



VRIJE
UNIVERSITEIT
BRUSSEL



Masterproef ingediend met het oog op het behalen van de graad van
Master in Management, Zorg en Beleid in de Gerontologie

DE PREDICTIEVE WAARDE VAN DE NEUROPSYCHIATRIC INVENTORY QUESTIONNAIRE (NPI-Q) IN HET CONVERSIEPROCES VAN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT NAAR DEMENTIE: EEN RETROSPECTIEVE DOSSIERSTUDIE

**The predictive value of the Neuropsychiatric Inventory
Questionnaire (NPI-Q) in the conversion from Mild Cognitive
Impairment to dementia: a retrospective file study**

SAMANTHA DEQUANTER (93408)

2017-2018

Promotoren: Prof. Dr. Goris Ellen & Prof. Dr. De Vriendt Patricia
Geneeskunde & Farmacie (GF)



VRIJE
UNIVERSITEIT
BRUSSEL



Masterproef ingediend met het oog op het behalen van de graad van
Master in Management, Zorg en Beleid in de Gerontologie

DE PREDICTIEVE WAARDE VAN DE NEUROPSYCHIATRIC INVENTORY QUESTIONNAIRE (NPI-Q) IN HET CONVERSIEPROCES VAN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT NAAR DEMENTIE: EEN RETROSPECTIEVE DOSSIERSTUDIE

The predictive value of the Neuropsychiatric Inventory
Questionnaire (NPI-Q) in the conversion from Mild Cognitive
Impairment to dementia: a retrospective file study

SAMANTHA DEQUANTER (93408)

2017-2018

Aantal woorden: 6091
Handtekening promotor:

Promotoren: Prof. Dr. Gorus Ellen & Prof. Dr. De Vriendt Patricia
Geneeskunde & Farmacie (GF)

SAMENVATTING

- Inleiding** Mild Cognitive Impairment (MCI) is reeds veelvuldig in verband gebracht met progressie naar dementie. Naast een veranderende cognitieve en functionele status kunnen ook neuropsychiatrische symptomen (NPS) bij MCI vroege karakteristieken zijn van een dergelijk evoluerend proces. Evidentie omtrent de predictieve waarden van deze NPS is echter sterk versnipperd en consensus is schaars. Deze studie trachtte dan ook na te gaan wat de predictieve waarde is van NPS, gemeten met de NPI-Q, in het conversieproces van MCI naar dementie.
- Methode** Deze studie was een retrospectieve longitudinale (drie jaar) dossierstudie van patiënten die een MCI-diagnose hadden gekregen in het Daghospitaal Geriatrie van het UZ Brussel (n=235). Naast baseline biografische kenmerken werden prestaties op volgende tests geregistreerd: de Mini Mental State Examination (MMSE), Cambridge Disorders of the Elderly Examination (CamCog), Memory Impairment Screen (MIS) en Visual Association Test (VAT). Depressieve kenmerken werden gemeten met de Korte Depressieschaal (KDS) en de Geriatrische Depressieschaal (GDS-15). Neuropsychiatrische symptomen werden geregistreerd met de Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q). De data werden geanalyseerd door middel van beschrijvende en basale inferentiële statistiek, en vervolgens door overlevingsanalyse en predictieve modellering.
- Resultaten** Na een studieduur van drie jaar was 22.0% van de subjecten na gemiddeld 1.1 jaar geconverteerd naar dementie en was 17.0% stabiel gebleven. Van de geconverteerde subjecten was 63.5% geconverteerd naar Alzheimerdementie. NPS waren zeer prevalent (82.6%) in onze steekproef. Geconverteerden hadden bij baseline ernstigere en meer belastende symptomen van prikkelbaarheid/labiliteit dan niet-geconverteerden. We vonden sterke predictieve waarden voor leeftijd (OR=1.12; HR=1.12) en Camcog-testprestatie (OR=0.90; HR=0.90). Van de NPS waren enkel slaapwaak-stoornissen (HR=2.80) en apathie/onverschilligheid (HR=1.87) predictief voor conversie. De totaalscore (HR=1.02) en totale ernstscore (HR=1.08) van de NPI-Q waren eveneens predictief.
- Discussie** Door de identificatie van predictieve NPS leverde deze studie een waardevolle bijdrage aan de klinische diagnostiek en opvolging van risicovolle MCI-profielen. Bovendien suggereren onze resultaten dat de NPI-Q een geschikt instrument is om deze NPS te meten en het cognitieve en functionele bilan aan te vullen. Uitgebreider longitudinaal onderzoek is echter nodig om deze studiebevindingen te bevestigen.

SUMMARY

Introduction Mild Cognitive Impairment (MCI) is frequently associated with progression to dementia. In addition to alterations of the cognitive and functional status, neuropsychiatric symptoms (NPS) in MCI can be early manifestations of such an evolving process. However, evidence about the predictive values of these NPS is highly fragmented and consensus is scarce. This study aimed to determine the predictive value of NPS, measured with the NPI-Q, in the conversion process from MCI to dementia.

Methods This study was a retrospective longitudinal (three years) dossier study of patients who had received an MCI diagnosis in the Day Hospital Geriatrics of the UZ Brussel (n=235). In addition to baseline biographical characteristics, test performance was recorded of the following: Mini Mental State Examination (MMSE), Cambridge Disorders or the Elderly Examination (CamCog), Memory Impairment Screen (MIS) and Visual Association Test (VAT). Depressive characteristics were measured with the Short Depression Scale (KDS) and the Geriatric Depression Scale (GDS-15). Neuropsychiatric symptoms were recorded with the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q). The data were analyzed by means of descriptive and basic inferential statistics, and subsequently by means of survival analysis and predictive modeling.

Results After a study duration of three years, 22.0% of the subjects had, on average after 1.1 years, converted to dementia and 17.0% had remained stable. Sixty-three and a half percent of the converted subjects had converted to Alzheimer's dementia. Neuropsychiatric symptoms were very prevalent (82.6%) in our sample. Converters had more severe and more burdensome signs of irritability/lability at baseline than non-converters. We found strong predictive values for age (OR=1.12, HR=1.12) and Camcog test performance (OR=0.90, HR=0.90). Of the NPS only sleep wake disorders (HR=2.80) and apathy/indifference (HR=1.87) were predictive for conversion. The total score (HR=1.02) and total severity score (HR=1.08) of the NPI-Q were also predictive.

Discussion This study made a valuable contribution to the clinical diagnosis and follow-up of the MCI profiles that are most at risk of conversion through the identification of predictive NPS. In addition, our results suggested that the NPI-Q is a suitable tool to measure these NPS and to supplement the cognitive and functional diagnostic evaluations. However, further and more extensive longitudinal research is needed to confirm our study findings.

DANKWOORD

De realisatie van deze masterproef was nooit mogelijk geweest zonder de steun en medewerking van een aantal mensen.

Vooreerst wens ik mijn promotoren, Prof. Dr. Ellen Gorus en Prof. Dr. De Vriendt, te bedanken voor hun waardevolle en constructieve feedback doorheen het schrijven van deze masterproef.

Mijn grootste dank gaat uit naar mijn partner, Enzo Segers, voor zijn eindeloos geduld, liefdevolle aanmoediging en onmetelijke ondersteuning. Ook mijn vrienden, familie en schoonfamilie verdienen absoluut een woord van dank. Daarbij wens ik in het bijzonder mijn mama, papa, zus, grootouders en schoonmoeder te bedanken voor de onvoorwaardelijke emotionele en instrumentele steun waarmee zij steeds voor me klaarstonden.

Ook wens ik alle collega's te bedanken van de dienst geriatrie uit het UZ Brussel, waar ik gedurende mijn opleiding tewerkgesteld was. Het geweldige enthousiasme dat zij aan de dag legden om mij in stressvolle momenten aan te moedigen was ongezien. In het bijzonder wens ik Jessie De Cock, Nina Winckelmans, Liza Dedobbeleer en het Interne Liaisonsteam hiervoor te danken.

Tevens wens ik de dienst Biostatistiek en Medische Informatica van de Vrije Universiteit Brussel te prijzen, en in het bijzonder Sven Van Laere en Wilfried Cools die steeds klaarstonden met praktische tips en ondersteuning bij de dataverwerking van deze masterproef.

Verder wil ik nog graag mijn dank uitspreken aan alle medestudenten uit de opleiding Management, Zorg en Beleid in de Gerontologie voor de vriendschap en de fijne tijd, en in het bijzonder Jolien Allart voor de niet aflatende aanmoediging.

Ten slotte wil ik dit werk graag opdragen aan mijn overleden grootvader, bompapa Julien, die me altijd met veel of weinig woorden duidelijk heeft gemaakt dat hij trots op mij was.

INHOUDSOPGAVE

1. Inleiding	5
2. Methode	8
2.1 Onderzoeksdesign	8
2.2 Subjecten	8
2.2.1 Inclusiecriteria	8
2.2.2 Exclusiecriteria	8
2.3 Diagnostische procedure gehanteerd in het Daghospitaal Geriatrie	9
2.4 Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)	9
2.5 Dataverzameling	10
2.6 Statistische data-analyse	10
2.6.1 Beschrijvende statistiek	10
2.6.2 Basale inferentiële statistiek	10
2.6.3 Overlevingsanalyse en predictieve modellering	10
3. Resultaten	12
3.1 Beschrijvende en basale inferentiële statistiek	12
3.2 Overlevingsanalyse en predictieve modellering	19
3.2.1 Kaplan-Meier-overlevingsanalyse	19
3.2.2 Logistische regressieanalyse	20
3.2.3 Cox-Proportional-Hazards overlevingsanalyse	22
4. Discussie	24
4.1 Conclusie	27
5. Referenties	28

1. INLEIDING

Mild Cognitive Impairment (MCI) wordt beschouwd als een intermediair stadium tussen gezonde veroudering en beginnende dementie. Deze volwaardige klinische en diagnostische entiteit kan progressie naar dementie inhouden (Petersen, 2004). De diagnosestelling MCI vereist een klinisch beeld dat niet overeenkomt met normale cognitieve veroudering, noch met dementie. De cognitieve achteruitgang bij MCI kan resulteren in subjectieve klachten van individuen of hun informanten. De basale activiteiten van het dagelijkse leven blijven daarbij maximaal bewaard en de complexere instrumentele activiteiten zijn slechts minimaal beperkt (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004). Prevalentiecijfers van MCI schommelen rond 20% (Lopez et al., 2007; Palmer et al., 2007).

Winblad et al. (2004) onderscheiden drie subtypes van MCI. Een eerste is het single domain amnestic MCI-type (sd-aMCI) dat zich hoofdzakelijk door geheugenstoornissen kenmerkt. Een tweede is het single domain non-amnestic MCI-type (sd-n-aMCI) dat zich kenmerkt door stoornissen in cognitieve domeinen verschillend van het geheugen. Tenslotte is er het multiple domain MCI-subtype (md-MCI) dat zich kenmerkt door aantasting van meerdere verschillende cognitieve domeinen. Prevalentiecijfers liggen tussen 16-74% voor sd-aMCI, 17-77% voor md-MCI en 1-32% voor sd-n-aMCI (Edwards et al., 2009; Kida et al., 2009; Serranno et al., 2013).

Jaarlijks ontwikkelt 6-25% van de MCI-populatie een vorm van dementie, terwijl dat slechts 1-2% is voor de totale ouderenpopulatie (Peters et al., 2013; Petersen et al., 2001; Leoutsakos et al., 2015). Ongeveer 30-51% van de MCI-populatie ontwikkelt ooit een vorm van dementie (Kim et al., 2013; Lopez et al., 2007; Pink et al., 2015; Ramakers et al., 2010). Van de overige MCI-patiënten blijft 31-71% stabiel en evolueert maximaal 18% opnieuw naar een gezonde cognitieve status (Kim et al., 2013; Lee et al., 2012; Lopez et al., 2007; Pink et al., 2015). MCI-subtypes hangen op verschillende manieren samen met conversie naar dementie. Sd-aMCI lijkt daarbij de grootste conversiekans te bezitten (32-35%), gevolgd door md-MCI (32%) en sd-n-aMCI (11-32%) (Kida et al., 2009; Ramakers et al., 2010; Serranno et al., 2013).

Gezien MCI conversiepotentieel bevat kan de diagnose als een prognostische indicator worden beschouwd (Gallagher et al., 2017). Vroegtijdige detectie ervan zou kansen kunnen bieden om het functioneren preventief te beschermen of verdere cognitieve achteruitgang te voorkomen (Gallagher et al., 2017; Rosenberg et al., 2013). De detectie van dementie bij MCI veronderstelt kennis van belangrijke risicofactoren. Zo blijken een hogere leeftijd, het vrouwelijke geslacht, een lager opleidingsniveau, een zwakkere cognitieve testprestatie en functionele achteruitgang geassocieerd aan een grotere conversiekans (Artero et al., 2008; Baumgart et al., 2015; Luck et al., 2011; Tifratene et al., 2015).

Recent onderzoek bestudeert steeds vaker het potentiële verband tussen MCI en neuropsychiatrische symptomen (NPS). Dit zijn gedrags- en psychiatrische symptomen die vaak voorkomen bij neurodegeneratieve aandoeningen. Deze symptomen beschrijven wijzigingen in de waarneming, stemming, emotieregulatie en het gedrag (Lyketsos et al., 2011). NPS blijken vaker aanwezig te zijn bij MCI-patiënten (35-85%) dan bij cognitief gezonde ouderen (25%) (Gallagher et al., 2017; Geda et al., 2008; Kim et al., 2013; Lee et al., 2012; Monastero et al., 2009; Palmer et al., 2007). Onderzoek wijst op het verband tussen de aanwezigheid van NPS bij MCI en conversie naar dementie. Teng et al. (2007) rapporteerden een opvallend grotere hoeveelheid NPS (100%) bij MCI-patiënten die naar Alzheimerdementie geconverteerd waren vergeleken met patiënten die stabiel bleven of

evolueerden naar een betere cognitieve status (59%). Bovendien zouden NPS toenemen in frequentie en ernst bij toenemende ziekteprogressie (Lyketsos et al., 2002). Zo observeerden Edwards et al. (2009) dat MCI-patiënten met 4 of méér NPS bijna 2.5 keer zoveel kans hadden om naar dementie te converteren dan MCI-patiënten met minder NPS. Ook Somme et al. (2013) vonden dat het conversierisico groter was bij meer NPS, namelijk 3.6 keer per bijkomend symptoom. Echter, mogelijks is enkel en alleen de aanwezigheid van één of enkele NPS, onafhankelijk van de ernst waarin deze aanwezig zijn, reeds een voldoende voorwaarde voor evolutie naar een dementieel proces (Cooper et al., 2015; Teng et al., 2007).

Onderzoek trachtte reeds clusters te identificeren van NPS die frequent samen optreden in MCI. Zo werden reeds een affectieve en een psychotische factor onderscheiden (Donovan et al., 2014; Wadsworth et al., 2012). Daarbij correspondeert de affectieve factor met depressie, prikkelbaarheid, agitatie, ontremming, angst en apathie, en de psychotische factor met wanen, hallucinaties, doelloos repetitief gedrag en nachtelijk onrustig gedrag. Wijzigingen in eetlust of eetgedrag werden door Donovan et al. (2014) onder de affectieve factor geplaatst, doch door Wadsworth et al. (2012) bij de psychotische factor ondergebracht. Wat betreft de predictieve waarden van deze factoren voor de conversie naar dementie leveren deze studies tegenstrijdige bevindingen. Zo vonden Donovan et al. (2014) verhoogde conversierisico's voor de affectieve factor, maar konden Wadsworth et al. (2012) slechts significante predicties weerhouden voor de psychotische factor.

Vaker nog richten studies over conversie van MCI naar dementie zich op het identificeren van de predictieve waarde van individuele NPS. Depressie is daarbij een veel onderzocht symptoom. De prevalentie ervan bij MCI varieert sterker (10-50%) dan bij cognitief gezonde ouderen (18%)(Apostolova & Cummings, 2008; Lee et al., 2012; Palmer et al., 2010; Ramakers et al., 2010). Depressie bij MCI is geassocieerd aan een versnelde cognitieve achteruitgang (Kim et al., 2013; Modrego & Ferrández, 2004; Pink et al., 2015). Dit verband zou zelfs onafhankelijk zijn van de baseline cognitieve status (Gallagher et al., 2011). Lee et al. (2012) rapporteerden een conversie naar dementie van 62% bij MCI-patiënten met depressieve kenmerken tegenover 27% bij niet-depressieve MCI-patiënten. Teng et al. (2007) observeerden tevens dat depressie bij baseline vaker aanwezig was bij geconverteerde MCI-patiënten dan bij niet-geconverteerden. Depressieve symptomen en suïcidale ideaties zouden vaker voorkomen bij aMCI dan bij de andere subtypes (Edwards et al., 2009, Palmer et al., 2010) en daarbij gerelateerd zijn aan grotere conversiekansen (1.5-2) dan die voor niet-depressieve aMCI-patiënten (Ramakers et al., 2010). Ondanks grote empirische ondersteuning voor depressie als predictieve factor is hierover nog geen consensus (Palmer et al., 2007; Vicini Chilovi et al., 2009).

Een tweede veelbestudeerd NPS is angst. Dit symptoom zou bij 10-50% van de MCI-patiënten voorkomen, tegenover 25% bij cognitief gezonde ouderen (Apostolova & Cummings, 2008; Palmer et al., 2007; Ramakers et al., 2010). Angst heeft invloed op de prognose van MCI: angstige MCI-patiënten hebben dertig keer meer kans op conversie naar dementie dan cognitief gezonde ouderen (Palmer et al., 2007). Bovendien converteren angstige MCI-subjecten vaker (50%-83%) dan angstvrije MCI-patiënten (35-50%)(Mah et al., 2015; Palmer et al., 2007). Angst zou daarenboven een onafhankelijke risicofactor voor conversie zijn, met een kans van 1.3-2.9 (Mah et al., 2015; Somme et al., 2013; Wadsworth et al., 2012). Een verstoord beslissingsvermogen en aanhoudende bezorgdheid zijn angstsymptomen die een vijfvoudig conversierisico voor Alzheimerdementie kunnen bevatten voor hoogscoorders vergeleken met laagscorders. Bovendien zou er een positief verband bestaan tussen de ernst van angst bij MCI en conversie (Mah et al., 2015).

Naast emotionele NPS werden ook reeds gedragssymptomen bestudeerd. Apathie is geassocieerd aan verminderde initiatiefname, executief disfunctioneren en functionele achteruitgang (Clarke et al., 2010; Gallagher et al., 2017). De prevalentie ervan bij MCI varieert sterk en is groter (11-70%) dan bij cognitief gezonde ouderen (13%)(Apostolova & Cummings, 2008; Monastero et al., 2009; Palmer et al., 2007; Ramakers et al., 2010). Vooral desinteresse komt significant vaker voor bij MCI-patiënten (18%) dan bij cognitief gezonde ouderen (0.5%)(Palmer et al., 2007). De conversiekans van MCI naar dementie wordt beïnvloed door apathie; studies tonen conversiekansen aan van 1.6 tot 7 (Pink et al., 2015; Vicini Chilovi et al., 2009; Wadsworth et al., 2012). Aangezien geïsoleerde apathiesymptomen bij Vicini Chilovi et al. (2009) sterker geassocieerd waren aan conversie naar dementie (60%) dan apathie co-morbide aan depressie (19%) blijkt differentiatie tussen deze NPS erg belangrijk te zijn. Er heerst echter nog geen consensus over het verband tussen apathie en conversie (Ramakers et al., 2010; Wadsworth et al., 2012).

Andere gedragssymptomen betreffen nachtelijk onrustig gedrag, hallucinaties en agitatie. De helft van de MCI-subjecten zou geconfronteerd worden met slaapproblemen (Ramakers et al., 2010). Verstoring van het slaap-waakgedrag kent risicofactoren van 1.4-2.2 voor conversie naar dementie in MCI (Geda et al., 2014; Peters et al., 2013; Pink et al., 2015). Bevindingen van Ramakers et al. (2010) leidden evenwel tot tegenovergestelde evidentie. Zij rapporteerden dat in- en doorslaapproblemen en vroegtijdige ontwakingen bij MCI geassocieerd zijn aan een afgenomen conversierisico voor dementie. Ook hallucinaties blijken in MCI voorkomend te zijn daar ze zich in 1-9% van de MCI-subjecten voordoen (Apostolova & Cummings, 2008; Monastero et al., 2009). Hallucinaties zijn een risicofactor voor conversie naar vasculaire dementie (Peters et al., 2013) en Alzheimerdementie (Somme et al., 2013). Tenslotte wordt 5-11% van de MCI-populatie geconfronteerd met agitatie (Apostolova & Cummings, 2008; Monastero et al., 2009). Dit NPS zou eveneens een risicofactor zijn voor de conversie naar Alzheimerdementie (Leoutsakos et al., 2015).

Samengevat kan worden gesteld dat NPS een voorspellende waarde hebben in de conversie van MCI naar dementie. Vroegtijdige detectie en behandeling van NPS in de vroege stadia van cognitieve achteruitgang (MCI) zijn onontbeerlijk voor het behoud van de levenskwaliteit en de stabilisatie van de cognitieve en functionele status. Regelmatige evaluatie van de neuropsychiatrische status evenals farmacologische en cognitief-gedragsmatige behandelmethodieken zijn hiervoor valide opties (Andrade & Radhakrishnan, 2009; Rodakowski et al., 2015). Echter is de bestaande evidentie betreffende de rol van NPS bij MCI versnipperd en is consensus schaars. Daarenboven is inadequate opvolging en beschrijving van loss-to-follow-up een belangrijk methodologisch probleem. Deze zouden namelijk leiden tot bias en prognostische bevindingen vertekenen (Kristman et al., 2004). Teneinde neuropsychiatrische predictoren te identificeren en te gebruiken in de klinische praktijk is verder onderzoek wenselijk en dient het zich over deze tekortkomingen te buigen.

Een veelgebruikt instrument om NPS op te sporen is de Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)(Kaufer et al., 2000). Het gebruik ervan is wijdverspreid in de Belgische klinische praktijk, daar het gekoppeld is aan de nationale terugbetalingsvoorwaarden voor dementiemedicatie. Deze studie wil dan ook achterhalen wat de predictieve waarde is van NPS gemeten met de NPI-Q in het conversieproces van MCI naar dementie in de klinische praktijk. Deze studie wil aldus identificeren of, en in welke mate, NPI-Q-resultaten de evolutie naar dementie bij MCI kunnen voorspellen. Daarmee beoogt de studie de prognostische waarde van de NPI-Q te bepalen.

2. METHODE

2.1 Onderzoeksdesign

Deze studie is een retrospectieve longitudinale dossierstudie van patiënten die een MCI-diagnose kregen op het Daghospitaal Geriatrie van het Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel) tussen augustus 2006 en december 2013. Subjecten werden maximaal drie jaar opgevolgd, naar voorbeeld van voorgaand onderzoek (Brodaty et al., 2014; Lopez et al., 2012; Palmer et al., 2007, Wadsworth et al., 2012).

Deze studie kreeg de goedkeuring van de Commissie Medische Ethiek van het UZ Brussel en werd geregistreerd met nummer 2017/352. Alle gegevens werden anoniem verwerkt.

2.2 Subjecten

2.2.1 Inclusiecriteria

Alle patiënten die zich voor het eerst aanmeldden op het Daghospitaal Geriatrie in de periode augustus 2006 tot en met december 2013 en die de MCI-diagnose kregen werden opgenomen in dit onderzoek. De diagnostische criteria van MCI beschreven door Petersen (2004) en Winblad et al. (2004) werden gehanteerd:

- de aanwezigheid van *subjectieve cognitieve klachten*
- de aanwezigheid van *objectief meetbare cognitieve achteruitgang*
- dewelke *niet toe te schrijven is aan normale veroudering*
- die *niet van die aard of ernst is dat ze voldoet aan de diagnostische criteria van dementie*
- waarbij de basale activiteiten van het dagelijkse leven (*b-ADL*) *intact* zijn en de complexere instrumentele activiteiten (*i-ADL*) *slechts minimaal beperkt* zijn.

Alle patiënten moesten bij inclusie 65 jaar of ouder zijn en zelfstandig wonen (assistentiewoning toegelaten). Bovendien moesten zij de Nederlandse of Franse taal machtig zijn.

De bepaling van het MCI-subtype gebeurde tentijde de dataverzameling, en niet tentijde de diagnosestelling. Subjecten met duidelijke geheugenstoornissen werden daarbij als aMCI gecategoriseerd, en alle anderen, ook de minder duidelijke cases, werden als n-aMCI gecategoriseerd.

2.2.2 Exclusiecriteria

Cut-offs voor exclusie van $\leq 23/30$ op de Mini Mental State Examination (MMSE) en $\leq 79/105$ op de Cambridge Disorders of the Elderly Examination (CamCog) werden gehanteerd. Co-morbide diagnoses of pathologieën die de cognitieve of functionele prestaties significant konden beïnvloeden waren eveneens een exclusie criterium (bv. antecedenten van cerebrovasculaire accidenten, epilepsie, mentale beperking, primaire psychiatrische problematieken e.d.) Ook de inname van cholinesterase-inhibitoren was een exclusie criterium. Tenslotte mochten visuele en auditieve functies niet interfereren met de testafname.

2.3 Diagnostische procedure gehanteerd in het Daghospitaal Geriatrie

De diagnostiek van MCI gebeurde aan de hand van een multidisciplinaire evaluatie. Deze bestond uit assessment van de biologische functie, de functionele en cognitieve vaardigheden, de psycho-affectieve toestand en de sociale context. Het uitvoerende multidisciplinaire team bestond uit een geriater, ergotherapeut, psycholoog en een verpleegkundige. MCI-patiënten werden geadviseerd binnen een termijn van maximaal zes maanden een opvolgafspraak in het Daghospitaal Geriatrie te boeken. Op opvolgafspraken werd het assessment herhaald en vergeleken met voorgaande evaluaties zodat conversie naar een ernstigere diagnose tijdig gedetecteerd werd.

Bij elke opvolgafspraak werden een aantal gegevens verzameld. Deze betroffen biografische gegevens (geslacht, leeftijd, gezinssituatie en opleidingsniveau), alsook gegevens over de leef- en woonsituatie en het geneesmiddelengebruik. Ook werden gestandaardiseerde tests en vragenlijsten afgenomen. Een eerste is de MMSE, hetgeen een snelle screening voor cognitieve stoornissen toelaat. De test-hertest-betrouwbaarheid en concurrente validiteit ervan werden reeds aangetoond (Folstein et al., 1975). Een uitgebreider meetinstrument is de CamCog, welke net als de MMSE de domeinen oriëntatie, registratie, aandacht/rekenen, geheugen, taal en praxis meet, maar ook het abstracte denkvermogen en de visuele waarneming incorporeert (Roth et al., 1986). Ook van dit instrument is de betrouwbaarheid en validiteit reeds aangetoond (Woodford & George, 2007). Voorts werden ook de Memory Impairment Screen (MIS) en de Visuele Associatie Test (VAT) afgenomen. Deze tests meten het uitgestelde herinneringsvermogen. De MIS gebruikt hiervoor de verbale vrije herinnering terwijl de VAT gebruikmaakt van associatieve visuele cues (Dierckx et al., 2007; Lindeboom et al., 2002). De psycho-affectieve status van de patiënten werd gemeten met de Korte Depressieschaal (KDS) en de Geriatrie Depressieschaal (GDS-15)¹, welke vragenlijsten zijn die met cut-offs van respectievelijk $\geq 3/11$ en $\geq 5/15$ op valide en betrouwbare wijze depressieve kenmerken meten (Yesavage et al., 1983). Tenslotte bestond het functioneel assessment uit de Katz- en de Lawtonschaal, welke respectievelijk de b-ADL en i-ADL meten (Katz, 1963; Lawton & Brody, 1969). Ondanks veelgebruikt te zijn in de klinische praktijk is psychometrische informatie ervan beperkt (Wallace & Shelkey, 2007; Graf, 2007).

2.4 Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)

Om de NPS van de patiënten te meten werd gebruik gemaakt van de NPI-Q. Dit instrument is een bewerking van de Neuropsychiatric Inventory (NPI)(Cummings et al., 1994). Het is een retrospectieve vragenlijst bedoeld voor informanten en omvat 12 symptoomdomeinen: wanen, hallucinaties, agitatie/agressie, dysforie/depressie, angst, euforie/opgetogenheid, apathie/onverschilligheid, ontremd gedrag, prikkelbaarheid/labiliteit, doelloos repetitief gedrag, nachtelijk onrustig gedrag en eetlust/eetgedrag. Bij aanwezigheid van een symptoom wordt ook de ernst (scores 1-3) en de ervaren mantelzorgbelasting (scores 0-5) bevroegd. Dit meetinstrument heeft goede testeigenschappen, namelijk een goede test-hertest-betrouwbaarheid voor de symptoomernst ($r \geq .94$, $p < .0001$) en voor de totaalscore ($r \geq .80$, $p < .0001$). Zeer sterke correlaties tussen de totaalscores van de NPI-Q en de NPI ($r = .91$, $p < .0001$) en tussen de somscores van de mantelzorgbelasting van beide meetinstrumenten ($r = .92$, $p < .0001$) illustreren bovendien de convergente validiteit (Kaufer et al., 2000). Deze goede testeigenschappen gelden ook voor afgeleide versies van het instrument, zoals de Nederlandse NPI-Q-versie (Kat et al., 2002).

¹ Tot en met januari 2008 werd de KDS afgenomen, vanaf februari 2008 werd de GDS afgenomen.

2.5 Dataverzameling

De data die in de dossierstudie verzameld werden betroffen alle biografische gegevens en testresultaten die tijdens een eerste multidisciplinaire evaluatie werden verzameld. De diagnostische status die subjecten op elke opvolgafspraak hadden werd eveneens geregistreerd. Daarbij werd tot maximaal drie jaar na inclusie geregistreerd. Na verstrijken van deze studieperiode werden de subjecten middels hun meest recent verkregen diagnose ingedeeld in twee patiëntengroepen: een groep die geconverteerd was naar dementie (geconverteerde patiëntengroep) en een groep wiens cognitieve functies stabiel waren gebleven (niet-geconverteerde patiëntengroep). Er was sprake van conversie indien het multidisciplinair overleg uit de opvolgperiode had uitgewezen dat een patiënt aan de diagnostische criteria van dementie voldeed. Deze omvatten het ontstaan van cognitieve stoornissen, waaronder minstens geheugenstoornissen, en stoornissen in het sociaal of beroepsmatig functioneren, welke zich niet uitsluitend voordoen tijdens delirante toestand of een andere klinische ziekte (American Psychiatric Association, 2000).

2.6 Statistische data-analyse

Alle analyses werden uitgevoerd met SPSS® Statistics 25.0 (IBM, 2017). Statistische significantie werd aanvaard bij $p < 0.05$.

2.6.1 Beschrijvende statistiek

Vooreerst beschreven we de karakteristieken van de twee patiëntengroepen, evenals de groep waarvan geen diagnostische informatie meer beschikbaar was na studie-afloop (lost-to-follow-up, LTFU). Gemiddelden en standaarddeviaties werden berekend voor de biografische variabelen en alle totaal- en subscores van de neuropsychologische en functionele evaluaties.

2.6.2 Basale inferentiële statistiek

Eerst werd de verdeling van de variabelen op Normaliteit getest met Kolmogorov-Smirnov-toetsen. Gezien de gegevens niet normaal verdeeld waren werden niet-parametrische toetsen gebruikt. Vervolgens gingen we na of de patiëntengroepen significant van elkaar verschilden voor wat betreft de biografische en testvariabelen. Dit gebeurde met Chi-kwadraattoetsen (voor categorische data) en Mann-Whitney-*U*-toetsen (voor continue data). Voor de continue testvariabelen werden bijkomende analyses van covariantie (ANCOVA) uitgevoerd waarbij de significant verschillende biografische variabelen als verklarende factoren dienden.

2.6.3 Overlevingsanalyse en predictieve modellering

Voor de bepaling van de predictieve waarden van de NPS-variabelen werd gestart met een Kaplan-Meier-overlevingsanalyse. Deze analyse kon de tijdsduur bepalen dewelke subjecten gemiddeld doorlopen hadden alvorens te converteren. Wanneer subjecten bij studie-afloop nog niet geconverteerd of LTFU waren was er sprake van rechtscensurering. Bij rechtscensurering wordt rekening gehouden met de afwezigheid van een conversiegebeurtenis in de tijdsduurberekening. Ook werden Log Ranktests uitgevoerd om verschillen in overlevingsverdelingen van dichotome NPS-variabelen (aanwezig/niet aanwezig) te detecteren.

Aangezien er meer dan één potentieel voorspellende variabele was werd eveneens gebruikgemaakt van predictieve modelleringstechnieken zoals de logistische regressieanalyse (schatting van de kans

op conversie) en Cox-proportional-hazardsanalyse (schatting van de kans op conversie afhankelijk van het tijdsmoment). Deze analyses resulteerden respectievelijk in odds ratio's (OR) en hazard ratio's (HR) die de geschatte kansen kwantificeerden. Deze technieken konden bepalen of er een voorspellend effect was en wat de effectgrootte ervan was. Er werd telkens gebruikgemaakt van twee achterwaartse (conditionele) computaties met als factoren: (1) de biografische variabelen waarvoor een significant groepsverschil bestond tussen geconverteerden en niet-geconverteerden, cognitieve testresultaten (MMSE- en Camcog-totaalscores), functionele evaluaties (Katz- en Lawton-schalen) en NPI-Q-ernst-totaalscore, NPI-Q-emotionele-belasting-totaalscore, aanwezigheid ≥ 1 NPS en depressie-indicaties volgens KDS en GDS-15, en (2) de hiervoor vermelde biografische, test- en functionele variabelen en de variabelen betreffende de aanwezigheid van de individuele NPS. Aangezien voor deze longitudinale modellen twee meetmomenten vereist waren werd de LTFU-groep voor deze analyses geëxcludeerd.

3. RESULTATEN

3.1 Beschrijvende en basale inferentiële statistiek

Er werden 235 subjecten geïncludeerd die op T0 een MCI-diagnose hadden. Tabel 1 toont de baseline biografische steekproefgegevens. De meerderheid van de subjecten behoorde tot het aMCI-subtype. De steekproef bestond uit iets meer vrouwen en de gemiddelde leeftijd was 79.3 jaar. Het merendeel van de subjecten was gehuwd of in een relatie en was samenwonend in een reguliere woning. Het gemiddelde opleidingsniveau was voor de helft het Lager Secundair Onderwijs (LSO), maar ook de opleidingsgraden Hoger Secundair Onderwijs (HSO) en Hoger Onderwijs (HO) waren goed vertegenwoordigd.

Tabel 1. Baseline biografische gegevens voor de totale steekproef.

	Totaal (n=235)
Geslacht (n=235), n(%)	
Vrouw	128 (54.5%)
Man	107 (45.5%)
Leeftijd, (n=235)	
gemiddelde aantal jaren±SD (min-max)	79.3±8 (65-94)
mediaan aantal jaren±IQR (min-max)	80.0±8 (65-94)
Opleidingsniveau (n=211), n(%)	
Lager onderwijs (LO)	4 (1.7%)
Lager secundair onderwijs (LSO)	119 (50.6%)
Hoger secundair onderwijs (HSO)	44 (18.7%)
Hoger onderwijs (HO)	44 (18.7%)
Taal (n=235), n(%)	
Nederlands	178 (75.7%)
Frans	57 (24.3%)
Gezinssituatie (n=232), n(%)	
Gehuwd	137 (58.3%)
Weduwe(naar)	77 (32.8%)
Gescheiden	9 (3.8%)
Alleenstaand	9 (3.8%)
Woonsituatie (n=235), n(%)	
Samenwonend	143 (60.9%)
Alleenwonend	85 (36.2%)
Inwonend	7 (3.0%)
Woonplaats (n=235), n(%)	
Woning	229 (97.4%)
Serviceflat	6 (2.6%)
Katz (n=235), gem±SD (min-max)	7.7±2.5 (6-19)
Lawton (n=234), gem±SD (min-max)	18.9±5.2 (7-27)
Aantal geneesmiddelen (n=235),	
gemiddelde aantal±SD (min-max)	6.1±0.2 (0-18)
mediaan aantal±IQR (min-max)	6.0±4 (0-18)
aMCI-subtype (n=235), n(%)	181 (77.0%)

Noot. MCI=Mild Cognitive Impairment.

Tabel 2 toont de baseline cognitieve testprestatie en het NPS-profiel. De gemiddelde cognitieve testprestatie was 26.8/30 ($SD=1.8$) voor de MMSE en 88/105 ($SD=5.0$) voor de CamCog. De meerderheid van de subjecten vertoonde bij baseline minstens één NPS, en gemiddeld werden bijna drie symptomen per subject geobserveerd. De meest gerapporteerde NPS waren: prikkelbaarheid/labiliteit, depressie/dysforie, agitatie/agressie, angst, apathie/onverschilligheid en

slaap-waakstoornissen. Een vijfde van de subjecten vertoonde ontremd gedrag en veranderende eetlust/eetgedrag. Slechts een minderheid rapporteerde wanen, doelloos repetitief gedrag, euforie/opgetogenheid en hallucinaties. Voor iets meer dan een derde van de subjecten observeerden we met de KDS en GDS-15 depressie-indicaties.

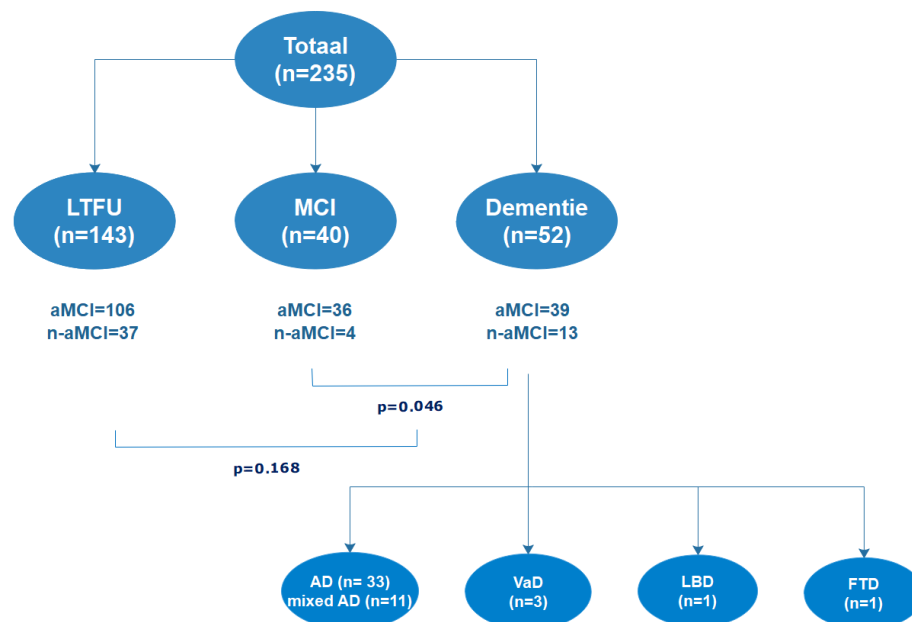
Tabel 2. Gegevens gerelateerd aan baseline cognitieve testprestatie en neuropsychiatrische symptomatologie voor de totale steekproef.

	Totaal (n=235)
MMSE (n=235), gem±SD (min-max)	
Totaal (/30)	26.8±1.8 (23-30)
Oriëntatie in tijd (/5)	4.4±0.8 (2-5)
Oriëntatie in ruimte (/5)	4.7±0.6 (2-5)
Registratie (/3)	3.0±0.1 (2-3)
Aandacht en rekenen (/5)	4.1±1.1 (1-5)
Geheugen (/3)	2.0±1.0 (0-3)
Taal (/4)	4.0±0.2 (3-5)
Praxis (/5)	4.6±0.6 (2-5)
CamCog (n=230), gem±SD (min-max)	
Totaal (/105)	88.0±5.0 (80-99)
Geheugen (/27)	15.6±3.5 (8-23)
Taal (/30)	26.5±1.5 (21-30)
Praxis (/12)	8.4±3.0 (4-11)
MIS (n=123), gem±SD (min-max)	
Uitgestelde reproductie (/6)	4.4±1.5 (0-6)
VAT (/6) (n=143), gem±SD (min-max)	
	4.4±1.5 (0-6)
NPI-Q (n=235), gem±SD (min-max)	
Totaal (/96)	11.7±11.3 (0-56)
Ernst (/36)	5.2±4.8 (0-24)
Emotionele belasting (/60)	6.5±6.8 (0-36)
Aantal symptomen	2.9±2.3 (0-10)
Aantal met ≥ 1 symptoom, n(%)	194 (82.6%)
➤ NPI-Q Individuele NPS	
<i>Wanen</i>	
aantal, n(%)	27 (11.5%)
ernst (/3)	1.9±0.8 (1-3)
emotionele belasting (/5)	2.7±1.4 (0-5)
<i>Hallucinaties</i>	
aantal, n(%)	7 (3.0%)
ernst	1.4±0.8 (1-3)
emotionele belasting	1.7±0.8 (1-3)
<i>Agitatie/agressie</i>	
aantal, n(%)	82 (34.9%)
ernst	1.8±0.8 (1-3)
emotionele belasting	2.6±1.3 (0-5)
<i>Depressie/dysforie</i>	
aantal, n(%)	106 (45.1%)
ernst	1.8±0.8 (1-3)
emotionele belasting	2.4±1.2 (0-5)
<i>Angst</i>	
aantal, n(%)	77 (32.8%)
ernst	1.7±0.8 (1-3)
emotionele belasting	2.2±1.1 (0-4)
<i>Euforie/opgetogenheid</i>	
aantal, n(%)	11 (4.7%)
ernst	1.9±0.9 (1-3)
emotionele belasting	2.1±1.7 (0-5)
<i>Apathie/onverschilligheid</i>	
aantal, n(%)	77 (32.8%)
ernst	2.0±0.8 (1-3)
emotionele belasting	2.3±1.3 (0-5)
<i>Ontremd gedrag</i>	
aantal, n(%)	49 (20.9%)
ernst	1.9±0.8 (1-3)
emotionele belasting	2.7±1.4 (0-5)

<i>Prikkelbaarheid/labiliteit</i>	
aantal, n(%)	113 (48.1%)
ernst	1.6±0.7 (1-3)
emotionele belasting	2.1±1.1 (0-5)
<i>Doelloos repetitief gedrag</i>	
aantal, n(%)	19 (8.1%)
ernst	1.7±0.9 (1-3)
emotionele belasting	1.8±0.9 (0-3)
<i>Nachtelijk onrustig gedrag</i>	
aantal, n(%)	65 (27.7%)
ernst	1.8±0.7 (1-3)
emotionele belasting	1.6±1.4 (0-5)
<i>Eetlust/eetgedrag</i>	
aantal, n(%)	56 (23.8%)
ernst	1.8±0.7 (1-3)
emotionele belasting	1.7±1.3 (0-5)
Indicatie depressie KDS & GDS-15 (n=235)	
Indicatie depressie, n(%)	84 (35.7%)

Noot. MMSE=Mini Mental State Examination, CamCog=Cambridge Disorders of the Elderly Examination, MIS=Memory Impairment Screen, VAT=Visual Association Test, NPI-Q=Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NPS=neuropsychiatrische symptomen, KDS=Korte Depressieschaal, GDS-15=Geriatrische Depressieschaal.

Figuur 1 toont de toewijzing van een diagnostische status na drie jaar opvolging. Van de 235 geïncludeerde subjecten hadden 146 subjecten (62.1%) minstens één opvolgafspraak gehad. Na studie-afloop bleek 17.0% (n=40) de MCI-diagnose te hebben behouden en 22.1% (n=52) geconverteerd te zijn naar een vorm van dementie. De overige 60.9% (n=143) subjecten waren LTFU. Van de geconverteerde subjecten was 63.5% (n=33) geconverteerd naar Alzheimerdementie, 21.2% (n=11) naar Alzheimerdementie met een vasculaire component, 5.8% (n=3) naar vasculaire dementie, 5.8% (n=3) naar dementie zonder duidelijke etiologie, 1.9% (n=1) naar Lewy Body dementie en 1.9% (n=1) naar Fronto-Temporale dementie.



Figuur 1. Flowchart van de diagnostische status van de studiesubjecten na studie-afloop.

Noot. LTFU=loss-to-follow-up, MCI=Mild Cognitive Impairment, aMCI=Amnestic MCI, n-aMCI=Non-amnestic MCI, AD=Alzheimerdementie, mixed AD=Alzheimerdementie met vasculaire component, VaD=Vasculaire dementie, LBD=Lewy Body dementie, FTD=Fronto-Temporale dementie

Eerst vergeleken we de LTFU-groep (n=143) met de groep subjecten die na drie jaar opvolging niet geconverteerd waren (MCI=) en diegenen die geconverteerd waren (Dem+)(n=92). Voor de baseline biografische variabelen verschilde de LTFU-groep niet significant van de overige twee groepen (Tabel 3). Wel consumeerden zij gemiddeld meer geneesmiddelen dan deze laatste (p=0.021).

Tabel 3. Baseline biografische gegevens voor de groepen MCI= en Dem+ enerzijds en de LTFU-groep anderzijds.

	Diagnose na afloop van studie		p-waarde
	MCI= en Dem+ (n=92, 39.1%)	LTFU (n=143, 60.9%)	
Geslacht (n=235), n(%)			
Vrouw	53 (57.6%)	75 (52.4%)	p=0.438
Man	39 (42.4%)	68 (47.6%)	
Leeftijd, (n=235)			
gemiddelde aantal jaren±SD (min-max)	78.7±5.1 (66-88)	79.7±5.7 (65-94)	p=0.145
mediaan aantal jaren±IQR (min-max)	79.5±7.0 (66-88)	80.0±8.0 (65-94)	
Opleidingsniveau (n=211), n(%)	(n=81)	(n=130)	
Lager onderwijs (LO)	2 (2.5%)	2 (1.5%)	p=0.309
Lager secundair onderwijs (LSO)	41 (50.6%)	78 (60.0%)	
Hoger secundair onderwijs (HSO)	16 (19.8%)	28 (21.5%)	
Hoger onderwijs (HO)	22 (27.2%)	22 (16.9%)	
Taal (n=235), n(%)			
Nederlands	72 (78.3%)	106 (74.1%)	p=0.470
Frans	20 (21.7%)	37 (25.9%)	
Gezinssituatie (n=232), n(%)	(n=90)	(n=142)	
Gehuwd	50 (55.6%)	87 (61.3%)	p=0.630
Weduwe(naar)	32 (35.6%)	45 (31.7%)	
Gescheiden	3 (3.3%)	6 (4.2%)	
Alleenstaand	5 (5.6%)	4 (2.8%)	
Woonsituatie (n=235), n(%)			
Samenwonend	53 (57.6%)	90 (62.9%)	p=0.716
Alleenwonend	36 (39.1%)	49 (34.3%)	
Inwonend	3 (3.3%)	4 (2.8%)	
Woonplaats (n=235), n(%)			
Woning	91 (98.9%)	138 (96.5%)	p=0.253
Serviceflat	1 (1.1%)	5 (3.5%)	
Katz (n=235), gem±SD (min-max)	7.3±1.9 (6-15)	8.0±2.7 (6-19)	p=0.183
Lawton (n=234), gem±SD (min-max)	18.9±5.1 (8-27)	18.9±5.2 (7-27)	p=0.885
Aantal geneesmiddelen (n=235), gemiddelde aantal±SD (min-max)	5.5±2.8 (0-13)	6.4±3.1 (0-18)	p=0.021
mediaan aantal±IQR (min-max)	5.0±4.0 (0-13)	6.0±5.0 (0-18)	
aMCI-subtype, n(%)	75 (81.5%)	106 (74.1%)	p=0.168

Noot. aMCI=Amnesic Mild Cognitive Impairment, 'MCI='=Niet-geconverteerden, 'Dem+'=Geconverteerden, LTFU= loss-to-follow-up.

Wat betreft de cognitieve testresultaten presteerde de LTFU-groep iets beter dan de anderen, vooral op het geheugendomein van de CamCog (p=0.024)(Tabel 4). Na controle voor geneesmiddelengebruik werd echter een licht zwakkere prestatie op het MMSE-subitem 'taal' geobserveerd. NPS waren bij de LTFU-groep minder zwaar. Dat blijkt uit lagere NPI-Q-totaalscores (p=0.015), lagere totale ernstscores (p=0.003) en kleinere cumulatieve hoeveelheden aanwezige symptomen (p=0.009). Controle voor geneesmiddelengebruik leverde dezelfde bevindingen op (respectievelijk p=0.016, p=0.006 en p=0.007) en leverde een bijkomend significant verschil op voor emotionele belasting, wederom in het voordeel van de LTFU-groep (p=0.036). Verder waren hallucinaties en wanen respectievelijk significant (p=0.010) en randsignificant (p=0.063)

proportioneel minder aanwezig bij de LTFU-groep. Tenslotte bleken de aanwezige angstsymptomen bij deze groep ook minder ernstig te zijn ($p=0.041$).

Tabel 4. Gegevens gerelateerd aan baseline cognitieve testprestatie en neuropsychiatrische symptomatologie voor de groepen MCI= en Dem+ enerzijds en de LTFU-groep anderzijds.

	Diagnose na afloop van studie		p-waarde	p-waarde ANCOVA ^a
	MCI= en Dem+ (n=92, 39.1%)	LTFU (n=143, 60.9%)		
MMSE (n=235) , gem±SD (min-max)				
Totaal (/30)	26.8±1.8 (24-30)	26.8±1.7 (23-30)	p=0.971	p=0.875
Oriëntatie in tijd (/5)	4.4±0.8 (2-5)	4.5±0.7 (2-5)	p=0.302	p=0.337
Oriëntatie in ruimte (/5)	4.7±0.6 (2-5)	4.7±0.5 (3-5)	p=0.766	p=0.560
Registratie (/3)	3.0±0.0 (3-3)	3.0±0.1 (2-3)	p=0.256	p=0.405
Aandacht en rekenen (/5)	4.2±1.1 (1-5)	4.1±1.0 (1-5)	p=0.266	p=0.708
Geheugen (/3)	1.9±0.0 (0-3)	2.0±0.9 (0-3)	p=0.339	p=0.325
Taal (/4)	4.0±0.1 (3-5)	4.0±0.2 (3-4)	p=0.060	p=0.033
Praxis (/5)	4.7±0.5 (3-5)	4.6±0.6 (2-5)	p=0.271	p=0.179
CamCog (n=230) , gem±SD (min-max)	(n=90)	(n=140)		
Totaal (/105)	88.4±5.0 (81-98)	87.8±4.9 (80-99)	p=0.402	p=0.558
Geheugen (/27)	15.0±3.1 (8-22)	16.0±3.6 (8-23)	p=0.024	p=0.038
Taal (/30)	26.6±1.3 (23-29)	26.3±1.5 (21-30)	p=0.111	p=0.079
Praxis (/12)	8.3±2.2 (5-11)	8.5±2.2 (4-11)	p=0.843	p=0.952
MIS (n=123) , gem±SD (min-max)	(n=46)	(n=77)		
Uitgestelde reproductie (/6)	4.4±1.7 (0-6)	4.5±1.3 (0-6)	p=0.604	p=0.990
VAT (/6) (n=143) , gem±SD (min-max)	(n=53)	(n=90)		
	4.5±1.3 (1-6)	4.3±1.5 (0-6)	p=0.600	p=0.578
NPI-Q (n=235) , gem±SD (min-max)				
Totaal (/96)	13.9±12.4 (0-56)	10.2±10.3 (0-51)	p=0.015	p=0.016
Ernst (/36)	6.3±5.1 (0-24)	4.5±4.5 (0-22)	p=0.003	p=0.006
Emotionele belasting (/60)	7.6±7.7 (0-36)	5.7±6.0 (0-29)	p=0.063	p=0.036
Aantal symptomen	3.5±2.4 (0-10)	2.6±2.2 (0-9)	p=0.009	p=0.007
Aantal met ≥ 1 symptoom, n(%)	80 (34.0%)	114 (48.5%)	p=0.154	
➤ NPI-Q Individuele NPS				
<i>Wanen</i>				
aantal, n(%)	15 (16.3%)	12 (8.4%)	p=0.063	
ernst (/3)	1.9±0.8 (1-3)	1.8±0.7 (1-3)	p=0.753	p=0.713
emotionele belasting (/5)	2.8±1.4 (0-5)	2.6±1.4 (0-5)	p=0.669	p=0.688
<i>Hallucinaties</i>				
aantal, n(%)	6 (6.5%)	1 (1.0%)	p=0.010	
ernst	1.5±0.8 (1-3)	1.0±0.0 (1-1)	p=0.533	p=0.520
emotionele belasting	1.8±0.8 (1-3)	1.0±0.0 (1-1)	p=0.280	p=0.278
<i>Agitatie/agressie</i>				
aantal, n(%)	36 (39.1%)	46 (32.2%)	p=0.274	
ernst	1.7±0.8 (1-3)	1.8±0.7 (1-3)	p=0.495	p=0.552
emotionele belasting	2.4±1.4 (0-5)	2.7±1.2 (0-5)	p=0.174	p=0.206
<i>Depressie/dysforie</i>				
aantal, n(%)	50 (54.3%)	56 (39.2%)	p=0.022	
ernst	1.8±0.8 (1-3)	1.8±0.7 (1-3)	p=0.833	p=0.507
emotionele belasting	2.3±1.3 (0-4)	2.4±1.2 (0-5)	p=0.966	p=0.967
<i>Angst</i>				
aantal, n(%)	31 (33.7%)	46 (32.2%)	p=0.808	
ernst	1.7±0.8 (1-3)	1.5±0.7 (1-3)	p=0.041	p=0.023
emotionele belasting	2.3±1.3 (0-4)	2.2±1.0 (0-4)	p=0.530	p=0.489
<i>Euforie/opgetogenheid</i>				
aantal, n(%)	7 (7.6%)	4 (2.8%)	p=0.088	
ernst	1.6±1.3 (1-3)	2.5±1.0 (1-3)	p=0.126	p=0.144
emotionele belasting	1.6±1.3 (0-3)	3.3±2.1 (1-5)	p=0.211	p=0.140
<i>Apathie/onverschilligheid</i>				
aantal, n(%)	36 (39.1%)	41 (28.7%)	p=0.095	
ernst	2.0±0.7 (1-3)	2.0±0.8 (1-3)	p=0.768	p=0.917
emotionele belasting	2.3±1.3 (0-5)	2.2±1.4 (0-5)	p=0.609	p=0.742
<i>Ontremd gedrag</i>				
aantal, n(%)	24 (26.1%)	25 (17.5%)	p=0.084	
ernst	1.9±0.9 (1-3)	1.9±0.6 (1-3)	p=0.740	p=0.869
emotionele belasting	2.5±1.6 (0-5)	2.8±1.3 (0-5)	p=0.342	p=0.520
<i>Prikkelbaarheid/labiliteit</i>				
aantal, n(%)	49 (53.3%)	64 (44.8%)	p=0.203	
ernst	1.7±0.7 (1-3)	1.6±0.7 (1-3)	p=0.165	p=0.206

emotionele belasting	2.1±1.0 (0-4)	2.2±1.1 (0-5)	p=0.816	p=0.767
<i>Doelloos repetitief gedrag</i>				
aantal, n(%)	10 (10.9%)	9 (6.3%)	p=0.209	
ernst	1.9±0.9 (1-3)	1.6±0.9 (1-3)	p=0.346	p=0.413
emotionele belasting	1.9±1.0 (0-3)	1.7±0.9 (1-3)	p=0.492	p=0.607
<i>Nachtelijk onrustig gedrag</i>				
aantal, n(%)	28 (30.4%)	37 (25.9%)	p=0.446	
ernst	1.8±0.7 (1-3)	1.8±0.8 (1-3)	p=0.762	p=0.936
emotionele belasting	1.9±1.6 (0-5)	1.4±1.2 (0-5)	p=0.180	p=0.158
<i>Eetlust/eetgedrag</i>				
aantal, n(%)	25 (27.2%)	31 (21.7%)	p=0.334	
ernst	1.8±0.7 (1-3)	1.7±0.7 (1-3)	p=0.618	p=0.987
emotionele belasting	1.8±1.3 (1-3)	1.6±1.3 (0-5)	p=0.517	p=0.683
Indicatie depressie KDS & GDS-15 (n=235)				
Indicatie depressie, n(%)	37 (44.0%)	47 (56.0%)	p=0.251	

Noot. 'MCI='=Niet-geconverteerden, 'Dem+'=Geconverteerden, LTFU= loss-to-follow-up, MMSE=Mini Mental State Examination, CamCog=Cambridge Disorders of the Elderly Examination, MIS=Memory Impairment Screen, VAT=Visual Association Test, NPI-Q=Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NPS=neuropsychiatrische symptomen, KDS=Korte Depressieschaal, GDS-15=Geriatrische Depressieschaal. ANCOVA=Analysis of Covariance. ^a Variantieanalyse gecontroleerd voor het aantal ingenomen geneesmiddelen.

Van de 92 subjecten waarvan de diagnose na studie-afloop gekend was bleek 56.5% na gemiddeld 1.1 jaar ($SD=0.8$, range 0.2-3.0) geconverteerd te zijn naar een vorm van dementie. Tabel 5 toont dat deze geconverteerden (Dem+) bij baseline reeds significant ouder waren ($p=0.016$) dan de niet-geconverteerden (MCI=). Bovendien bestond deze groep bij baseline ook proportioneel over significant minder aMCI-profielen dan de MCI= groep. De overige biografische variabelen verschilden niet significant.

Tabel 5. Baseline biografische gegevens voor de MCI= groep en de Dem+ groep.

	Diagnose na afloop van studie		p-waarde
	MCI= (n=40, 43.5%)	Dem+ (n=52, 56.5%)	
Geslacht (n=92), n(%)			
Vrouw	24 (60.0%)	29 (55.8%)	p=0.684
Man	16 (40.0%)	23 (44.2%)	
Leeftijd, (n=92)			
gemiddeld aantal jaren±SD (min-max)	77.1±5.6 (66-88)	79.8±4.4 (69-88)	p=0.016
mediaan aantal jaren±IQR (min-max)	77.0±8 (66-88)	81.0±7 (69-88)	
Opleidingsniveau (n=81), n(%)	(n=38)	(n=43)	
Lager onderwijs (LO)	1 (2.6%)	1 (2.3%)	p=0.565
Lager secundair onderwijs (LSO)	18 (47.4%)	23 (53.5%)	
Hoger secundair onderwijs (HSO)	10 (26.3%)	6 (14.0%)	
Hoger onderwijs (HO)	9 (23.7%)	13 (30.2%)	
Taal (n=92), n(%)			
Nederlands	31 (75.0%)	42 (80.8%)	p=0.506
Frans	10 (25.0%)	10 (19.2%)	
Gezinssituatie (n=90), n(%)	(n=40)	(n=50)	
Gehuwd	21 (52.7%)	29 (58.0%)	p=0.840
Weduwe(naar)	15 (37.5%)	17 (34.0%)	
Gescheiden	2 (5.0%)	1 (2.0%)	
Alleenstaand	2 (5.0%)	3 (6.0%)	
Woonsituatie (n=92), n(%)			
Samenwonend	25 (62.5%)	28 (53.8%)	p=0.418
Alleenwonend	13 (32.5%)	23 (44.2%)	
Inwonend	2 (5.0%)	1 (1.9%)	
Woonplaats (n=92), n(%)			
Woning	39 (97.5%)	52 (100.0%)	p=0.252
Serviceflat	1 (2.5%)	0 (0.0%)	
Katz (n=92), gem±SD (min-max)	7.4±2.2 (6-15)	7.3±1.7 (6-12)	p=0.712

Lawton, (n=92), gem±SD (min-max)	19.1±4.9 (10-27)	18.8±5.4 (8-27)	p=0.828
Aantal geneesmiddelen (n=92), gemiddeld aantal±SD (min-max)	5.3±2.8 (0-13)	5.6±2.8 (0-12)	p=0.560
mediaan aantal±IQR (min-max)	5.0±4 (0-13)	5.0±4 (0-12)	
aMCI-subtype, n(%)	36 (90.0%)	39 (75.0%)	p=0.046

Noot. 'MCI='=Niet-geconverteerden, 'Dem+'=Geconverteerden, aMCI=Amnestic Mild Cognitive Impairment.

Tabel 6 toont significant betere CamCog testprestaties voor MCI= dan voor Dem+ (p=0.011). Specifiek op het geheugendomein van de CamCog scoorden MCI= echter randsignificant slechter dan Dem+(p=0.059), maar dit groepsverschil verdween na controle voor MCI-subtype en leeftijd (p=0.423). Op vlak van NPS blijken er evenmin significante groepsverschillen te bestaan. In de meerderheid van beide groepen zijn NPS immers erg prevalent. Na correctie voor leeftijd en MCI-subtype observeerden we een significant verschil voor prikkelbaarheid/labiliteit, en dit met een grotere mate van ernst (p=0.033) en emotionele belasting (p=0.024) voor Dem+.

Tabel 6. Gegevens gerelateerd aan baseline cognitieve testprestatie en neuropsychiatrische symptomatologie voor de MCI= groep en de Dem+ groep.

	Diagnose na afloop van studie		p-waarde	p-waarde ANCOVA ^a
	MCI= (n=40, 43.5%)	Dem+ (n=52, 56.5%)		
MMSE (n=92), gem±SD (min-max)				
Totaal (/30)	27.1±1.7 (24-30)	26.6±1.9 (24-30)	p=0.204	p=0.386
Oriëntatie in tijd (/5)	4.5±0.6 (3-5)	4.3±0.9 (2-5)	p=0.736	p=0.396
Oriëntatie in ruimte (/5)	4.8±0.5 (3-5)	4.6±0.7 (2-5)	p=0.161	p=0.120
Registratie (/3)	3.0±0.0 (3-3)	3.0±0.0 (3-3)	p=1.000	/
Aandacht en rekenen (/5)	4.2±1.1 (1-5)	4.2±1.1 (1-5)	p=0.526	p=0.870
Geheugen (/3)	1.9±1.0 (0-3)	1.9±0.9 (0-3)	p=0.759	p=0.595
Taal (/4)	4.0±0.0 (4-4)	4.0±0.2 (3-5)	p=1.000	p=0.876
Praxis (/5)	4.8±0.4 (4-5)	4.6±0.6 (3-5)	p=0.346	p=0.335
CamCog (n=90), gem±SD (min-max)	(n=39)	(n=51)		
Totaal (/105)	89.9±4.9 (81-98)	87.2±4.7 (81-97)	p=0.011	p=0.022
Geheugen (/27)	14.3±3.0 (8-22)	15.6±3.1 (9-22)	p=0.059	p=0.423
Taal (/30)	26.9±1.3 (24-29)	26.5±1.3 (23-29)	p=0.281	p=0.377
Praxis (/12)	8.2±2.2 (5-11)	8.5±2.2 (5-11)	p=0.485	p=0.504
MIS (n=46), gem±SD (min-max)	(n=20)	(n=26)		
Uitgestelde reproductie (/6)	4.9±1.4 (0-6)	4.0±1.8 (0-6)	p=0.085	p=0.140
VAT (/6) (n=53), gem±SD (min-max)	(n=24)	(n=29)		
	4.8±1.2 (1-6)	4.3±1.4 (2-6)	p=0.253	p=0.277
NPI-Q (n=92), gem±SD (min-max)				
Totaal (/96)	13.2±11.8 (0-53)	14.5±12.9 (0-56)	p=0.788	p=0.463
Ernst (/36)	6.0±4.9 (0-21)	6.5±5.2 (0-24)	p=0.655	p=0.431
Emotionele belasting (/60)	7.3±7.3 (0-32)	7.9±8.0 (0-36)	p=0.728	p=0.510
Aantal symptomen	3.4±2.3 (0-9)	3.5±2.5 (0-10)	p=0.874	p=0.806
Aantal met ≥ 1 symptoom, n(%)	34 (85.0%)	46 (88.5%)	p=0.625	
➤ NPI-Q Individuele NPS				
<i>Wanen</i>				
aantal, n(%)	6 (15.0%)	9 (17.3%)	p=0.766	
ernst (/3)	2.2±0.8 (1-3)	1.8±0.8 (1-3)	p=0.347	p=0.184
emotionele belasting (/5)	3.2±1.2 (2-5)	2.6±1.5 (0-5)	p=0.466	p=0.692
<i>Hallucinaties</i>				
aantal, n(%)	2 (5.0%)	4 (7.7%)	p=0.604	
ernst	1.0±0.0 (1-1)	1.8±1.0 (1-3)	p=0.273	p=0.879
emotionele belasting	1.5±0.7 (1-1)	2.0±0.8 (1-3)	p=0.453	p=0.667
<i>Agitatie/agressie</i>				
aantal, n(%)	17 (42.5%)	19 (36.5%)	p=0.561	
ernst	1.7±0.8 (1-3)	1.8±0.9 (1-3)	p=0.629	p=0.444
emotionele belasting	2.5±1.4 (0-5)	2.4±1.5 (0-5)	p=0.709	p=0.611
<i>Depressie/dysforie</i>				
aantal, n(%)	23 (57.5%)	27 (51.9%)	p=0.594	
ernst	1.7±0.8 (1-3)	1.9±0.8 (1-3)	p=0.234	p=0.111
emotionele belasting	2.4±1.2 (0-4)	2.2±1.3 (0-4)	p=0.580	p=0.708
<i>Angst</i>				

aantal, n(%)	14 (35.0%)	17 (32.7%)	p=0.816	
ernst	1.8±0.8 (1-3)	2.1±1.0 (1-3)	p=0.419	p=0.139
emotionele belasting	2.1±1.2 (0-4)	2.5±1.3 (0-4)	p=0.463	p=0.183
<i>Euforie/opgetogenheid</i>				
aantal, n(%)	2 (5.0%)	5 (9.6%)	p=0.408	
ernst	2.0±1.4 (1-3)	1.4±0.5 (1-2)	p=0.517	p=0.800
emotionele belasting	1.0±1.4 (0-2)	1.8±1.3 (0-3)	p=0.426	p=0.913
<i>Apathie/onverschilligheid</i>				
aantal, n(%)	14 (35.0%)	22 (42.3%)	p=0.476	
ernst	2.0±0.7 (1-3)	2.0±0.8 (1-3)	p=1.000	p=0.762
emotionele belasting	2.0±0.9 (0-3)	2.5±1.5 (0-5)	p=0.376	p=0.209
<i>Ontremd gedrag</i>				
aantal, n(%)	9 (22.5%)	15 (28.8%)	p=0.492	
ernst	1.9±0.9 (1-3)	1.9±0.9 (1-3)	p=0.949	p=0.776
emotionele belasting	2.8±1.6 (1-5)	2.3±1.6 (0-5)	p=0.564	p=0.830
<i>Prikkelbaarheid/labiliteit</i>				
aantal, n(%)	22 (55.0%)	27 (51.9%)	p=0.769	
ernst	1.6±0.7 (1-3)	1.9±0.7 (1-3)	p=0.151	p=0.033
emotionele belasting	1.8±1.0 (0-4)	2.3±1.0 (1-4)	p=0.120	p=0.024
<i>Doelloos repetitief gedrag</i>				
aantal, n(%)	6 (15.0%)	4 (7.7%)	p=0.264	
ernst	1.8±1.0 (1-3)	2.0±0.8 (1-3)	p=0.735	p=0.671
emotionele belasting	1.7±1.2 (0-3)	2.3±0.5 (2-3)	p=0.434	p=0.069
<i>Nachtelijk onrustig gedrag</i>				
aantal, n(%)	10 (25.0%)	18 (34.6%)	p=0.320	
ernst	2.1±0.7 (1-3)	1.7±0.6 (1-3)	p=0.116	p=0.097
emotionele belasting	1.7±1.7 (0-5)	2.1±1.5 (0-5)	p=0.477	p=0.817
<i>Eetlust/eetgedrag</i>				
aantal, n(%)	10 (25.0%)	15 (28.8%)	p=0.681	
ernst	1.7±0.7 (1-3)	1.9±0.8 (1-3)	p=0.473	p=0.151
emotionele belasting	1.7±1.2 (0-4)	1.9±1.4 (0-4)	p=0.661	p=0.253
Indicatie depressie KDS & GDS-15 (n=92)				
Indicatie depressie, n(%)	16 (40.0%)	21 (40.4%)	p=0.970	

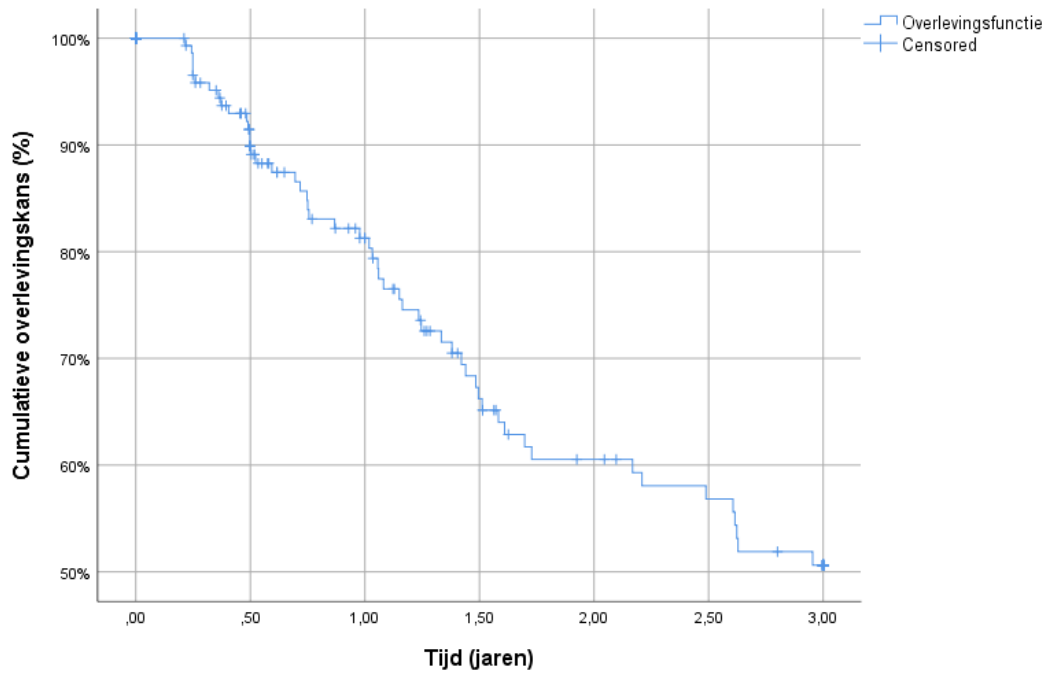
Noot. . 'MCI='=Niet-geconverteerden, 'Dem+'=Geconverteerden, LTFU= loss-to-follow-up, MMSE=Mini Mental State Examination, CamCog=Cambridge Disorders of the Elderly Examination, MIS=Memory Impairment Screen, VAT=Visual Association Test, NPI-Q=Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NPS=neuropsychiatrische symptomen, KDS=Korte Depressieschaal, GDS-15=Geriatrische Depressieschaal, ANCOVA=Analysis of Covariance; ^a Variantieanalyse gecontroleerd voor leeftijd en MCI-subtype.

3.2 Overlevingsanalyse en predictieve modellering

3.2.1 Kaplan-Meier-overlevingsanalyse

In de Kaplan-Meier-overlevingsanalyse werden 52 (22.1%) conversiegebeurtenissen geregistreerd (Dem+). Voor de 40 MCI= en de 143 LTFU-subjecten (samen 77.9%) was er sprake van rechtscensurering.

Figuur 2 toont de evolutie van de cumulatieve overlevingskans over de tijd. De 89 subjecten (37.9%) die slechts één meetmoment hadden werden op T0 meteen gecensureerd. Na een half jaar waren er nog slechts 47.7% (n=112/235) dementievrije subjecten in opvolging en bedroeg de kans op dementievrij blijven 89.1% (SE=2.7%). Na anderhalf jaar was nog 26.4% (n=62/235) dementievrij en bedroeg de kans om dementievrij te blijven 65.2% (SE=4.5%). Na studie-afloop waren 40 subjecten (17.0%; MCI=) nog niet geconverteerd. De kans om dementievrij te blijven bedroeg dan nog 50.6% (SE=5.1%).



Figuur 2. Kaplan-Meier-overlevingscurve voor de cumulatieve kans om dementievrij te blijven.

Om te achterhalen of significante verschillen bestonden in de overlevingsverdelingen van de NPS-variabelen werden Log Ranktests uitgevoerd. Deze konden echter geen significante verschillen weerhouden (Tabel 5).

Tabel 5. Log Ranktests uitgevoerd voor de dichotome NPS-gerelateerde factoren.

Variabelen	X ²	df	p-waarde
Indicatie depressie KDS & GDS-15	0.004	1	p=0.949
Aanw. Wanen	0.066	1	p=0.797
Aanw. Hallucinaties	2.413	1	p=0.120
Aanw. Agitatie/agressie	0.146	1	p=0.703
Aanw. Depressie/dysforie	0.169	1	p=0.681
Aanw. Angst	0.351	1	p=0.554
Aanw. Euforie/opgetogenheid	3.851	1	p=0.050
Aanw. Apathie/onverschilligheid	2.182	1	p=0.140
Aanw. Ontremd gedrag	1.275	1	p=0.259
Aanw. Prikkelbaarheid/labiliteit	0.004	1	p=0.952
Aanw. Doelloos repetitief gedrag	0.462	1	p=0.497
Aanw. Nachtelijk onrustig gedrag	1.583	1	p=0.208
Aanw. Eetlust/eetgedrag	1.128	1	p=0.288
Aanw. NPI-Q aantal met ≥ 1 symptoom	0.083	1	p=0.773

Noot. 'Aanw.'=aanwezigheid, KDS=Korte Depressieschaal, GDS-15=Geriatrische Depressieschaal, NPI-Q=Neuropsychiatric Inventory Questionnaire.

3.2.2 Logistische regressieanalyse

Om de predictieve waarden van de factoren na te gaan werden logistische regressieanalyses uitgevoerd. Tabel 7 toont de eerste achterwaartse (conditionele) computatie. Het eindmodel dat hieruit resulteerde was significant, $X^2(3)=16.454$, $p=0.001$, verklaarde 22.4% van de variantie in conversie naar dementie en kon 65.6% van de gevallen correct classificeren. Daarbij bleken leeftijd

($p=0.026$) en CamCog-totaalscore ($p=0.026$) significante voorspellers te zijn en MCI-subtype randsignificant ($p=0.086$) te zijn. De conversiekans steeg per toename van één eenheid van de leeftijd met 11% (OR=1.11, 95% BI: 1.01-1.23) en daalde met 10% per toename van één eenheid van de CamCog-totaalscore (OR=0.90, 95% BI: 0.82-0.99). AMCI was geassocieerd aan een lagere conversiekans tegenover n-aMCI (OR=0.29, 95% BI: 0.07-1.20). Alle overige variabelen bleken niet-significant bij te dragen tot de predictie. Herhaling van deze computatie met NPI-Q-totaalscore in plaats van NPI-Q-ernst- en NPI-Q-emotionele-belasting-totaalscore resulteerde eveneens in een significant eindmodel, $X^2(3)=16.454$, $p=0.001$, waarvan NPI-Q-totaalscore geen deel meer uitmaakte.

Tabel 7. Evolutie van beginmodel naar eindmodel aan de hand van logistische regressieanalyse met eerste achterwaartse (conditionele) computatie.

	Variabelen in het model	OR (95% BI)	p-waarde	R ²	% correct
Beginmodel: X²(10)=20.329, p=0.026	Leeftijd	1.13 (1.03-1.25)	p=0.015	27.1%	65.6%
	aMCI-subtype	0.23 (0.05-1.03)	p=0.054		
	CamCog-totaalscore	0.87 (0.77-0.97)	p=0.015		
	MMSE-totaalscore	1.06 (0.77-1.48)	p=0.728		
	NPI-Q-ernst-totaalscore	1.13 (0.91-1.41)	p=0.261		
	NPI-Q-emo.-bel.-totaalscore	0.98 (0.86-1.12)	p=0.739		
	Aanwezigheid van ≥ 1 NPS	1.08 (0.20-5.82)	p=0.931		
	Indicatie depressie KDS & GDS-15	0.55 (0.19-1.57)	p=0.263		
	Katz totaalscore	0.88 (0.67-1.17)	p=0.393		
	Lawton totaalscore	1.02 (0.92-1.13)	p=0.716		
Eindmodel: X²(3)=16.454, p=0.001	Leeftijd	1.11 (1.01-1.23)	p=0.026	22.4%	65.6%
	CamCog-totaalscore	0.90 (0.82-0.99)	p=0.026		
	aMCI-subtype	0.29 (0.07-1.20)	p=0.086		

Noot. aMCI=Amnesic Mild Cognitive Impairment, CamCog=Cambridge Disorders of the Elderly Examination, MMSE=Mini Mental State Examination, NPI-Q=Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, KDS=Korte Depressieschaal, GDS-15=Geriatrische Depressieschaal, 'emo. bel.'=emotionele belasting, NPS=neuropsychiatrisch symptoom, OR=Odds Ratio, BI=Betrouwbaarheidsinterval, R²=Nagelkerke R-kwadraat, '%correct'=% van de variantie dat correct voorspeld wordt door het model.

De tweede achterwaartse computatie bestaande uit de factoren leeftijd, CamCog-totaalscore en aanwezigheid van NPS-variabelen resulteerde in een significant eindmodel, $X^2(2)=13.072$, $p=0.001$, maar bevatte wederom geen NPS-gerelateerde predictoren meer (Tabel 8).

Tabel 8. Evolutie van beginmodel naar eindmodel aan de hand van logistische regressieanalyse met tweede achterwaartse (conditionele) computatie.

	Variabelen in het model	OR (95% BI)	p-waarde	R ²	% correct
Beginmodel: X²(14)=18.647, p=0.179	Leeftijd	1.14 (1.03-1.27)	p=0.013	25.1%	68.9%
	CamCog-totaalscore	0.90 (0.80-1.0)	p=0.048		
	Aanw. Wanen	1.03 (0.21-5.11)	p=0.969		
	Aanw. Hallucinaties	0.82 (0.06-11.7)	p=0.882		
	Aanw. Agitatie/agressie	0.72 (0.22-2.41)	p=0.596		
	Aanw. Depressie/dysforie	0.66 (0.23-1.92)	p=0.441		
	Aanw. Angst	1.01 (0.34-3.01)	p=0.988		
	Aanw. Euforie/opgetogenheid	1.27 (0.16-10.13)	p=0.821		
	Aanw. Apathie/Onverschilligheid	1.63 (0.49-5.43)	p=0.424		
	Aanw. Ontremd gedrag	1.52 (0.44-5.24)	p=0.511		
	Aanw. Prikkelbaarheid/labiliteit	0.93 (0.28-3.16)	p=0.913		
	Aanw. Doelloos repetitief gedrag	0.53 (0.10-2.76)	p=0.447		
	Aanw. Nachtelijk onrustig gedrag	1.86 (0.61-5.70)	p=0.277		
	Aanw. Eetlust/eetgedrag	1.05 (0.30-3.66)	p=0.936		

Eindmodel:	Leeftijd	1.12 (1.02-1.23)	p=0.017	18.1%	65.6%
X²(2)=13.072, p=0.001	CamCog-totaalscore	0.90 (0.82-0.90)	p=0.027		

Noot. 'Aanw'=aanwezigheid, CamCog= Cambridge Disorders of the Elderly Examination, OR=Odds Ratio, BI=Betrouwbaarheidsinterval, R²=Nagelkerke R-kwadraat, '%correct'=% van de variantie dat correct voorspeld wordt door het model.

3.2.3 Cox-Proportional-Hazards overlevingsanalyse

Soortgelijke computaties werden uitgevoerd met Cox-regressieanalyse. De eerste achterwaartse (conditionele) computatie is te zien in Tabel 10. Het eindmodel was significant, $X^2(5)=24.769$, $p<0.001$ en bestond uit de volgende significante voorspellers: leeftijd ($p=0.009$), CamCog-totaalscore ($p=0.001$), aMCI-subtype ($p=0.033$) en NPI-Q-ernst-totaalscore ($p=0.007$). De conversiekans steeg per toename van één eenheid van de leeftijd met 8% (OR=1.08, 95% BI: 1.02-1.14) en daalde met 10% per toegenomen punt op de CamCog-totaalscore (HR=0.90, 95%BI: 0.84-0.96). Het aMCI-subtype had een lagere conversiekans dan n-aMCI (HR=0.57, 95% BI: 0.84-0.96). De totale ernstscores van de NPI-Q was geassocieerd aan een toegenomen conversierisico van 8% per toegenomen eenheid in ernst (HR=1.08, 95% BI: 1.02-1.15). Depressie-indicaties gemeten met de KDS en GDS-15 droegen randsignificante bij tot het model ($p=0.059$) en bevatten een met 43% afgenomen conversiekans (HR=0.57, 95% BI: 0.31-1.02). Herhaling van deze computatie met NPI-Q-totaalscore in plaats van NPI-Q-ernst- en NPI-Q-emotionele-belasting-totaalscore resulteerde eveneens in een significant eindmodel, $X^2(3)=15.183$, $p=0.002$, met predictieve waarde HR=1.02 voor de NPI-Q-totaalscore (95% BI: 1.00-1.05, $p=0.048$).

Tabel 10. Evolutie van beginmodel naar eindmodel aan de hand van Cox-Proportional-Hazards-overlevingsanalyse met eerste achterwaartse (conditionele) computatie.

	Variabelen in het model	HR (95% BI)	p-waarde
Beginmodel: X²(10)=26.292, p=0.003	Leeftijd	1.08 (1.02-1.15)	p=0.009
	aMCI-subtype	0.45 (0.21-0.96)	p=0.040
	CamCog-totaalscore	0.89 (0.83-0.96)	p=0.003
	MMSE-totaalscore	0.97 (0.80-1.17)	p=0.756
	NPI-Q-ernst-totaalscore	1.08 (0.96-1.21)	p=0.206
	NPI-Q-emo.-bel.-totaalscore	1.02 (0.94-1.10)	p=0.710
	Aanwezigheid van ≥ 1 NPS	0.99 (0.33-3.01)	p=0.991
	Indicatie depressie KDS & GDS-15	0.53 (0.28-0.99)	p=0.048
	Katz totaalscore	0.93 (0.77-1.11)	p=0.415
	Lawton totaalscore	1.02 (0.95-1.09)	p=0.624
Eindmodel: X²(5)=24.769, p<0.001	Leeftijd	1.08 (1.02 -1.14)	p=0.009
	CamCog-totaalscore	0.90 (0.84 -0.96)	p=0.001
	aMCI-subtype	0.57 (0.31 -1.02)	p=0.033
	NPI-Q-ernst-totaalscore	1.08 (1.02 -1.15)	p=0.007
	Indicatie depressie KDS & GDS-15	0.57 (0.31 -1.02)	p=0.059

Noot. aMCI=Amnesic Mild Cognitive Impairment, CamCog=Cambridge Disorders of the Elderly Examination, MMSE=Mini Mental State Examination, NPI-Q=Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, 'emo. bel.'=emotionele belasting, NPS=neuropsychiatrisch symptoom, KDS=Korte Depressieschaal, GDS-15=Geriatrische Depressieschaal, OR=Odds Ratio, BI=Betrouwbaarheidsinterval, R²=Nagelkerke R-kwadraat, '%correct'=% van de variantie dat correct voorspeld wordt door het model.HR=Hazard Ratio, BI=Betrouwbaarheidsinterval.

Tenslotte werd opnieuw een achterwaartse computatie uitgevoerd bestaande uit de factoren leeftijd, CamCog-totaalscore en de aanwezigheid van individuele NPS. De analyse resulteerde in een significant eindmodel, $X^2(4)=26.950$, $p<0.001$ (Tabel 11). De weerhouden variabelen waren leeftijd ($p<.001$), CamCog-totaalscore ($p=0.001$) en de aanwezigheid van apathie/onverschilligheid ($p=0.034$) en nachtelijk onrustig gedrag ($p=0.002$). De conversiekans was bijna driemaal zo groot

bij aanwezigheid van nachtelijk onrustig gedrag (HR=2.8, 95% BI: 1.46-5.39) en bijna dubbel zo groot bij aanwezigheid van apathie/onverschilligheid (HR=1.87, 95% BI: 1.05-3.35).

Tabel 11. Evolutie van beginmodel naar eindmodel aan de hand van Cox-Proportional-Hazards-overlevingsanalyse met tweede achterwaartse (conditionele) computatie.

	Variabelen in het model	HR (95% BI)	p-waarde
Beginmodel: X²(14)=31.669, p=0.004	Leeftijd	1.14 (1.06-1.21)	p<0.001
	CamCog-totaalscore	0.90 (0.83-0.97)	p=0.005
	Aanw. Wanen	0.77 (0.33-1.81)	p=0.551
	Aanw. Hallucinaties	0.86 (0.23-3.27)	p=0.822
	Aanw. Agitatie/agressie	0.93 (0.45-1.90)	p=0.835
	Aanw. Depressie/dysforie	0.83 (0.42-1.60)	p=0.579
	Aanw. Angst	0.90 (0.46-1.74)	p=0.744
	Aanw. Euforie/opgetogenheid	1.85 (0.60-5.69)	p=0.284
	Aanw. Apathie/Onverschilligheid	1.68 (0.82-3.43)	p=0.158
	Aanw. Ontremd gedrag	1.59 (0.73-3.44)	p=0.240
	Aanw. Prikkelbaarheid/labiliteit	0.92 (0.45-1.92)	p=0.830
	Aanw. Doelloos repetitief gedrag	0.69 (0.22-2.15)	p=0.522
	Aanw. Nachtelijk onrustig gedrag	2.92 (1.48-5.86)	p=0.003
	Aanw. Eetlust/eetgedrag	1.11 (0.56-2.19)	p=0.772
Eindmodel: X²(4)=26.950, p<0.001	Leeftijd	1.12 (1.05-1.19)	p<0.001
	CamCog-totaalscore	0.90 (0.84-0.96)	p=0.001
	Aanw. Apathie/onverschilligheid	1.87 (1.05-3.35)	p=0.034
	Aanw. Nachtelijk onrustig gedrag	2.80 (1.46-5.39)	p=0.002

Noot. CamCog=Cambridge Disorders of the Elderly Examination, HR=Hazard Ratio, BI=Betrouwbaarheidsinterval, 'Aanw.'=aanwezigheid van het neuropsychiatrisch symptoom.

4. DISCUSSIE

Deze studie trachtte de predictieve waarde van NPS gemeten met de NPI-Q in de conversie van MCI naar dementie te bepalen. Over een periode van drie jaar converteerde iets meer dan de helft van de opgevolgde subjecten na gemiddeld 1.1 jaar. De meest voorkomende dementievorm bij studieafloop was Alzheimerdementie. Daar de meerderheid van de subjecten minstens één en gemiddeld drie NPS vertoonde waren NPS in deze studie zeer prevalent. De meest predictieve NPS waren nachtelijk onrustig gedrag en apathie/onverschilligheid. De NPI-Q-ernst-totaalscore was een goede predictor voor conversie. Eveneens vonden we evidentie voor de predictieve validiteit van gekende risicofactoren zoals leeftijd en cognitieve testprestatie.

Zowel het conversiepercentage van 56.5% over drie jaar (18.8% per jaar)(Peters et al, 2013; Petersen et al., 2001; Tschanz et al., 2006) als de proportie van de niet-geconverteerden is in lijn met de literatuur (Mah et al., 2015; Pink et al., 2015; Wadsworth et al., 2012). Lopez et al. (2012) observeerden een langere gemiddelde conversieduur van 2.8 jaar (SD=1.8). Echter was hun steekproefgrootte dubbel zo groot en bestond die uit meer hogeropgeleiden. Hoewel we de invloed van opleidingsniveau op het conversieproces niet konden bevestigen is deze wel reeds gekend (Artero et al., 2008; Baumgart et al., 2015). Conform voorgaand onderzoek evolueerde de meerderheid van de geconverteerden in deze studie naar Alzheimerdementie, gevolgd door vasculaire dementie en slechts zelden naar Lewy Body dementie en Fronto-Temporale dementie (Ramakers et al., 2010; Vicini Chilovi et al., 2009).

Wij vonden een sterke NPS-prevalentie (82.6%) in MCI en registreerden bovendien bijna drie verschillende symptomen per subject. Deze bevindingen bevestigen reeds bestaande evidentie (Edwards et al., 2009; Monastero et al., 2017; Gallagher et al., 2017). De meest prevalentie symptomen waren prikkelbaarheid/labiliteit en depressie/dysforie, zoals in voorgaand onderzoek (Kim et al., 2013; Lee et al., 2012; Leoutsakos et al., 2015; Pink et al. 2015; Rosenberg et al., 2013). Daarnaast werden ook agitatie/agressie, angst, apathie/onverschilligheid en nachtelijk onrustig gedrag frequent geobserveerd (Apostolova & Cummings, 2008; Monastero et al., 2009; Palmer et al., 2007). Ramakers et al. (2010) rapporteerden hiervoor echter opmerkelijk hogere prevalentiecijfers, maar zij maakten gebruik van een ander meetinstrument, namelijk de Hamilton Depression Rating Scale (HAMD). Wanen, doelloos repetitief gedrag, euforie/opgetogenheid en hallucinaties behoorden zoals verwacht tot de minst prevalentie symptomen (Apostolova & Cummings, 2008; Monastero et al., 2009. Wadsworth et al., 2012). De baseline NPI-Q-totaal-, ernst- en belastingsscores bleken niet significant te verschillen tussen geconverteerden en niet-geconverteerden. Ook de ernst- en belastingsscores van de individuele NPS verschilden niet significant, met uitzondering van diegenen voor prikkelbaarheid/labiliteit. Hiervan vertoonden geconverteerden bij baseline een ernstigere vorm en een sterkere belasting voor hun omgeving. Dit groepsverschil was onafhankelijk van leeftijds- of subtype-effecten.

Een hogere leeftijd en een zwakkere cognitieve testprestatie werden in deze studie als belangrijke risicofactoren voor conversie geïdentificeerd. Deze bevinding bevestigt de bestaande evidentie (Artero et al., 2008; Baumgart et al., 2015; Tifratene et al., 2015). Uit de modelleringsanalyses bleek de conversiekans met 8-12% te stijgen per bijkomend levensjaar, en met 10% te dalen per toegenomen punt op de CamCog-totaalscore. De randsignificant zwakkere testprestatie op het CamCog-geheugenonderdeel van de niet-geconverteerden vergeleken met de geconverteerden kan worden verklaard door de sterkere aMCI-representativiteit in deze groep. Het verdwijnen van het

groepsverschil voor CamCog-geheugen na controle voor leeftijd en subtype bevestigt dit verband. Dat het n-aMCI-subtype in deze studie significant prevalenter was in de geconverteerde groep en bovendien geassocieerd was aan een grotere conversiekans dan aMCI is onverwacht aangezien de literatuur een grotere conversiegraad toeschrijft aan aMCI (Ramakers et al., 2010; Serranno et al., 2013). Methodologische tekortkomingen van deze studie kunnen hiervoor een verklaring bieden. De toewijzing van MCI-subtypes gebeurde immers pas bij de dataverzameling en alle subjecten zonder duidelijke geheugenstoornissen werden daarbij als n-aMCI gecategoriseerd. Bijgevolg is het waarschijnlijk dat de n-aMCI-groep sterk heterogeen was en uit mengvormen van cognitiestoornissen met of zonder geheugenproblemen bestond, zoals md-MCI en sd-aMCI. Aldus was de interpretatiekracht van subtype-gerelateerde bevindingen beperkt.

We vonden geen verschil in de gerapporteerde hoeveelheid NPS tussen de geconverteerden en de niet-geconverteerden. Teng et al. (2007) observeerden echter méér NPS bij geconverteerde subjecten. Zij gebruikten echter een kleinere steekproef (n=51) en de subjectenleeftijd was bij hen bijna drie jaar kleiner dan in deze studie. Bovendien gebruikten zij de NPI met additionele frequentiecomponent, in tegenstelling tot de NPI-Q die deze component niet bevat. Ook is het waarschijnlijk dat de sterke NPS-prevalentie in deze studie bijgedragen heeft tot de onmogelijkheid de bevindingen van Teng et al. (2007) te bevestigen. Verder vonden we geen predictieve waarde voor de cumulatieve som van de gerapporteerde NPS, in tegenstelling tot Edwards et al. (2009). Echter is deze laatste studie niet geheel vergelijkbaar aangezien NPS hierin gemeten werden met directe vragen, en niet met een gestandaardiseerd meetinstrument.

Cox-regressieanalyses toonden dat vooral de totale symptoomernstscore van de NPI-Q, en bijgevolg ook NPI-Q-totaalscore, belangrijke voorspellers van tijd tot ziekteprogressie zijn. Deze scores zijn echter weinig bestudeerde conversiematen, daar voorgaand onderzoek voornamelijk focuste op individuele NPS of totale hoeveelheid NPS. Bijgevolg is toetsing van deze bevinding moeilijk. Individuele symptoomernst was voor geen enkel NPS significant predictief. Subjecten met depressie-indicaties volgens de KDS en de GDS-15 hadden op elk gegeven tijdstip 43% minder kans om te converteren dan diegenen zonder indicatie. Dit bevestigt bevindingen van Modrego en Ferrández (2004) die met de GDS-15 een groter conversierisico observeerden voor depressie-indicaties, doch bevestigt bevindingen van De Roeck et al. (2016) die ook geen predictieve waarden vonden voor depressie-indicaties gemeten met de GDS. Depressieve symptomen gemeten met de NPI-Q waren in deze studie evenmin predictief. Dit is conform bevindingen van Palmer et al. (2010) en Vicini Chilovi et al. (2009), doch is tegengesteld aan die van Kim et al. (2013) en Pink et al. (2015). Apathie/onverschilligheid resulteerde, onafhankelijk van de aanwezigheid van depressieve symptomen, eveneens in een verhoogde conversiekans. Apathische subjecten liepen bijna tweemaal zoveel conversierisico als diegenen zonder apathie. Deze resultaten bevestigen voorgaande bevindingen (Pink et al., 2015; Somme et al., 2013; Wadsworth et al., 2012). Het belang van adequate differentiatie tussen depressie en apathie werd reeds aangetoond (Vicini Chilovi et al., 2009) en ook onze studiebevindingen, welke geen verhoogd risico voor depressie maar wel voor apathie vonden, kunnen dit belang onderstrepen. Slaap-waakstoornissen waren de sterkste predictor, met een bijna driemaal zo groot conversierisico voor slaapgestoorde subjecten tegenover subjecten zonder slaapstoornissen. Daarmee bevestigt deze studie de meerderheid aan onderzoeksbevindingen (Geda et al., 2014; Peters et al., 2013; Pink et al., 2015). Voor de overige NPS werden geen significante predictieve waarden geobserveerd. Een mogelijke verklaring is dat slaap-waakstoornissen en vervlakking van de gemoedstoestand naar een apathische toestand bij

ouderen uitingen zijn van onderliggende ziekteprocessen, terwijl hoogprevalente symptomen als depressie en prikkelbaarheid specifiek zijn voor neurodegeneratie. Palmer et al. (2010) rapporteerden immers dat apathie een signaal kan zijn van onderliggend disexecutief functioneren dat de transitie van MCI naar dementie kenmerkt. Apathie zou eveneens een uiting kunnen zijn van een subjectieve reactie op de veranderende cognitie. Echter is deze verklaring, in de aanwezigheid van evidentie voor slaap-waakstoornissen en de afwezigheid van depressie als predictieve factoren, weinig waarschijnlijk.

Een van de belangrijkste bijdragen van deze studie was dat het dankzij zijn longitudinale karakter verbanden kon leggen tussen NPS en evolutie in diagnostische status. Ondanks het feit dat deze verbanden niet zomaar als causaal geïnterpreteerd mogen worden bieden ze handvaten voor de klinische praktijk. Screening en begeleiding van de MCI-populatie kan met de geïdentificeerde risicofactoren namelijk gericht gebeuren. Bovendien had deze studie met zijn breed NPS-spectrum een uitgebreidere focus dan sommige voorgaande studies die hoofdzakelijk 1-2 symptomen bestudeerden (Lee et al., 2012; Mah et al., 2015; Palmer et al., 2010). Echter onderzocht deze studie geen NPS-clusters waardoor we intercorrelatie van NPS onderling gemist kunnen hebben. Doordat onze focus op individuele NPS lag zijn onze bevindingen echter wel makkelijk vergelijkbaar met voorgaand onderzoek.

Deze studie kende eveneens enkele beperkingen. Hoewel vergelijkbaar met voorgaande studies (Kim et al., 2013; Lee et al., 2012; Peters et al., 2013) was de steekproefgrootte relatief klein. Bovendien was 60.9% van de subjecten na studie-afloop LTFU, waarvan 37.9% reeds na het eerste consult. Een belangrijk deel van de data was dus onbruikbaar voor de predictieve analyses. De ontbrekende data waren 'missing not ad random' (MNAR) aangezien de LTFU-subjecten meer geneesmiddelen consumeerden, wat suggereert dat zij meer co-morbiditeiten bezaten. Mogelijks consulteerden zij hierdoor vaker elders of was het aanhouden van opvolgafspraken hierdoor moeilijker. Anderzijds is het mogelijk dat het klinisch beeld van de LTFU-subjecten geen échte MCI inhield en dat hun geheugenstoornissen uit deze co-morbiditeiten resulteerden. Het niet registreren van deze co-morbiditeiten is een beperking van deze studie. Over het algemeen vertoonden deze LTFU-subjecten significant betere geheugenprestaties, met uitzondering van de taalcomponent uit de MMSE. Deze laatste bevinding was onverwacht, maar interpretatie ervan blijft beperkt gezien het geobserveerde verschil erg klein was. Bovendien vertoonde de LTFU-groep een kleinere hoeveelheid NPS, minder ernstige NPS en een lagere mantelzorgbelasting. Mogelijks was de opvolgnoodzaak voor deze groep kleiner en werd hier bijgevolg minder op aangedrongen. De observatie dat laagprevalente NPS zoals hallucinaties en wanen méér voorkwamen in de opgevolgde groepen ondersteunt de hypothese dat opvolging voor hen wenselijker was. Desalniettemin kunnen de kleine steekproefgrootte en de vele MNAR-gegevens voor een bias gezorgd hebben (Kristman et al., 2004). Een grotere steekproef met meer volledige cases zou deze bias kunnen beperken en bovendien toelaten sub-analyses te maken van interacties tussen NPS bij MCI en de verschillende dementiesoorten.

Subjecten werden uit een klinische setting geselecteerd waardoor de verzamelde data mogelijks niet representatief zijn voor de gehele ouderenpopulatie. Dit verklaart gedeeltelijk waarom zoveel subjecten LTFU waren, maar draagt ook bij aan de klinische relevantie van onze bevindingen. Hoewel een studieduur van drie jaar als kort beschouwd kan worden moet opgemerkt worden dat dit een doelbewuste keuze was gebaseerd op voorgaand onderzoek (Brodaty et al., 2014; Lopez et al., 2012; Palmer et al., 2007). Hoewel verwacht waren sommige NPS, zoals wanen en hallucinaties, laagprevalent waardoor hun predictieve bijdrage alsnog moeilijk in te schatten is en bevindingen

erover met voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden. Uitgebreidere steekproefgroottes kunnen dit probleem in toekomstig onderzoek beperken. Ook het incorporeren van meer dan één meetmoment is een interessante methodologische aanvulling aangezien op die manier de invloed van symptomevolutie op het conversieproces bepaald kan worden.

Belangrijke beperkingen zijn eveneens gelegen in de keuze voor het NPI-Q-meetinstrument. Deze schaal maakt gebruik van proxy-report in plaats van zelfrapportage en gebruikt slechts één vraag om de aan- of afwezigheid van een symptoom te bepalen. Dit zou tot onderschatting van de problematiek kunnen geleid hebben aangezien informanten mogelijk onvoldoende accuraat de ernst van symptomen als angst en dysforie kunnen inschatten. Onderzoek naar NPS zou dan ook kunnen baten bij comprehensievere schalen, zoals de NPI, en instrumenten die meer dan alleen de interpretatie van informanten overwegen. De interpretatie van NPI-Q-resultaten wordt bovendien bemoeilijkt doordat bij de afname ervan in de praktijk niet altijd rekening wordt gehouden met tijdsaspecten, zoals het moment waarop NPS zijn ontstaan. Echter is de NPI-Q een veelgebruikt instrument dat snelle screening toelaat en kan bijdragen aan de klinische praktijk evenals aan onderzoek, indien deze op correcte wijze afgenomen en geïnterpreteerd wordt.

4.1 Conclusie

Deze studie slaagde erin risicofactoren voor conversie van MCI naar dementie te identificeren. Daarmee levert deze studie een substantiële bijdrage aan de klinische praktijk. Vroegtijdige detectie van zwakke geheugenprestaties, alsook van NPS als apathie/onverschilligheid, prikkelbaarheid/labiliteit en stoornissen in het slaap-waakgedrag blijkt daarbij bijzonder belangrijk te zijn. Bovendien is monitoring van de symptoomernst eveneens waardevol. Daar de geïdentificeerde predictoren erg prevalent zijn in MCI kunnen er waarschijnlijk meer hoogrisicogeveallen voor conversie naar dementie mee geïdentificeerd worden. Efficiënte detectie van deze symptomen is mogelijk met meetinstrumenten als de CamCog en NPI-Q. Bijzondere aandacht moet daarbij uitgaan naar correcte afname van de meetinstrumenten en interpretatie van de resultaten, evenals aanvulling met gegevens die onafhankelijk zijn van de interpretatie van informanten. Verder longitudinaal onderzoek blijft echter nodig ter bevestiging van deze studiebevindingen en om de evolutie van NPS in het conversieproces te bestuderen.

5. REFERENTIES

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC.
- Andrade, C. & Radhakrishnan, R. 2009. The prevention and treatment of cognitive decline and dementia: An overview of recent research on experimental treatments. *Indian Journal of Psychiatry*, 51(1): 12–25.
- Apostolova, L.G. & Cummings, J.L. 2008. Neuropsychiatric Manifestations in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of the Literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(2): 115–126.
- Artero, S., Ancelin, M.-L., Portet, F., Dupuy, A., Berr, C., Dartigues, J.-F., Tzourio, C., Rouaud, O., Poncelet, M., Pasquier, F., Auriacombe, S., Touchon, J. & Ritchie, K. 2008. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(9): 979–984.
- Baumgart, M., Snyder, H.M., Carrillo, M.C., Fazio, S., Kim, H. & Johns, H. 2015. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6): 718–726.
- Brodaty, H., Connors, M.H., Ames, D., Woodward, M. & on behalf of the PRIME study group. 2014. Progression from mild cognitive impairment to dementia: A 3-year longitudinal study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(12): 1137–1142.
- Clarke, D.E., Ko, J.Y., Lyketsos, C., Rebok, G.W. & Eaton, W.W. 2010. Apathy and cognitive and functional decline in community-dwelling older adults: results from the Baltimore ECA longitudinal study. *International Psychogeriatrics*, 22(05): 819–829.
- Cooper, C., Sommerlad, A., Lyketsos, C.G. & Livingston, G. 2015. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 172(4): 323–334.
- Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A. & Gornbein, J. 1994. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12): 2308–2314.
- De Roeck, E., Ponjaert-Kristoffersen, I., Bosmans, M., De Deyn, P.P., Engelborghs, S. & Dierckx, E. 2016. Are depressive symptoms in mild cognitive impairment predictive of conversion to dementia? *International Psychogeriatrics*, 28(6): 921–928.
- Dierckx, E., Engelborghs, S., De Raedt, R., De Deyn, P.P. & Ponjaert-Kristoffersen, I. 2007. Differentiation between mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and depression by means of cued recall. *Psychological Medicine*, 37(5): 747–755.
- Donovan, N.J., Amariglio, R.E., Zoller, A.S., Rudel, R.K., Gomez-Isla, T., Blacker, D., Hyman, B.T., Locascio, J.J., Johnson, K.A., Sperling, R.A., Marshall, G.A. & Rentz, D.M. 2014. Subjective Cognitive Concerns and Neuropsychiatric Predictors of Progression to the Early Clinical Stages of Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(12): 1642–1651.
- Edwards, E.R., Spira, A.P., Barnes, D.E. & Yaffe, K. 2009. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: differences by subtype and progression to dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(7): 716–722.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. 1975. Mini-mental state. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3): 189–198.

- Gallagher, D., Coen, R., Kilroy, D., Belinski, K., Bruce, I., Coakley, D., Walsh, B., Cunningham, C. & Lawlor, B.A. 2011. Anxiety and behavioural disturbance as markers of prodromal Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(2): 166-172.
- Gallagher, D., Fischer, C.E. & Iaboni, A. 2017. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: An Update on Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(3): 161-169.
- Geda, Y.E., Roberts, R.O., Knopman, D.S., Petersen, R.C., Christianson, T.J.H., Pankratz, V.S., Smith, G.E., Boeve, B.F., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G. & Rocca, W.A. 2008. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment and Normal Cognitive Aging: Population-Based Study. *Archives of General Psychiatry*, 65(10): 1193-1198.
- Geda, Y.E., Roberts, R.O., Mielke, M.M., Knopman, D.S., Christianson, T.J.H., Pankratz, V.S., Boeve, B.F., Tangalos, E.G., Petersen, R.C. & Rocca, W.A. 2014. Baseline Neuropsychiatric Symptoms and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study. *American Journal of Psychiatry*, 171: 572-581.
- Graf, C. 2008. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale: *AJN, American Journal of Nursing*, 108(4): 52-62.
- IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Kat, M.G., de Jonghe, J.F.M., Aalten, P., Kalisvaart, C.J., Dröes, R.M. & Verhey, F.R.J. 2002. Neuropsychiatric symptoms of dementia: psychometric aspects of the Dutch Neuropsychiatric Inventory (NPI). *Tijdschrift Voor Gerontologie En Geriatrie*, 33(4): 150-155.
- Katz, S. 1963. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*, 185(12): 914-919.
- Kaufers, D.I., Cummings, J.L., Ketchel, P., Smith, V., MacMillan, A., Shelley, T., Lopez, O.L. & DeKosky, S.T. 2000. Validation of the NPI-Q, a brief Clinical Form of the Neuropsychiatric Inventory. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(2): 233-239.
- Kida, J., Yamashita, F., Kodama, C., Ikejima, C., Takahashi, S., Ota, M., Kiyotaka, N., Mizukami, K. & Asada, T. 2009. Subtypes of MCI and their progression to particular types of dementia: a community-based prospective neuro-imaging study. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 5(4): 11-12.
- Kim, S.H., Kang, H.S., Kim, H.J., Ryu, H.J., Kim, M. young, Seo, S.W., Na, D.L. & Han, S.-H. 2013. Neuropsychiatric predictors of conversion to dementia both in patients with amnesic mild cognitive impairment and those with subcortical vascular MCI. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(8): 1264-1270.
- Kristman, V., Manno, M. & Côté, P. 2003. Loss to Follow-Up in Cohort Studies: How Much is Too Much? *European Journal of Epidemiology*, 19(8): 751-760.
- Lawton, M.P. & Brody, E.M. 1969. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, 9(3): 179-186.
- Lee, G.J., Lu, P.H., Hua, X., Lee, S., Wu, S., Nguyen, K., Teng, E., Leow, A.D., Jack, C.R., Toga, A.W., Weiner, M.W., Bartzokis, G. & Thompson, P.M. 2012. Depressive Symptoms in Mild Cognitive Impairment Predict Greater Atrophy in Alzheimer's Disease-Related Regions. *Biological Psychiatry*, 71(9): 814-821.

- Leoutsakos, J.-M.S., Forrester, S.N., Lyketsos, C.G. & Smith, G.S. 2015. Latent Classes of Neuropsychiatric Symptoms in NACC Controls and Conversion to Mild Cognitive Impairment or Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(2): 483–493.
- Lindeboom, J., Schmand, B., Tulner, L., Walstra, G. & Jonker, C. 2002. Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 73(2): 126–133.
- Lopez, O.L., Becker, J.T., Chang, Y.-F., Sweet, R.A., DeKosky, S.T., Gach, M.H., Carmichael, O.T., McDade, E. & Kuller, L.H. 2012. Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study. *Neurology*, 79(15): 1599–1606.
- Lopez, O.L., Kuller, L.H., Becker, J.T., Dulberg, C., Sweet, R.A., Gach, H.M. & Dekosky, S.T. 2007. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Archives of Neurology*, 64(3): 416–420.
- Luck, T., Lupp, M., Angermeyer, M.C., Villringer, A., König, H.-H. & Riedel-Heller, S.G. 2011. Impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment on time to incident dementia: results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged. *Psychological Medicine*, 41(05): 1087–1097.
- Lyketsos, C.G., Carrillo, M.C., Ryan, J.M., Khachaturian, A.S., Trzepacz, P., Amatniek, J., Cedarbaum, J., Brashear, R. & Miller, D.S. 2011. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(5): 532–539.
- Lyketsos, C.G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A.L., Breitner, J. & DeKosky, S. 2002. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment: Results From the Cardiovascular Health Study. *JAMA*, 288(12): 1475–1483.
- Mah, L., Binns, M.A. & Steffens, D.C. 2015. Anxiety Symptoms in Amnesic Mild Cognitive Impairment Are Associated with Medial Temporal Atrophy and Predict Conversion to Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(5): 466–476.
- Modrego, P.J. & Ferrández, J. 2004. Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment Increases the Risk of Developing Dementia of Alzheimer Type. *Archives of Neurology*, 61: 1290–1293.
- Monastero, R., Mangialasche, F., Camarda, C., Ercolani, S. & Camarda, R. 2009. A Systematic Review of Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 18(1): 11–30.
- Palmer, K., Berger, A.K., Monastero, R., Winblad, B., Bäckman, L. & Fratiglioni, L. 2007. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 68(19): 1596–1602.
- Palmer, K., Di Iulio, F., Varsi, A.E., Gianni, W., Sancesario, G., Caltagirone, C. & Spalletta, G. 2010. Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *Journal of Alzheimer's disease*, 20(1): 175–183.
- Peters, M.E., Rosenberg, P.B., Steinberg, M., Norton, M.C., Welsh-Bohmer, K.A., Hayden, K.M., Breitner, J., Tschanz, J.T. & Lyketsos, C.G. 2013. Neuropsychiatric Symptoms as Risk Factors for Progression From CIND to Dementia: The Cache County Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11): 1116–1124.
- Petersen, R.C. 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3): 183–194.
- Petersen, R.C., Stevens, J.C., Ganguli, M., Tangalos, E.G., Cummings, J.L. & DeKosky, S.T. 2001. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-

- based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9): 1133–1142.
- Pink, A., Stokin, G.B., Bartley, M.M., Roberts, R.O., Sochor, O., Machulda, M.M., Krell-Roesch, J., Knopman, D.S., Acosta, J.I., Christianson, T.K., Pankratz, V.S., Mielke, M.M., Petersen, R.C. & Geda, Y.E. 2015. Neuropsychiatric symptoms, APOE e4, and the risk of incident dementia. *Neurology*, 84: 935-943.
- Ramakers, I.H.G.B., Visser, P.J., Aalten, P., Kester, A., Jolles, J. & Verhey, F.R.J. 2010. Affective symptoms as predictors of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment: a 10-year follow-up study. *Psychological Medicine*, 40(7): 1193–1201.
- Rodakowski, J., Saghafi, E., Butters, M.A. & Skidmore, E.R. 2015. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Molecular Aspects of Medicine*, 43–44: 38–53.
- Rosenberg, P.B., Mielke, M.M., Appleby, B.S., Oh, E.S., Geda, Y.E. & Lyketsos, C.G. 2013. The Association of Neuropsychiatric Symptoms in MCI with Incident Dementia and Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(7): 685–695.
- Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C.Q., Huppert, F.A., Hendrie, H., Verma, S. & Goddard, R. 1986. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 149(6): 698–709.
- Serrano, C.M., Dillon, C., Leis, A., Taragano, F.E. & Allegri, R.F. 2013. Mild cognitive impairment: risk of dementia according to subtypes. *Actas Espanolas De Psiquiatria*, 41(6): 330–339.
- Somme, J., Fernández-Martínez, M., Molano, A. & Zarranz, J.J. 2013. Neuropsychiatric symptoms in amnesic mild cognitive impairment: increased risk and faster progression to dementia. *Current Alzheimer Research*, 10(1): 86–94.
- Teng, E., Lu, P.H. & Cummings, J.L. 2007. Neuropsychiatric Symptoms Are Associated with Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(4): 253–259.
- Tifratene, K., Robert, P., Metelkina, A., Pradier, C. & Dartigues, J.F. 2015. Progression of mild cognitive impairment to dementia due to AD in clinical settings. *Neurology*, 85(4): 331–338.
- Tschanz, J.T., Welsh-Bohmer, K.A., Lyketsos, C.G., Corcoran, C., Green, R.C., Hayden, K., Norton, M.C., Zandi, P.P., Toone, L., West, N.A., Breitner, J.C.S. & the Cache County Investigators. 2006. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: The Cache County Study. *Neurology*, 67(2): 229–234.
- Vicini Chilovi, B., Conti, M., Zanetti, M., Mazzù, I., Rozzini, L. & Padovani, A. 2009. Differential Impact of Apathy and Depression in the Development of Dementia in Mild Cognitive Impairment Patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(4): 390–398.
- Wadsworth, L.P., Lorus, N., Donovan, N.J., Locascio, J.J., Rentz, D.M., Johnson, K.A., Sperling, R.A. & Marshall, G.A. 2012. Neuropsychiatric Symptoms and Global Functional Impairment along the Alzheimer's Continuum. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34: 96–111.
- Wallace, M. & Shelkey, M. 2007. Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL). *Urologic Nursing*, 27(1): 93–94.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., van Duijn,

C., Visser, P. & Petersen, R.C. 2004. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3): 240-246.

Woodford, H.J. & George, J. 2007. Cognitive assessment in the elderly: a review of clinical methods. *QJM*, 100(8): 469-484.

Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. & Leirer, V.O. 1982. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1): 37-49.