέλος, παρουσίαση ενός πρακτικού οδηγού που προσπαθεί να συνδυάσει τα καλύτερα στοιχεία πρόληψης, επανεκτίμησης και αντιμετώπισης των συμπεριφορικών προβλημάτων στην κλινική πράξη.

Λέξεις κλειδιά: Άνοια, BPSD, μη φαρμακευτική και φαρμακευτική αντιμετώπιση, βιολογική βάση των BPSD, Πρακτικός Οδηγός.

Abstract

Magda Tsolaki, MD, PhD, Neuropsychiatrist, Professor, Aristotle University of Thessaloniki, Chair of Greek Federation of Alzheimer's Disease.

Although the BPSD in dementia are very frequent –up to 90%-, although the burden of them in patients but also in the family and caregivers is very high, little we know about the frequency and management of them in Greece but also in the world. In this review there will be a discussion about the frequency and importance of BPSD, a brief review about the evidence for non-pharmacological interventions, a summary about the evidence for pharmacological treatments, a link of pharmacological treatments to what is known about the biological basis of key BPSD symptoms and finally a presentation of the Best Practice Guide which tries to combine the best elements of prevention, re assessment and treatment into a practical tool to help clinical practice.

Key words: Dementia, BPSD, non pharmacological and pharmacological management, biological basis of BPSD, Practice Guide

Εισαγωγή

Η νόσος Alzheimer (NA) η οποία ευθύνεται για περισσότερο από το 60% των περιπτώσεων άνοιας είναι η πιο σημαντική νευροεκφυλιστική νόσος.¹ Οι ασθενείς που πάσχουν από NA αρχικά διαπιστώνουν μια έκπτωση των νοητικών λειτουργιών τους (το συνηθέστερο παράδειγμα είναι ότι ξεχνούν συχνά), η οποία στη συνέχεια κλιμακώνεται, μέχρι τελικώς να φτάσει σε σημείο, όπου ο ασθενής θα αδυνατεί να διατελέσει μόνος του ακόμα και τις πιο απλές καθημερινές δραστηριότητες, όπως είναι το φαγητό, το πλύσιμο και το ντύσιμο. Ωστόσο, δεν είναι μόνο οι νοητικές ικανότητες που φθίνουν και εμποδίζουν τον ασθενή να αυτοεξυπηρετείται. Η άνοια διαταράσσει επίσης και τη συμπεριφορά του ασθενούς.² Συχνά, οι νευρο-

λόγοι-ψυχίατροι χορηγούν αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά και ηρεμιστικά χάπια στους ασθενείς με άνοια και προβλήματα συμπεριφοράς.³ Σήμερα υπάρχουν ήδη 5 φάρμακα που επιβραδύνουν την εξέλιξη της άνοιας, ενώ οι ερευνητές ελέγχουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια άλλων 400.

Ορισμός των BPSD

Οι διαταραχές συμπεριφοράς των ασθενών με άνοια απασχολεί σήμερα πολλούς επιστήμονες, γιατί οι μεταβολές που παρατηρούνται είναι τόσο σημαντικές που δυσχεραίνουν τον ρόλο των περιθαληπόντων.⁴ Οι πιο σημαντικές διαταραχές συμπεριφοράς που έχουν παρατηρηθεί είναι η επιθετικότητα, η περιπλάνηση,

η ανάρμοστη σεξουαλική συμπεριφορά, οι κραυγές, η κατάθλιψη, οι διατροφικές διαταραχές, η δυσκοιλιότητα στην αυτοεξυπηρέτηση, οι επαναλαμβανόμενες ερωτήσεις, η παραληρηματική σκέψη, οι παραισθήσεις, οι ψευδαισθήσεις, η αυτο-τραυματική συμπεριφορά, η απάθεια και η κοινωνική απομόνωση.⁵ Το 90% των ανθρώπων με άνοια παρουσιάζουν κάποια από τις προαναφερθείσες συμπεριφορές.⁶

Μια λεπτομερής ιατρική εξέταση είναι απαραίτητη για την ανίχνευση γενικών προβλημάτων υγείας τα οποία μπορεί να επιδράσουν στην ποιότητα ζωής του ατόμου ή σε άλλα συμπτώματα. Ειδικότερα, ο πόνος μπορεί να πυροδοτήσει συμπτώματα ανησυχίας και επιθετικότητας και οι λοιμώξεις (π.χ. λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος) μπορεί να οδηγήσουν σε ένα ευρύ φάσμα συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων. Άλλοι βασικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την αφυδάτωση, τη δυσκοιλιότητα και τον υποσιτισμό. Θα πρέπει, επίσης, να καταγράφεται ένα ιστορικό για όλα τα σημαντικά κλινικά συμπτώματα συμπεριφοράς. Η αιφνίδια εμφάνιση των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων οφείλεται συχνά σε φυσικούς - σωματικούς παράγοντες. Η μεγαλύτερης διάρκειας έναρξη εμφάνισης των συμπτωμάτων μπορεί να συνδέεται με κατάθλιψη.

Οι διαταραχές συμπεριφοράς ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο της ΝΑ. Στο σοβαρό στάδιο της ΝΑ με MMSE<10, οι παραληρητικές ιδέες, η διέγερση, η κατάθλιψη και το άγχος φτάνουν το 40%, οι ψευδαισθήσεις το 60%, ενώ όλα τα ανωτέρω συμπτώματα δεν φτάνουν το 30% στο ήπιο στάδιο με MMSE>20.⁷

Σε μια μελέτη που έγινε στην Ελλάδα τα ποσοστά των διαταραχών συμπεριφοράς φαίνεται ότι είναι πα-

ρόμοια με άλλων μελετών (ΠΙΝΑΚΑΣ 1).⁸

Το 30% των περιθαλπόντων επηρεάζεται σοβαρά από τα ψυχωσικά συμπτώματα των ασθενών με άνοια. Το φορτίο των περιθαλπόντων σχετίζεται με τη συχνότητα των συμπτωμάτων που παρουσιάζουν οι ασθενείς. Τα BPSD σχετίζονται με την κατάθλιψη των περιθαλπόντων ιδιαίτερα όταν αυτά διαρκούν πολύ. Αλλά το 50% των περιθαλπόντων είναι χωρίς σοβαρά καταθλιπτικά συμπτώματα. Έχουν δε παρατηρηθεί αυξημένα ποσοστά εισαγωγής σε Ιδρύματα των ασθενών που παρουσιάζουν BPSD.⁹

Οι παραληρητικές ιδέες και η διέγερση/ επιθετικότητα σχετίζονται με ταχεία εξέλιξη της άνοιας, αυξημένο φορτίο των περιθαλπόντων, πρώιμη ιδρυματοποίηση και αυξημένο κόστος φροντίδας.

Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Είναι σημαντικό όλο το προσωπικό φροντίδας να γνωρίζει και να κατανοεί τις ανάγκες ενός ατόμου με άνοια, συμπεριλαμβανομένων των πτυχών της προσωπικοκεντρικής φροντίδας. Η άνοια επηρεάζει τους ανθρώπους με διαφορετικούς τρόπους, προκαλώντας έτσι ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει μια στρατηγική φροντίδας που να ταιριάζει σε όλους. Διαφορετικοί τύποι άνοιας μπορεί, επίσης, να απαιτούν διαφορετικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία, ανάλογα με τα συμπτώματα και τα είδη των φαρμάκων που είναι κατάλληλα για αυτόν τον τύπο άνοιας.

Είναι, επίσης, σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα δεν είναι «κακή συμπεριφορά» εκ μέρους του ασθενή. Αυτά τα συμπτώματα συχνά συνδέονται με χημικές αλλη-

ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	59,8%	ΑΛΛΑΓΗ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ	82,2%
ΑΠΑΘΕΙΑ	54,3%	ΕΛΛΕΙΨΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ	37,8%
ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ	49,6%	ΑΠΟΘΗΣΑΥΡΙΣΜΟΣ	25,2%
ΑΓΧΟΣ	46,5%	ΦΩΝΗ Η΄ ΚΡΑΥΓΗ	14,8%
ΑΝΩΜΑΛΗ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ	44,9%	ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΩΝ	14,1%
ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ	32,3%	ΣΗΜΕΙΟ ΤΟΥ ΚΑΘΡΕΦΤΗ	10,4%
ΠΑΡΑΛΗΡΗΤΙΚΕΣ ΙΔΕΕΣ	28,3%	ΒΛΑΣΦΗΜΙΑ Η΄ ΠΡΟΣΕΥΧΗ	8,9%
ΨΕΥΔΑΙΣΘΗΣΕΙΣ	24,4%		
ΑΡΣΗ ΑΝΑΣΤΟΛΩΝ	21,3%		
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ	18,9%		
ΕΥΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ	16,5%		
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΟΡΕΙΞΗΣ	16,5%		

γές στον εγκέφαλο ή προκαλούνται από κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η απλή προσαρμογή στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και το περιβάλλον μπορεί να κάνει τη διαφορά.

Προσεκτική αναμονή είναι μια ενεργητική διαδικασία διάρκειας άνω των τεσσάρων εβδομάδων που περιλαμβάνει τη συνεχή αξιολόγηση σχετικών παραγόντων, καθώς και απλές μη φαρμακευτικές θεραπείες. Αυτό δεν σημαίνει «να μην κάνουμε τίποτα». Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών με άνοια, οι οποίοι έχουν συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων χωρίς κάποια συγκεκριμένη θεραπεία. Η προσεκτική αναμονή είναι η ασφαλέστερη και πιο αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση εκτός εάν υπάρχει σοβαρός κίνδυνος ή έντονη δυσφορία - ανησυχία.

Παρά όλο που δεν υπάρχουν απαραίτητα ισχυρά στοιχεία που να το αποδεικνύουν, η αρωματοθεραπεία και το μασάζ, οι ζεστές πετσέτες, οι μυρωδιές μαγειρικής, το βούρτσισμα των μαλλιών και το μαυκιούρ μπορούν να βοηθήσουν στη χαλάρωση. Η μουσική μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της διάθεσης ενός ανθρώπου. Η μουσική από το παρελθόν μπορεί να επαναφέρει ευχάριστες αναμνήσεις. Το τραγούδι κι ο χορός μπορούν να ενεργοποιήσουν τους ανθρώπους και να ανεβάσουν το ηθικό. Οι θεραπείες αυτές μπορεί να βοηθήσουν αν είναι διαθέσιμες στο χώρο φροντίδας.

Η σωματική άσκηση, οι περιβαλλοντικές αλλαγές, η προσωποκεντρική αντιμετώπιση, το συμπεριφοριστικό μοντέλο επαίνου και τιμωρίας, η πρόληψη της ανάρμοστης συμπεριφοράς είναι κάποιες από τις παρεμβάσεις που έχουν δώσει σημαντικά αποτελέσματα. Δύο μελέτες με συγκεκριμένους στόχους υποστηρίζουν την εφαρμογή των μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων.

Η Cohen-Mansfield (2007) (n=167) σε ελεγχόμενη με placebo μελέτη με εξατομικευμένη μη φαρμακευτική παρέμβαση διάρκειας 4 ωρών παρατήρησε ελάττωση της επιθετικότητας (p=0.002).¹⁰

Η Cohen-Mansfield (1997) (n=58) σε ελεγχόμενη με placebo μελέτη "κοινωνικής αλληλεπίδρασης", μουσικής ή παρουσία ενεργοποίησης είχε ως αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση κατά 25% των παράξενων κραυγών μετά από 6 εβδομάδες.¹¹

Το 2009 δημοσιεύτηκε άλλη μία ενδιαφέρουσα μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκαν δύο παρεμβάσεις: προσωποκεντρική εκπαίδευση και χάρτης φροντίδας της άνοιας -Dementia Care Mapping (DCM)-. Η Μελέτη ήταν διάρκειας 4 μηνών και συμμετείχαν 15 Ιδρύματα με 289 ασθενείς με άνοια. Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των 10,9 βαθμών στην κλίμακα CMAI (95% CI 0.7-21.1; p=0.04) με τη μέθοδο DCM και βελτίωση των 13.6 βαθμών στην CMAI (95% CI 3.3-23.9; p=0.01) παρατηρήθηκε στην προσωποκεντρική εκπαίδευση. Δυστυχώς, και με τις δύο παρεμβάσεις δεν ελαττώθηκαν τα αντιψυχωσικά φάρμακα.¹²

Υπάρχουν διάφορες μη φαρμακευτικές μέθοδοι πα-

ρέμβασης, ώστε να μειωθούν οι διαταραχές συμπεριφοράς του ασθενούς με άνοια.

Μια πολύ σημαντική και αποτελεσματική μέθοδος είναι η **σωματική άσκηση**. Λαμβάνοντας ως παράδειγμα την επιθετική συμπεριφορά των ασθενών, η σωματική άσκηση βοηθάει στον έλεγχο των εκδηλώσεων ανεπιθύμητων συμπεριφορών ως εξής: οι σωματικές ασκήσεις έχουν δείξει ότι βοηθούν τους ασθενείς να ελαττώσουν τις επιθετικές συμπεριφορές τους, διότι βοηθούν το σώμα να «ξεκουραστεί», να γεμίσει με οξυγόνο, βελτιώνοντας τη σωστή κυκλοφορία του αίματος και χαρίζοντας μια ευεξία στον ασθενή που οδηγεί σε χαλάρωση και άρα σε μείωση της επιθετικότητάς του.¹³

Μια άλλη μέθοδος παρέμβασης είναι η **περιβαλλοντική παρέμβαση**. Ο άνθρωπος ζει και συναναστρέφεται μέσα σε ένα περιβάλλον. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του περιβάλλοντος και του ανθρώπου θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη. Το άτομο δέχεται πράγματα από το περιβάλλον του και διαμορφώνεται μέσα σε αυτό.¹⁴ Συγκεκριμένα, ο χώρος στον οποίο ζει ο ασθενής θα πρέπει να είναι ειδικά διαμορφωμένος, ώστε να του επιτρέπει να ηρεμεί και να απομακρύνει το άγχος και την κατάθλιψή του.¹⁵ Για αυτό τον λόγο ο χώρος του ασθενούς θα πρέπει να είναι καθαρός και περιποιημένος, τα πράγματα να είναι τακτοποιημένα και οργανωμένα, ώστε να βοηθούν τον ασθενή να τα «θυμάται» ευκολότερα και να μην μπαίνει στη διαδικασία να ψάχνει τα αντικείμενα μέσα στο σπίτι- ενέργεια που πιθανόν να του δημιουργήσει δυσάρεστα συναισθήματα. Κατά επέκταση τα έπιπλα του χώρου θα πρέπει να είναι εύχρηστα και προσβάσιμα από τον ασθενή. Σε αντίθετη περίπτωση αν ο ασθενής θελήσει κάτι το οποίο δεν μπορεί να το βρει ή δε θυμάται πώς να το χρησιμοποιήσει πιθανόν να γίνει επιθετικός.¹⁶ Συνεχίζοντας, το περιβάλλον στο οποίο ζει ο ασθενής με άνοια θα πρέπει να έχει έντονα χρώματα, τα οποία προδιαθέτουν μια ευχάριστη και αισιόδοξη διάθεση και σύμφωνα με μελέτες καταπραΰνουν τον ασθενή και άρα και τις επιθετικές συμπεριφορές.¹⁷ Παρά όλα αυτά δεν είναι μόνο το εσωτερικό περιβάλλον του σπιτιού στο οποίο ζει ο ασθενής σημαντικό. Μια ηλιόλουστη μέρα μπορεί επίσης να συμβάλει στη χαρούμενη διάθεση του ασθενούς, γιατί αυτό και είναι σημαντικό αν ο καιρός το επιτρέπει οι περιθάλποντες να βγάζουν στον κήπο ή στο γειτονικό πάρκο τον ασθενή. Έχει παρατηρηθεί ότι ο ήλιος βοηθάει στη μείωση του θυμού, της ανησυχίας, του άγχους και της κατάθλιψης και άρα μειώνει τις πιθανότητες εμφάνισης επιθετικής συμπεριφοράς.¹⁸ Ωστόσο, δυστυχώς, αν και τα προαναφερθέντα συμβάλλουν σημαντικά στην αντιμετώπιση των αρνητικών συναισθημάτων του ασθενούς, κοστίζουν αρκετά, με αποτέλεσμα να αποφεύγονται, τουλάχιστον στα λιγότερο μεγάλα και καλά εξοπλισμένα ιδρύματα.

Ακόμα μια μέθοδος παρέμβασης είναι η **προσωποκεντρική μέθοδος**. Σύμφωνα με αυτή τη μέθο-

δο, στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος τίθεται ο ασθενής. Ένας τρόπος για να μειωθεί η κατάθλιψη, η αντικοινωνικότητα, η επιθετική συμπεριφορά, το άγχος, οι παραισθήσεις και οι παραληρηματικές ιδέες είναι η συνεχής δημιουργία στόχων τους οποίους ο ασθενής θα πρέπει να εκπληρώνει. Με αυτόν τον τρόπο, ο ασθενής «ξεχνιέται», γιατί το ενδιαφέρον του επικεντρώνεται σε δραστηριότητες, με αποτέλεσμα έτσι να μειώνονται οι ανεπιθύμητες συμπεριφορές.¹⁹

Η προσωποκεντρική προσέγγιση φροντίδας βασίζεται στην κατανόηση του ιστορικού και των εμπειριών του ατόμου (εργασία, ζωή, χόμπι, οικογένεια, περιβάλλον και θρησκευτικές πεποιθήσεις), των συμπαθειών και αντιπαθειών του, και στο να λαμβάνεται υπόψη η προσωπική του άποψη. Είναι, επίσης, σημαντικό να εξασφαλίζεται η ευκαιρία του ασθενούς να αναπτύσσει ανθρώπινες επαφές και ζεστές σχέσεις με τους άλλους.

Ωστόσο, για να επιτευχθεί κάτι τέτοιο είναι απαραίτητο και οι μη εξειδικευμένοι περιθάλποντες να κατανοήσουν πλήρως τους στόχους που πρέπει να θέτουν στους ασθενείς, αλλά και τους ενδεδειγμένους τρόπους επίλυσής τους.²⁰ Στα πλαίσια της προσωποκεντρικής μεθόδου συναντάται, επίσης, και η εξής διαδικασία: ο περιθάλπων φροντίζει να μάθει πράγματα από το παρελθόν του ασθενούς και να του κάνει ερωτήσεις για την προσωπική του ζωή. Με αυτόν τον τρόπο, ο ασθενής μπαίνει στη διαδικασία να ξαναθυμηθεί πράγματα από τη ζωή του.²¹ Πιθανές ερωτήσεις θα μπορούσαν να είναι η αναφορά των ονομάτων των παιδιών του ασθενούς, των εγγονιών, του/της συζύγου, η οδός όπου διέμενε, η καταγωγή του, το αγαπημένο του φαγητό κ.ά. Με αυτόν τον τρόπο, ο ασθενής επικεντρώνεται στο να επαναφέρει στη μνήμη του πράγματα από την προσωπική του ζωή και έτσι αποσπάται και μειώνει τις ανεπιθύμητες συμπεριφορές. Για τους περιθάλποντες, από την άλλη, η κατανόηση του ιστορικού του ασθενούς και του αντίκτυπου που έχει στη σημερινή του πραγματικότητα βοηθούν στο να υιοθετήσει ο περιθάλπων τις κατάλληλες μεθόδους παρέμβασης για τον κάθε ασθενή.²²

Σύμφωνα με μελέτες, αν ο ειδικός περιθάλπων (ψυχολόγος, νοσηλεύτης) γνωρίζει το ιστορικό του ασθενούς μπορεί ευκολότερα να κατανοήσει τον ασθενή. Αλλωστε, σύμφωνα με έρευνες οι διαταραχές της συμπεριφοράς του ασθενούς αυξάνονται αν το άτομο έπασχε από κάποιου άλλου είδους διαταραχή, όπως μετωποκροταφική άνοια ή άνοια με σωματία του Lewy.²³

Επιπρόσθετα, οι συμπεριφοριστικοί ψυχολόγοι μιλούν για εκμάθηση μιας κατάστασης μέσω του επαίνου και της τιμωρίας.²⁴ Λόγου χάριν, αν ο ασθενής εκπληρώσει επιτυχώς ένα στόχο, για παράδειγμα να ταξινομήσει κύβους από το μικρότερο στο μεγαλύτερο, χωρίς να εκδηλώσει κάποια από τις ανεπιθύμητες συμπεριφορές, τότε ο περιθάλπων θα πρέπει να τον επαινέσει. Αν αντίθετα, ο ασθενής κατά τη διάρκεια

της δραστηριότητας αυτής φωνάζει, πετάει τα πράγματα κάτω ή γίνεται επιθετικός φραστικά ο περιθάλπων θα πρέπει με ευγενικό τρόπο, ψυχραιμία και λογική να εξηγήσει στον ασθενή ότι αυτή η συμπεριφορά του δε γίνεται αποδεκτή και με ήρεμο τρόπο και υπομονή να ξεκινήσει τη διαδικασία από την αρχή. Έτσι, σύμφωνα με το συμπεριφοριστικό μοντέλο, ο ασθενής επαινείται όταν επιτυχώς ολοκληρώνει ένα στόχο, ενώ όταν προβαίνει σε μη επιθυμητές συμπεριφορές του υποδεικνύεται υπομονετικά από τον περιθάλποντα η αρμόζουσα συμπεριφορά.²⁵ Οι στόχοι που θα πρέπει να εκπληρώσει ο ασθενής με άνοια πρέπει να είναι καθημερινοί στόχοι ρουτίνας, ώστε να δημιουργήσουν έτσι τα κίνητρα στον ασθενή να ασχοληθεί ουσιαστικά και να διοχετεύσει την ενέργειά του σε κάτι δημιουργικό.

Σε μία πρόσφατη ελληνική ανασκόπηση παρουσιάζεται όλη η πρόσφατη βιβλιογραφία για τις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις.²

Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Σήμερα χορηγούνται αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά κατάθλιψη και σε όσους πάσχουν από έλλειψη αυθορμητισμού και παρορμητικότητας ή παρουσιάζουν διατροφικές διαταραχές και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές.²⁶ Από την άλλη για τη μείωση της απάθειας, του άγχους, των ψευδαισθήσεων και των παραισθήσεων πολλοί γιατροί χορηγούν αναστολείς χολινεστερασών που έχει αποδειχτεί ότι βοηθούν.²⁷ Παρ' όλα αυτά, κάποιοι επιστήμονες παραμένουν επιφυλακτικοί στην αποτελεσματικότητα των φαρμάκων στις ψυχολογικές και συμπεριφορικές διαταραχές στην άνοια.²⁸ Τα φάρμακα, όντως, μειώνουν την παραληρηματική σκέψη, την κατάθλιψη και την επιθετικότητα του ασθενούς, από την άλλη, όμως, κάποιες μελέτες αναφέρονται στα αρνητικά αποτελέσματα της χρήσης φαρμάκων.²⁹ Επιπλέον, κάποιοι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι από ηθικής πλευράς η χορήγηση φαρμάκων σε ασθενή με άνοια θα πρέπει να αποφεύγεται, καθότι ο ασθενής δεν έχει συνείδηση ότι λαμβάνει φάρμακα και πιθανόν, αν είχε, να μην ήθελε να του χορηγούνται τέτοιου είδους φάρμακα. Έτσι, λοιπόν, η λήψη φαρμάκων γίνεται εν αγνοία του ασθενούς, κάτι που για μερικούς επιστήμονες αποτελεί ηθική παραβίαση.³⁰

Αντιψυχωσικά φάρμακα

Αντιψυχωσικά φάρμακα συχνά χρησιμοποιούνται στην άνοια, αλλά η χορήγησή τους έχει συζητηθεί πολύ με αντιφατικές απόψεις. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δίνονται οδηγίες για την περιορισμένη και για μικρό χρονικό διάστημα χρήση αυτών των φαρμάκων. Η ρισπεριδόνη έδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και στην ψύχωση και στην επιθετικότητα με 1 και 2mg την ημέρα.³¹ Η κουετιαπίνη σε δόση είτε 100mg (n=114) ή 200mg (n=120) δεν έδωσε στατιστικά σημαντικά απο-

τελέσματα στην ψύχωση και στην επιθετικότητα στο NPI-NH και στην κλίμακα CMAI σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα.³² Πρόσφατη σχετικά μελέτη που συνέκρινε την ολανζαπίνη (5 mg), την ρισπεριδόνη (1 mg), την κουετιαπίνη (56 mg) και το εικονικό φάρμακο, δεν βρήκε διαφορές στην αποτελεσματικότητα, αλλά παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες. Το 24% των ασθενών που πήραν ολανζαπίνη, το 16% των ασθενών που πήραν κουετιαπίνη, το 18% που πήραν ρισπεριδόνη και το 5% που πήραν εικονικό φάρμακο διέκοψαν το αντίστοιχο φάρμακο λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ($p=0.009$).³³ Σύμφωνα με τις πιο πάνω μελέτες κατά 1.7 φορές αυξήθηκε ο κίνδυνος θνησιμότητας, κατά 3-3.5 φορές αυξήθηκε ο κίνδυνος ΑΕΕ και άλλων αγγειοεγκεφαλικών συμβαμάτων και κατά 2 φορές αυξήθηκε ο ρυθμός έκπτωσης των νοσητικών λειτουργιών στις τυχαιοποιημένες μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο των 6-12 εβδομάδων.³⁴ Εδώ αξίζει να αναφερθεί η περίπτωση μιας ηλικιωμένης 80 ετών, η οποία παρουσίασε σακχαρώδη διαβήτη και στη συνέχεια διαβητικό κώμα μετά την λήψη ολανζαπίνης.³⁵

Σε μια πρόσφατη σχετικά μελέτη βρέθηκε ότι ελαττώθηκε η επιβίωση σε αυτούς που συνέχισαν τα αντιψυχωσικά για ένα χρόνο (στο 70%) σε σχέση με εκείνους που πήραν στη θέση των αντιψυχωσικών εικονικό φάρμακο (77%).³⁶ Τα αίτια θανάτου είναι η Πνευμονία, το ΑΕΕ, η Πνευμονική εμβολή, οι αιφνίδιες καρδιακές αρρυθμίες ενώ μεσάζοντες παράγοντες μπορεί

να είναι: η αφυδάτωση, η υπερβολική καταστολή και η επιμήκυνση του Q-T.

Σε άλλη μελέτη σε 12 ιδρύματα στο Λονδίνο, στην Οξφόρδη και στο Newcastle, οι παρεμβάσεις εκπαίδευσης και υποστήριξης του προσωπικού για χρόνο περισσότερο των 10 μηνών προκάλεσαν ελάττωση της χορήγησης αντιψυχωσικών στο 23% σε σχέση με ιδρύματα ελέγχου, όπου οι ασθενείς έπαιρναν αντιψυχωσικά σε ποσοστό 42,1%.³⁷ Επομένως, οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις σ' αυτή τη μελέτη μπόρεσαν να αντικαταστήσουν τη χρήση των αντιψυχωσικών στο 19%. (Εικ. 1).

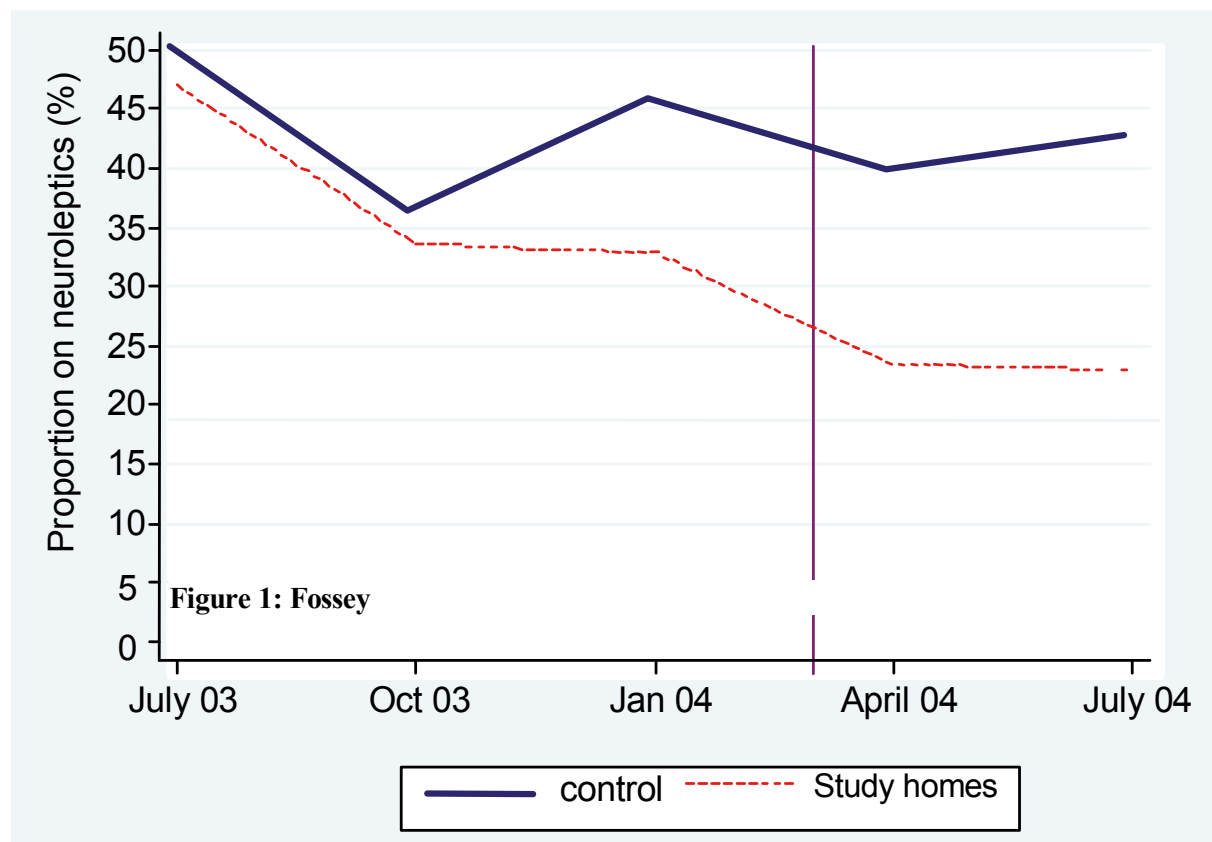
Εδώ αξίζει να αναφερθεί ένα γράμμα που στάλθηκε στον Πλαντάρχη από τον καθηγητή Sube Bannerjee που εργάζεται στις ΗΠΑ με θέμα την χρήση των αντιψυχωσικών.

«Μερικοί ασθενείς ωφελούνται από αυτά τα φάρμακα, μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμα όταν χρησιμοποιούνται. Υπολογίζω ότι αντιμετωπίζουμε 180,000 ασθενείς με άνοια με αντιψυχωσικά στις ΗΠΑ κάθε χρόνο. Από αυτούς, μέχρι και 36,000 έχουν κάποιο όφελος. Τα αρνητικά αποτελέσματα που άμεσα σχετίζονται με τη χρήση των αντιψυχωσικών σ' αυτό το επίπεδο, ισοδυναμούν με

1,620 ΑΕΕ, τα μισά των οποίων είναι σοβαρά επιπρόσθετος 1,800 θανάτους τον χρόνο

Υπολογίζω ότι μπορούμε να ελαττώσουμε τον ρυθμό της χρήσης αντιψυχωσικών φαρμάκων στο 1/3 της τωρινής κατανάλωσης σε μία περίοδο 36 μηνών».

Άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση των BPSD



Βαλπροϊκό Νάτριο (Depakine)- Καρβαμαζεπίνη (Tegretol)

Οι Κονοβαλον S και συν. σε μια συστηματική ανασκόπηση αναφέρουν 5 RCTs με βαλπροϊκό Νάτριο και δύο με καρβαμαζεπίνη, εκ των οποίων μία μόνο βρήκε σημαντικό όφελος, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πολλές.³⁸

Δύο μικρές μελέτες (73 συμμετέχοντες συνολικά) διάρκειας 4-6 εβδομάδων RCT με επίκεντρο τη διέγερση/επιθετικότητα, και οι δύο με θετικά αποτελέσματα υπέρ της καρβαμαζεπίνης (Tariot et al 1998³⁹, Olin et al 2001⁴⁰). Μέτα-ανάλυση έδειξε σημαντικό όφελος σε CGIC και BPSD. Η μελέτη Tariot και συν. δεν ασχολήθηκε με την ψύχωση. Η μελέτη των Olin και συν. περιγράφει την παρουσία "ήπιος ψύχωσης" και αναφέρει σημαντική βελτίωση στις ψευδαισθήσεις. Ο Hollis και συν. 2007⁴¹ έδειξαν ότι δεν αυξήθηκε η θνησιμότητα.

Τραζαντόνη (Trittico).

Μέτα-ανάλυση με δύο κλινικές μελέτες, μία παράλληλη ομάδα και μία διασταυρούμενη δεν έδωσε αποτελέσματα τέτοια για να μπορούμε να συστήνουμε το φάρμακο.

Σιταλοπράμη.

Σε μία κλινική μελέτη 17 ημερών όπου συμμετείχαν ψυχιατρικοί ασθενείς με σοβαρά BPSD που σχετίζονται με ΝΑ, οι Pollock και συν. ανέφεραν ότι η σιταλοπράμη ήταν καλύτερη από το εικονικό φάρμακο με τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην επιθετικότητα/διέγερση, αποτέλεσμα που δεν παρατηρήθηκε με την περφεναζίνη (Minitran). Σε μία άλλη μελέτη, η σιταλοπράμη βρέθηκε συγκρίσιμη σε αποτελεσματικότητα με τη ρισπεριδόνη με καλύτερα αποτελέσματα στη διέγερση, αλλά και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.⁴²

Υπάρχει και η άποψη ότι ο σχεδιασμός αυτών των μελετών θα πρέπει να είναι καλύτερος για να έχουμε και πιο αξιόπιστα αποτελέσματα και προτείνεται ένα πρότυπο για την έρευνα της σιταλοπράμης στη διέγερση των ασθενών με ΝΑ.⁴³

Βιολογική βάση των BPSD. Α' Μέρος

Σε πρόσφατη σχετικά μελέτη εξετάστηκαν σε 21 ασθενείς με άνοια με σωμάτια Lewy (LBD) -με επιβεβαιωμένη νευροπαθολογικά μετά από νεκροτομή διάγνωση-, οι M1 υποδοχείς αυτοραδιογραφικά (pirenzepine binding), η χολινεργική (ChAT) και η ακετυλοχολινεστεράση (AChE) ιστοχημικά σε περιοχές του εγκεφάλου που υποτίθεται σχετίζονται με την εμφάνιση της ψύχωσης. Η ChAT και τα επίπεδα της pirenzepine ήταν πολύ ελαττωμένα στον κροταφικό και βρεγματικό νεόφλοιο στους εγκεφάλους των ασθενών με LBD σε σχέση με φυσιολογικούς εγκεφάλους της ίδιας ηλικίας. Στην περιοχή Brodmann 36, οι παραληρητικές ιδέες σχετίζονταν σημαντικά με τα αυξημένα επίπεδα συνδεδεμένης pirenzepine (131.0 vs 93.5, $t = 2.7$), ενώ οι οπτικές ψευδαισθήσεις σχετίζονταν σημαντικά με ελαττωμένα επίπεδα της ChAT (1.7 vs 2.5, $t = 2.5$). Δεν υπήρξαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις με άλλες περιοχές ή με τις χολινεστεράσες. Παρ' όλο που και οι παραληρητικές ιδέες και οι οπτικές ψευδαισθήσεις συνδέονται με διαταραχές στη χολινεργική νευρομεταβίβαση, η φύση των συσχετίσεων είναι διαφορετική. Η απορρύθμιση των μετασυναπτικών μουσκαρινικών υποδοχέων ίσως είναι σημαντική στη γένεση των παραληρητικών ιδεών, με σημαντικές θεραπευτικές προτάσεις.⁴⁴

Αναστολείς χολινεστερασών και BPSD

Οι αναστολείς χολινεστερασών (Aricept, Exelon, Reminyl) και η μεμαντίνη έχουν λάβει άδεια για την ήπια

Αλλαγές στις διαταραχές συμπεριφοράς (NPI) McKeth et al Lancet 1999

NPI 10-item score - mean change from baseline (OC)



προς μέτρια και μέτρια προς σοβαρή νόσο Alzheimer αντίστοιχα. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι και οι δύο κατηγορίες φαρμάκων μπορεί να καθυστερήσουν την έναρξη των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων, παρέχοντας πρόσθετα οφέλη στην χρήση των ήδη διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών.

Ασθενείς με άνοια με σωμάτια LBD που πήραν ριβασιγμίνη ήταν σημαντικά λιγότερο απαθείς και αγχώδεις και είχαν λιγότερες παραληρητικές ιδέες και ψευδαισθήσεις απ' ότι οι ασθενείς που πήραν εικονικό φάρμακο. Σχεδόν δύο φορές περισσότεροι ασθενείς που έπαιρναν ριβασιγμίνη (37, 63%), από ό,τι ασθενείς με εικονικό φάρμακο (18, 30%), έδειξαν τουλάχιστον 30% βελτίωση από την στιγμή έναρξης της χορήγησης του φαρμάκου. Σε ηλεκτρονική κλίμακα εκτίμησης, οι ασθενείς ήταν ταχύτεροι και καλύτεροι από τους ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο, ιδιαίτερα στις υποκλίμακες που είχαν σχέση με την προσοχή. Και οι δύο πρωτογενείς στόχοι αποτελεσματικότητας διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Μετά τη διακοπή της αγωγής οι διαφορές εξαφανίστηκαν.⁴⁵ (Εικ.2).

Μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο διάρκειας 5 μηνών με γκαλανταμίνη σε ασθενείς με ΝΑ έδωσε παρόμοια αποτελέσματα. Στους 5 μήνες, και με τη δόση των 16 και τη δόση των 24-mg/ την ημέρα οι ασθενείς είχαν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στο NPI από τους ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (OC και ITT αναλύσεις; $p < 0.05$, σε όλες τις συγκρίσεις)⁴⁶. (Εικ. 3)

Μία άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη έδειξε ότι η διακοπή της donepezilης προκάλεσε στατιστικά επιδείνωση στις διαταραχές συμπεριφοράς (εικ.4).

Όλα τα ανωτέρω συνηγορούν στην άποψη ότι το χολινεργικό σύστημα εμπλέκεται στις διαταραχές συμπεριφοράς.

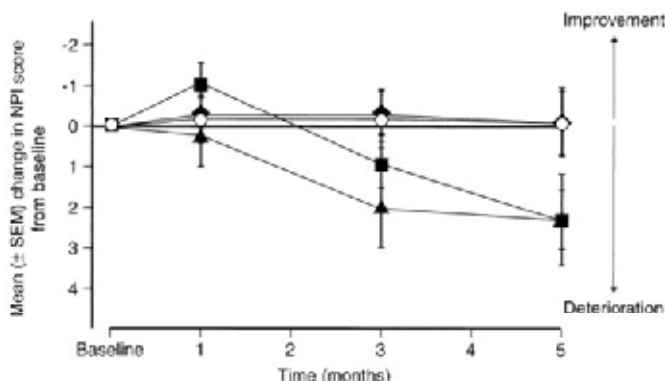
Βιολογική βάση των BPSD. Β' Μέρος

Σύμφωνα με τη μελέτη των Farber και συν. 2000, 109 εγκέφαλοι ασθενών με ΝΑ εξετάστηκαν μετά θάνατο. Το 63% από αυτούς είχαν ψύχωση. Αυτοί που είχαν ψύχωση είχαν 2-3 φορές (95% confidence interval, 1.2-3.9) μεγαλύτερη πυκνότητα νευροϊνιδιακών τοιλιπίων. Η σοβαρότητα της άνοιας σχετιζόταν, επίσης, με την ψύχωση, αλλά όχι με τον αριθμό των πλάκων.

Οι υποστηρικτικές της συσχέτισης της βιολογίας και των διαταραχών συμπεριφοράς μελέτες μετά θάνατο είναι οι Zubenko και συν. 1991 (n=27), όπου η ψύχωση σχετιζόταν σημαντικά με αυξημένη πυκνότητα αμυλοειδικών πλάκων και νευροϊνιδιακών τοιλιπίων στο προκύρτωμα (prosubiculum) και στον μέσο μετωπιαίο φλοιό. Επίσης, η μελέτη των Tekin και συν. 2001 (n=31), όπου βρέθηκε σημαντική συσχέτιση του φορτίου των τοιλιπίων σε συγκεκριμένες περιοχές (κογκική-μετωπιαία, πρόσθιο προσαγωγίο) και της διέγερσης ασθενών με ΝΑ.⁴⁹ Επίσης, βρέθηκε (n=27) σημαντική συσχέτιση της διέγερσης με την πυκνότητα των τοιλιπίων στον ιππόκαμπο, κυρίως σε ασθενείς σε στάδιο 5 και 6 κατά Braak.

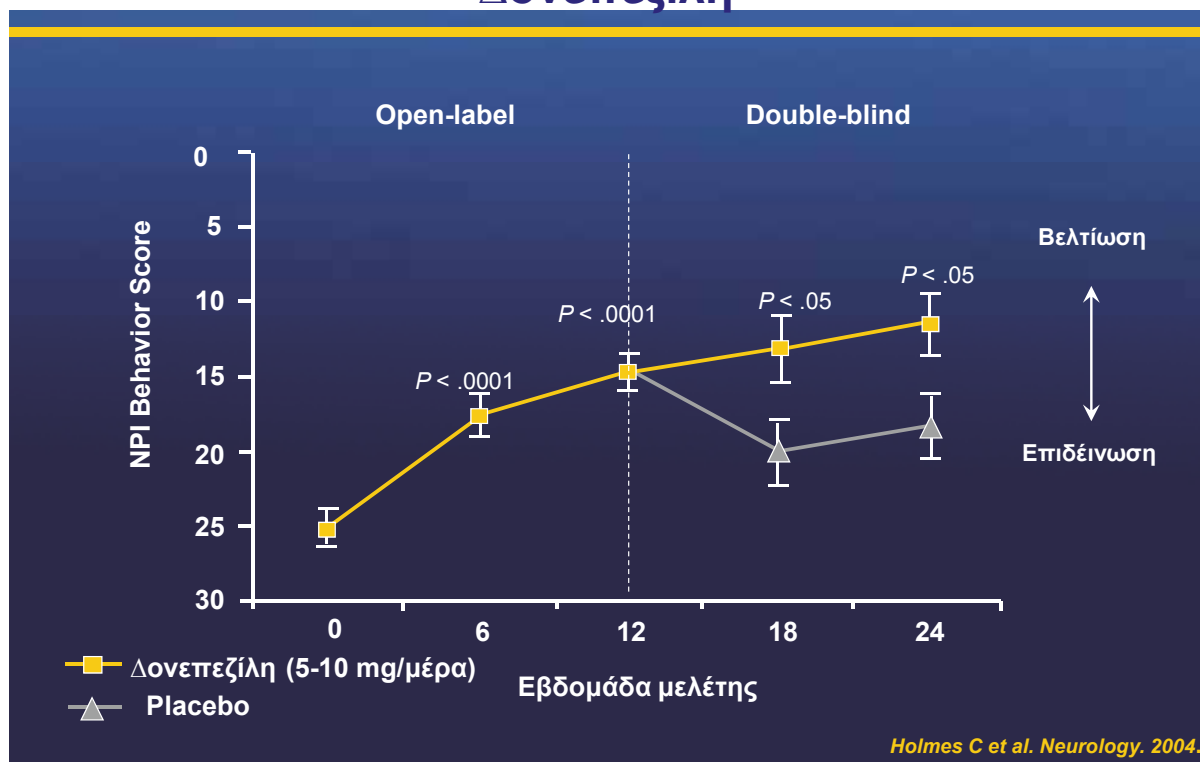
Μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διάρκειας 5 μηνών με γκαλανταμίνη σε ασθενείς με ΝΑ

Tariot, P. N et al Neurology 54, 2269-2276, 2000



Στους 5 μήνες, και με τη δόση των 16 και τη δόση των 24 mg/την ημέρα έχουν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στο NPI (OC και ITT αναλύσεις; $p < 0.05$, σε όλες τις συγκρίσεις).

Σημαντική επιδείνωση των Νευροψυχιατρικών Συμπτωμάτων για τους ασθενείς που δέκοψαν τη Δονεπεζίλη



Αντίθετα, υπάρχουν μελέτες που δεν βρήκαν συσχετίσεις. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των τοξικών και της ψύκωσης σε 6 περιοχές των εγκεφάλων σε 49 ασθενείς με NA (24 με ψύκωση, 25 χωρίς). Επίσης, οι Skogseth και συν. σε μελέτη στο ENY 32 ασθενών βρήκαν ότι P-τ πρωτεΐνη σχετίζεται με απάθεια, αλλά όχι με διέγερση/επιθετικότητα ή ψύκωση.⁵⁰

Επίσης, η χορήγηση των αντιψυχωσικών επιβαρύνει τη νευροπαθολογία και κυρίως αυξάνει τα νευροϊνιδιακά τοξίδια.⁵¹ Εξετάσθηκε εγκεφαλικός ιστός από 24 ασθενείς με NA και από 25 φυσιολογικούς. Καταγράφηκε η σύνδεση της [³H] Prazosin στους αδρενεργικούς υποδοχείς α₁-AdR. Βρέθηκε ότι η επιθετική συμπεριφορά σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με τον αριθμό των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων στους ασθενείς με NA (R_s=0.454, N=24). Επιπλέον, ασθενείς που συνέχιζαν να παίρνουν αντιψυχωσικά είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο B_{max} για την [³H] prazosin (21 ± 2, N=9) από εκείνους που δεν έπαιρναν (16 ± 1, N=15).⁵²

Επίδραση της Μεμαντίνης στην νευροπαθολογία της NA

Οι Li και συν. έδειξαν σε μελέτη *in vitro*, ότι η μεμαντίνη ελάττωσε τη μη φυσιολογική υπερφωσφορλίωση της τ-πρωτεΐνης σε τομές ιπποκάμπου των ποντικών. Οι Ronce-Lopez και συν. έδειξαν σε ένα μοντέλο ποντικού, όπου έγινε χημική βλάβη με στρε-

πτοζοσίνη, ότι η μεμαντίνη προκάλεσε αντιστροφή της νοητικής βλάβης, αλλά δεν ελάττωσε σημαντικά την GSK3beta⁵³

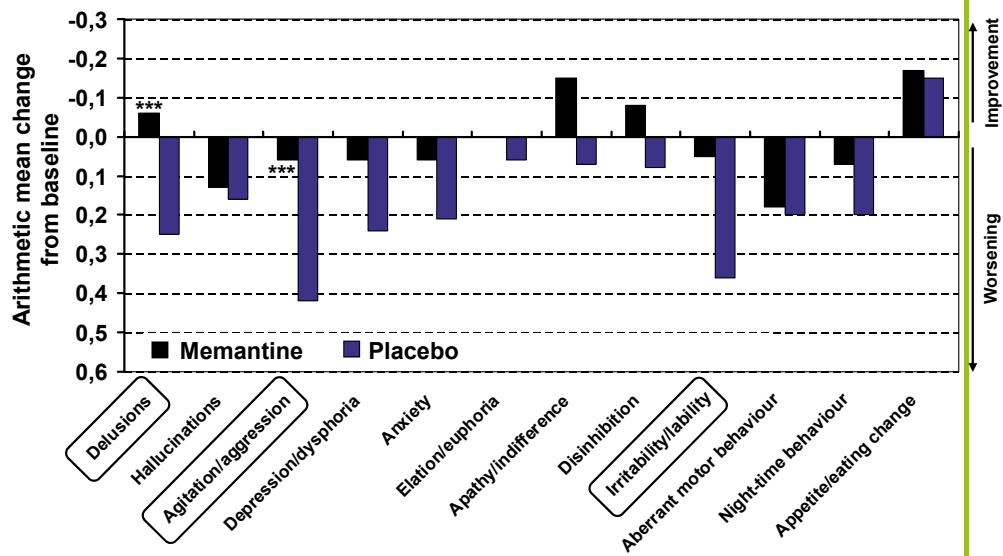
Οι Godzlik και συν. (2009) σε προκαταρκτική ανοιχτή κλινική μελέτη διάρκειας 6 μηνών της μεμαντίνης σε 12 φυσιολογικούς και με NA ανθρώπους έδειξε ότι η μεμαντίνη ελάττωσε την p-τ πρωτεΐνη στους φυσιολογικούς, αλλά όχι στους ασθενείς με NA.

Δεδομένα από έξι 24/28-εβδομάδων, τυχαίοποιημένες, με placebo ελεγχόμενες, διπλές τυφλές μελέτες σε 2,311 ασθενείς εκ των οποίων οι 1,826 ασθενείς με μέσης βαρύτητας προς σοβαρή NA (MMSE <20) συμμετείχαν στην ανάλυση στις μελέτες που έγιναν στην Ευρώπη. Σ' αυτή την υποομάδα, 959 πήραν μεμαντίνη 20 mg/την ημέρα και 867 πήραν placebo. Στις 12 και 24/28 εβδομάδες οι αναλύσεις έδειξαν ότι ασθενείς που πήραν Μεμαντίνη ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερα στο ολικό αποτέλεσμα του NPI (p=0.001 and p=0.008), αλλά και στις παραληρητικές ιδέες (p <0,05), στις ψευδαισθήσεις (p <0,05), στη διέγερση/επιθετικότητα (p=0.001), στην ευερεθιστότητα (p=0.005) και τις διαταραχές του ύπνου (p=0.05). Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι η μεμαντίνη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των διαταραχών συμπεριφοράς.⁵⁴ (Εικ. 5)

Μερικές από τις αρχές αντιμετώπισης φαίνονται στον Καλό Πρακτικό Οδηγό που ελπίζουμε ότι είναι χρή-

Επιδράσεις της Μεμαντίνης στις διαταραχές συμπεριφοράς

Pooled data from six Phase III, placebo-controlled studies
(MMSE <20), NPI single items (Week 24/28, LOCF)



Gauthier et al. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23: 537–545

σιμος. Έχει δημιουργηθεί ένας πρακτικός οδηγός σε συνεργασία με μια ομάδα κορυφαίων κλινικών επαγγελματιών υγείας που ειδικεύονται στην Άνοια. Ο σκοπός του είναι να παρέχει μια αποτελεσματική υποστήριξη, συμβουλές και πηγές σε ένα ευρύ φάσμα επαγγελματιών τόσο υγείας όσο και κοινωνικών λειτουργών, που φροντίζουν ασθενείς με Άνοια με συμπεριφορικά και ψυχολογικά προβλήματα. Έχει σχεδιαστεί για να αποτελέσει ένα πρακτικό, ενημερωτικό εργαλείο, με έμφαση στις εναλλακτικές θεραπείες σε σχέση με τα φάρμακα.

Αυτές οι αρχές καλύτερης εφαρμογής και το υποστηρικτικό υλικό προορίζονται για να είναι εφαρμόσιμα από όλους τους επαγγελματίες υγείας, εκτός από τα επείγοντα περιστατικά που καταφθάνουν στα Νοσοκομεία. Ελπίζουμε ότι θα είναι μεγάλη βοήθεια στους επαγγελματίες σε χώρους όπου αυτή η πλευρά της κλινικής πράξης θα είναι επιτακτική ανάγκη όλο και περισσότερο. Για τους επαγγελματίες υγείας που ενδιαφέρονται για επιπλέον πηγές βιβλιογραφικής ενημέρωσης παρέχονται οι συνδέσεις με αντίστοιχους ιστότοπους (links).

Στην αγγλική γλώσσα <http://www.alzheimers.org.uk/bpsdguide>

Στην ελληνική γλώσσα <http://www.alzheimer-hellas.gr>

Αρκετοί ασθενείς που βιώνουν τέτοια συμπτώματα δεν έχουν τη νομικά κατοχυρωμένη ικανότητα να αποφασίζουν, μετά από ενημέρωση, για τη θεραπεία που θα τους χορηγηθεί. Η φροντίδα επομένως θα μπορούσε να γίνεται στα πλαίσια αυτού του οδηγού με την ομπρέλα της ψυχικής ικανότητας για δράση.

Συμπερασματικά, τα BPSD είναι συχνά και έχουν μεγάλη επίδραση στους ασθενείς με άνοια, στους περιθάλποντες και κοστίζουν πολύ. Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις είναι αποτελεσματικές και συχνά απλές και επομένως πρώτης γραμμής αντιμετώπισης των BPSD. Τα αντιψυχωσικά έχουν ήπια αποτελεσματικότητα σε βραχύχρονη αντιμετώπιση των BPSD στη ΝΑ, αλλά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν αφενός ως τελευταίο μέσο και αφετέρου όχι ως μακρόχρονη θεραπεία. Αυξημένη προσοχή στη βιολογία και στη φαινομενολογία μπορεί να είναι σημαντική στο να καθιερωθούν πιο αποτελεσματικές φαρμακευτικές θεραπείες για τα BPSD.

Βιβλιογραφία

1. Τσολλάκη Μ. Alzheimer: Νέες διαστάσεις στην προσέγγιση της νόσου. *Κοινωνία και υγεία* 2007, 6: 55-66.
2. Δημητρίου Τ., Τσολλάκη Μ., «Αντιμετώπιση των διαταραχών συμπεριφοράς μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις στην άνοια». *Νευρολογία* 2012: 29-38
3. Klawans HL, Genovaese N. Pharmacology of dementia. *Neurological Clinic*, 1986, 4(2):459-67.
4. Hope T, Keene J, McShane RH, Fairburn CG, Gedling K, Jacoby R. Wandering in dementia: a longitudinal study. *International Psychogeriatrics* 2001, 13: 137-147.
5. Τσολλάκη Μ, Βασιλειάδης Γ. Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις σε περιθάλπτοντες και ασθενείς με άνοια.

- Εγκέφαλος* 2002, 39: 157-173.
6. Ballard C, O'Brein J, James I, Swann A. Dementia management of behavioural and psychological symptoms, 2001, Oxford University Press, Oxford
 7. Craig D, Mirakhor A, Hart DJ, McLroy SP, Passmore AP. **A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease.** *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 Jun;13(6):460-8.
 8. Κάζη Ε., Τσολλάκη Μ., Βηλαϊκίδης Ν., Διακογιάννης Ι., Αργυροπούλου Ου., Ιεροδιακόνου Ι., Καπρίνης Γ., Καρακώστας Δ. Οι συμπεριφορικές και ψυχολογικές διαταραχές σε ασθενείς με Νόσο Alzheimer και η ψυχολογική επιβάρυνση των περιθαληπόντων, *Νευρολογία* 2011;20 (4): 24-31
 9. Ballard C, Gray A, Ayre G. Psychotic symptoms, aggression and restlessness in dementia. *Rev Neurol (Paris).* **1999**;155 Suppl 4:S44-52.
 10. Cohen-Mansfield J, Libin A, Marx MS. **Nonpharmacological treatment of agitation: a controlled trial of systematic individualized intervention.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Aug;62(8):908-16.
 11. Cohen-Mansfield J, Werner P. **Management of verbally disruptive behaviors in nursing home residents.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997 Nov;52(6):M369-77.
 12. Chenoweth L, King MT, Jeon YH, Brodaty H, Stein-Parbury J, Norman R, Haas M, Luscombe G. **Caring for Aged Dementia Care Resident Study (CADRES) of person-centred care, dementia-care mapping, and usual care in dementia: a cluster-randomised trial.** *Lancet Neurol.* 2009 Apr;8(4):317-25.
 13. Kirklevold O, Sandvic L, Engedal K. Use of constraints and their correlates in Norwegian nursing homes. *International Journal of Geriatric Psychiatry,* 2004, 19: 980-988 .
 14. Marschall M. *Care settings and the care environment. In: A Handbook of dementia care (ed Cantley C),* Open University Press, Buckingham, 173-185, 2000..
 15. Stokes G. *Challenging Behaviour in Dementia.* Speechmark Publications, London, 2000.
 16. Samus QM, Rosenblatt A, Steele C, Baker A, Harper M, Brandt J, Mayer L., Rabins PV, Lyketsos CG. The Association of Neuropsychiatric Symptoms and Environment with Quality of Life in Assisted Living Residents with Dementia. *The Gerontologist,* 2004, 45: 19-26..
 17. Ball J, Haight BK. Creating a multisensory environment for dementia: the goals of a Snoezelen room. *Journal of Gerontological Nursery,* 2005, 31(10): 4-10.
 18. Kovach C, Weisman G, Chaudhury H, Calkins M. Impacts of a therapeutic environment for dementia care. *American Journal of Alzheimer's Disease,* 1997, 12(3): 99-110 .
 19. Maxfield M, Lewis R, Cannon S. Training staff to prevent aggressive behaviour of cognitively impaired elderly patients during bathing and grooming. *Journal of Gerontological Nursing,* 1996, 22 (1): 37-43.
 20. Wilkinson C. An evaluation of an educational programme on the management of assaultive behaviours. *Journal of Gerontological Nursing,* 1999, 25(4): 6-11. .
 21. Savage T, Crawford I, Nashed Y. Decreasing assault occurrence on a psychogeriatric ward: an agitation management model. *Journal of Gerontological Nursing,* 2004, 30(5): 30-37 (Περιοδικό).
 22. O'Leary D, Djiringi D, Sedler M. Childhood conduct disorders, stages of Alzheimer's disease and physical aggression against caregivers. *International Journal of Geriatric Psychiatry,* 2005, 20: 401-405.
 23. Fraser BJ, Kenneth GT. *International handbook of science education,* Kluwer Academic Publishers Great Britain, 1998.
 24. Haynes SN, O'Brien W. Behavioral and Cognitive Psychotherapy. *Behavioral and Cognitive Psychotherapy,* 2002, 30: 507-512.
 25. Λύκουρας Α, Γουρνέλλης Ρ. Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα της άνοιας και η αντιμετώπισή τους. *Ψυχιατρική,* 2011, 22(1): 24-33.
 26. Schneider L, Pollock V, Lyness S. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *Journal of the American Geriatric Society,* 1990, 38Q 553-563 .
 27. Sink K, Holden K, Yaffe K. Pharmacological treatment of the neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *Journal of the American Medical Association,* 2005, 293: 596-608.
 28. Pulsford D, Duxbury J. Aggressive behaviour by people with dementia in residential care settings: a review. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing,* 2006, 13: 611-618
 29. Ballard C, Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Jun;7(6):492-500.
 30. Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkwitz MC, Devine NA. **Quetiapine** to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Alzheimer Res.* **2007** Feb;4(1):81-93.
 31. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA; CATIE-AD Study Group. **Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease.** *N Engl J Med.* 2006 Oct 12;355(15):1525-38.
 32. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everatt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby

- R. **Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial.** *BMJ.* 2005 Apr 16;330(7496):874.
33. Μ. Τσοῦλάκη, Γ. Συμεωνίδης, Α. Κάζης. Διαβητική κετοξέωση ως ανεπιθύμητη ενέργεια θεραπείας με οθανζαπίνη. *Ψυχιατρική* 2002;13:222-227.
34. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszczak E, Yu LM, Jacoby R; DART-AD investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009 Feb;8(2):151-7.
35. Fossey J, Ballard C, Juszczak E, James I, Alder N, Jacoby R, Howard R. **Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial.** *BMJ.* 2006 Apr 1;332(7544):756-61.
36. Konovalov S, Muralee S, Tampi RR. **Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review.** *Int Psychogeriatr.* 2008 Apr;20(2):293-308.
37. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, Irvine C. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry.* 1998 Jan;155(1):54-61.
38. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggart NA, Schneider LS. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001 Fall;9(4):400-5.
39. Hollis J, Forrester L, Brodaty H, Touyz S, Cumming R, Grayson D. Risk of death associated with antipsychotic drug dispensing in residential aged care facilities. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007 Sep;41(9):751-8.
40. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, Huber KA. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007 Nov;15(11):942-52.
41. Drye LT, Ismail Z, Porsteinsson AP, Rosenberg PB, Weintraub D, Marano C, Pelton G, Frangakis C, Rabins PV, Munro CA, Meinert CL, Devanand DP, Yesavage J, Mintzer JE, Schneider LS, Pollock BG, Lyketsos CG; for the CitAD Research Group. Citalopram for agitation in Alzheimer's disease: Design and methods. *Alzheimers Dement.* 2012 Feb 1
42. Ballard C, Piggott M, Johnson M, Cairns N, Perry R, McKeith I, Jaros E, O'Brien J, Holmes C, Perry E. **Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies.** *Ann Neurol.* 2000 Dec;48(6):868-76.
43. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet.* 2000 Dec 16;356(9247):2031-6.
44. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. **A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group.** *Neurology.* 2000 Jun 27;54(12):2269-76.
45. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, Pandita-Gunawardena ND, Hogg F, Clare C, Damms J. The efficacy of **donepezil** in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology.* 2004 Jul 27;63(2):214-9.
46. Zubenko GS, Moosy J, Martinez AJ, Rao G, Claassen D, Rosen J, Kopp U. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Arch Neurol.* 1991 Jun;48(6):619-24. Erratum in: *Arch Neurol* 1992 Oct;49(10):1064.
47. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV, Cummings JL. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2001 Mar;49(3):355-61.
48. Skogseth R, Mulugeta E, Jones E, Ballard C, Rongve A, Nore S, Alves G, Aarsland D. Neuropsychiatric correlates of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25(6):559-63.
49. Ballard CG, Perry RH, McKeith IG, Perry EK. Neuroleptics are associated with more severe tangle pathology in dementia with Lewy bodies. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 20(9):872-5, 2005
50. Sharp SI, Ballard CG, Chen CP, Francis PT. **Aggressive behavior and neuroleptic medication are associated with increased number of alpha1-adrenoceptors in patients with Alzheimer disease.** *Am J Geriatr Psychiatry.* 2007 May;15(5):435-7.
51. Ponce-Lopez T, Liy-Salmeron G, Hong E, Meneses A. Lithium, phenserine, memantine and pioglitazone reverse memory deficit and restore phospho-GSK3 β decreased in hippocampus in intracerebroventricular streptozotocin induced memory deficit model. *Brain Res.* 2011 Dec 2;1426:73-85.
52. Gauthier S, Loft H, Cummings J. **Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis.** *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008 May;23(5):537-45