

Άνοιες

Ρ.Γουρνέλλης,
Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής
Β΄ Ψυχιατρική Κλινική, ΕΚΠΑ,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
«ΑΤΤΙΚΟΝ»

Άνοιες

Οι άνοιες χαρακτηρίζονται από:

- Την παρουσία και προϋούσα επιδείνωση της μνημονικής λειτουργίας
- Την έκπτωση των υπολοίπων γνωστικών λειτουργιών όπως αφασία, απραξία, αγνωσία, ή των εκτελεστικών λειτουργιών
- Σταδιακή επιδείνωση της λειτουργικότητας του ασθενούς μέχρι τελικής βαρύτερης αναπηρίας

DSM-5

Νευρονοητικές διαταραχές (neurocognitive disorders)

- Μείζων νευρονοητική διαταραχή
- Ελάσσων νευρονοητική διαταραχή

Το Προσδόκιμο Επιβίωσης Αυξάνει στην Ελλάδα

1879 : μέσος όρος επιβίωσης 36, 7 έτη

1950: 65 έτη

1986: 77 έτη

Άνω των 65 ετών :

2002:11,7%, 2012: 13,5%, 2022: 21,3%, 2032: 24,6%, 2042:
24,6%, 2052: 28,7%

65+/15-64: από 1/6 το 2002, 1/4 το 2022, 1/2 2052

Το 25% των ηλικιωμένων έχει σοβαρά προβλήματα ψυχικής υγείας

Στοιχεία από τις Η.Π.Α

Έτος > 65 (%) Επιβίωση 50 % (έτη) > 85 ετών (%)

1900	4	55	0,1
1990	12,5		1,2
1991		80	
2030	20		
2050			4.8

Επιδημιολογικά Δεδομένα - Κόστη

Άνοιες:

- Canadian Study of Health and Aging (1994): > 65 ετών, επιπολασμός 8% (5,1% Alzheimer, 1,5 αγγειακή άνοια).
- Η άνοια κάθε 5 χρόνια διπλασιάζει τα ποσοστά της
- 0,7% 60-64, 10,5% 80-84, 21% 85-89, 38% 90-95
- Αποτελεί την πιο δαπανηρή νόσο μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τον καρκίνο. Το 80% του κόστους πηγαίνει στους φροντιστές

Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα

Συμπεριφορικά συμπτώματα:

- Επιθετικότητα-εκνευρισμός
- Περιπλάνηση
- Άρση αναστολών
- Σύνδρομο «ηλιοβασιλέματος»

Ψυχολογικά συμπτώματα:

- Παραληρητικές ιδέες
- Ψευδαισθήσεις
- Κατάθλιψη
- Άγχος

Είδη των παραληρητικών ιδεών

- Διωκτικού περιεχομένου (7–40%)
- Ζηλοτυπικού περιεχομένου (1–26%)
- Αναφοράς (2–18,7%),
- Σωματικές (1,3–3,3%)
- Μεγαλείου (0,4%)
- Παραγνωρίσεις (23-50%)

Ψευδαισθήσεις

- Οι οπτικές και οι ακουστικές ψευδαισθήσεις αποτελούν τον συνηθέστερο τύπο (18–53%) ενώ παρουσιάζονται και οσφρητικές, κοιναισθητικές καθώς και απτικές
- Συχνά συνυπάρχουν οπτικές ψευδαισθήσεις και παραγνωρίσεις λόγω της ύπαρξης οπτικής αγνωσίας και δυσκολίας διάκρισης των ορίων ανάμεσα στο φως και στο σκοτάδι.

Οι διαταραχές της συμπεριφοράς

- Αλλαγές στην προσωπικότητα στα αρχικά στάδια της νόσου είναι ήπιας βαρύτητας και περιλαμβάνουν την απάθεια, την έλλειψη ενδιαφέροντος, την ευερεθιστότητα και την απώλεια των διαπροσωπικών επαφών του ασθενούς
- Οι διαταραχές αυτές είναι συχνές (71%), χειροτερεύουν με τον χρόνο και μπορεί να εμφανισθούν και άλλες διαταραχές από την ψυχοκινητικότητα και τη δραστηριότητα όπως ανησυχία, επιθετικότητα, έλλειψη ελέγχου των παρορμήσεων, περιπλανήσεις, κραυγές και εκρήξεις οργής

Οι διαταραχές της συμπεριφοράς

- Η ανησυχία περιγράφεται σε ποσοστό από 21–63%
- Περιπλάνηση εντός αλλά και εκτός της οικίας από 10–61%
- Διέγερση από 18–65%
- Οι εκδηλώσεις αυτές συμπεριλαμβάνουν συμπτώματα όπως φωνές, κραυγές, ύβρεις, εκρήξεις οργής, σωματικές επιθέσεις κ.ά.

Οι διαταραχές της συμπεριφοράς

- Αλλαγές στις συνήθειες διατροφής (46–74%) με τους ασθενείς να αυξάνουν ή να μειώνουν την ποσότητα της προσλαμβανόμενης τροφής
- Αλλαγές στη σεξουαλική δραστηριότητα: υψηλό ποσοστό (38–94%)
- Μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας, ωστόσο ένα άλλο ποσοστό (14%) παρουσιάζει αύξηση

Πίνακας 1.1 Ταξινόμηση Ανοιών αναλόγως αιτιολογίας¹

Άνοια επί νόσου Alzheimer (NA)

Αγγειακή Άνοια

Μετωποκροταφική Άνοια

Άνοια με σωματίδια Lewy

Άνοια επί νόσου Parkinson

Άνοια επί νόσου Huntington

Νοσήματα που οφείλονται σε Prions – Άνοια επί νόσου των Creutzfeldt – Jacob

Άνοια επί φλοιοβασικής εκφύλισης

Άνοια επί προοδευτικής υπερπηληνικής παράλυσης

Άνοια επί HIV

Άνοια από κρανιοεγκεφαλική κάκωση

Άνοια από άλλες παθολογικές καταστάσεις π.χ. υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης, χωροκατακτητική εξεργασία στον εγκέφαλο, ενδοκράνια ακτινοβολήση, νευροσύφιλη, λοιμώξεις (βακτηριδιακές, μυκητιασικές, ιογενείς), αγγειίτιδες (π.χ. ΣΕΛ), μετά από καρδιακή ανακοπή, κ.α.

Τοξικά, ενδοκρινικά και μεταβολικά αίτια: αλκοόλ, φάρμακα με κατασταλτικές ιδιότητες, αγχολυτικά, υπνωτικά, αντιεπιληπτικά, μόλυβδο, υδράργυρο, μονοξείδιο του άνθρακα, οργανοφωσφορικές ενώσεις, ουσίες με πτητικές ιδιότητες, υποθυρεοειδισμός, υπερασβεστιαμία, έλλειψη Β12 και φυλλικού οξέος, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, κληρονομικές μεταβολικές παθήσεις (π.χ. νόσος Wilson, λευκοδυστροφίες), κ.α.)

Μικτή άνοια

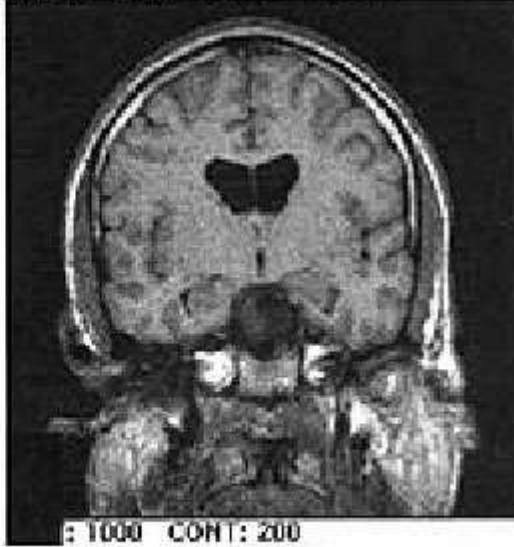
Ψευδοάνοια

MULTI SIZE SAVE HELP



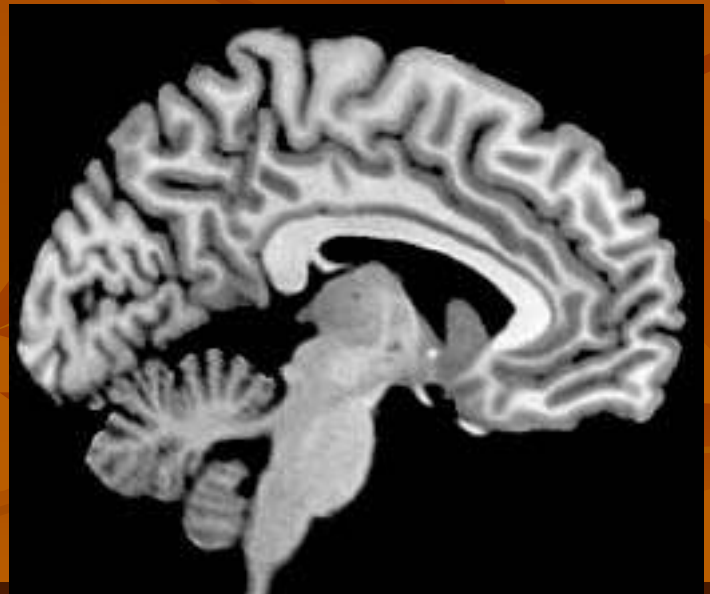
Brain with A.D

MULTI SIZE SAVE HELP



Normally Aged Brain

v. Alzheimer



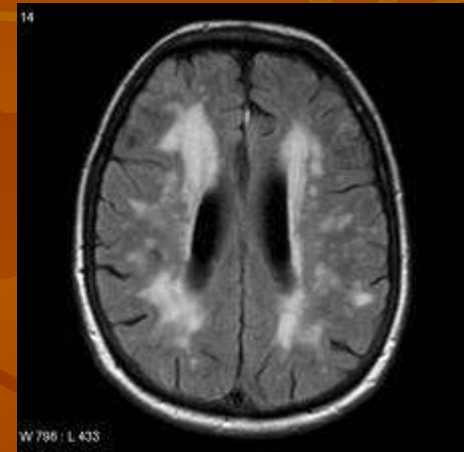
Κλινική Εικόνα ν. Alzheimer

- Μείωση ενδιαφέροντος, ευερεθιστότητα, απόσυρση, απάθεια
- Μεταβολή προσωπικότητας
- Έκπτωση μνήμης (έλλειψη εναισθησίας) , βραχύχρονη ⇒ μακρόχρονη
- Έκπτωση αφηρημένης σκέψης, κρίσης
- Αφασία
- Απραξία
- Αγνωσία
- Κατασκευαστική δυσχέρεια
- Κατάθλιψη
- Ψυχωσικά συμπτώματα
- Διαταραχές συμπεριφοράς

Κλινική Εικόνα Αγγειακής Άνοιας

- Οφείλεται σε έμφρακτα (μεγάλα, κυστικά, κενοτοπιώδη), νόσο των αγγείων
- Προοδευτική επιδείνωση των επιτελικών λειτουργιών
- Εστιακή νευρολογική συμπτωματολογία
- Εξελίσσεται κατά «ώσεις»
- «Κατά τόπους» ελλείμματα των γνωστικών λειτουργιών

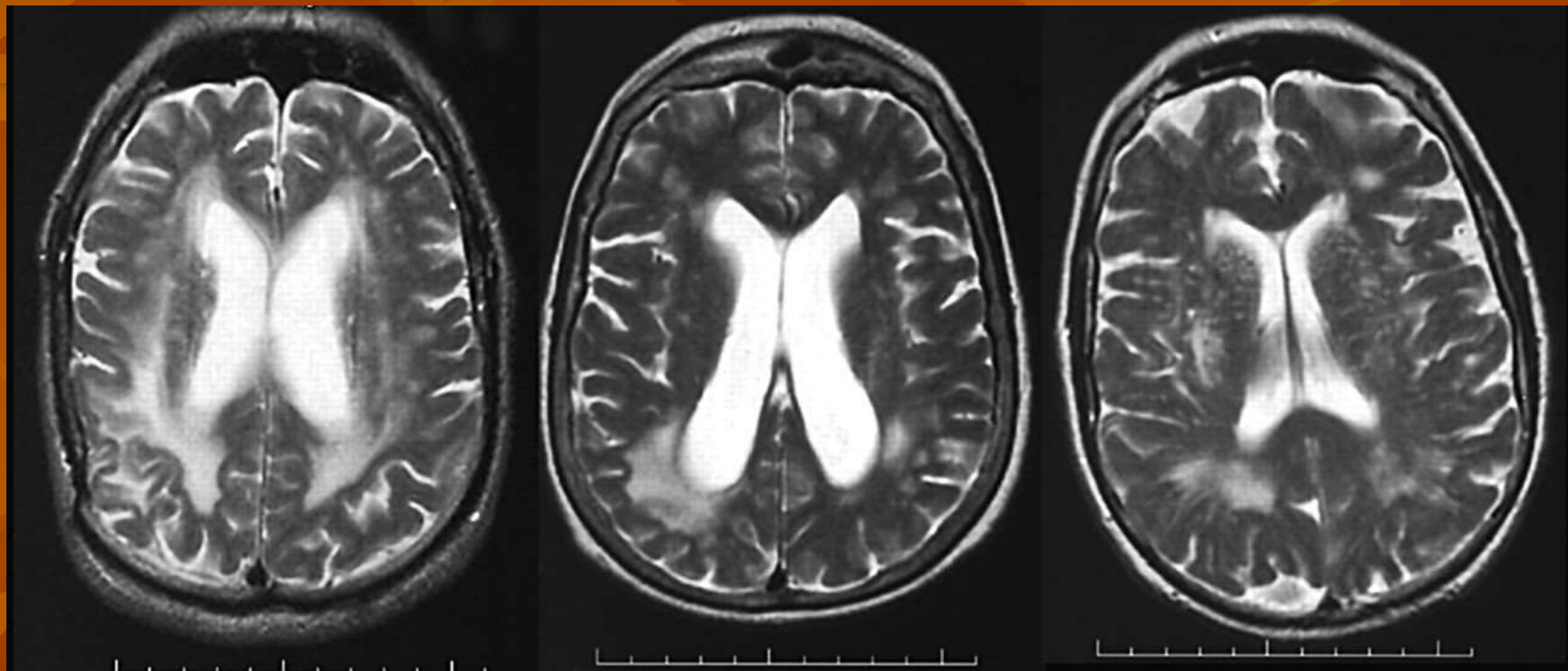
Αγγειακή Άνοια



VAD: MRI Required for Clinical Diagnosis



Αγγειακή Άνοια



Sensation 4
Ex: 1
Plain 4.0 H40s
Se: 2/3
Im: 30/38
Ax: 1910.3 (COI)

As NAVAL HOSPITAL OF ATHENS
██
1948 Sep 09 Mr 46198 MK
Acc:
2015 Sep 09
Acq Tm: 02:04:37.573523

512 x 512
H40s

R

L

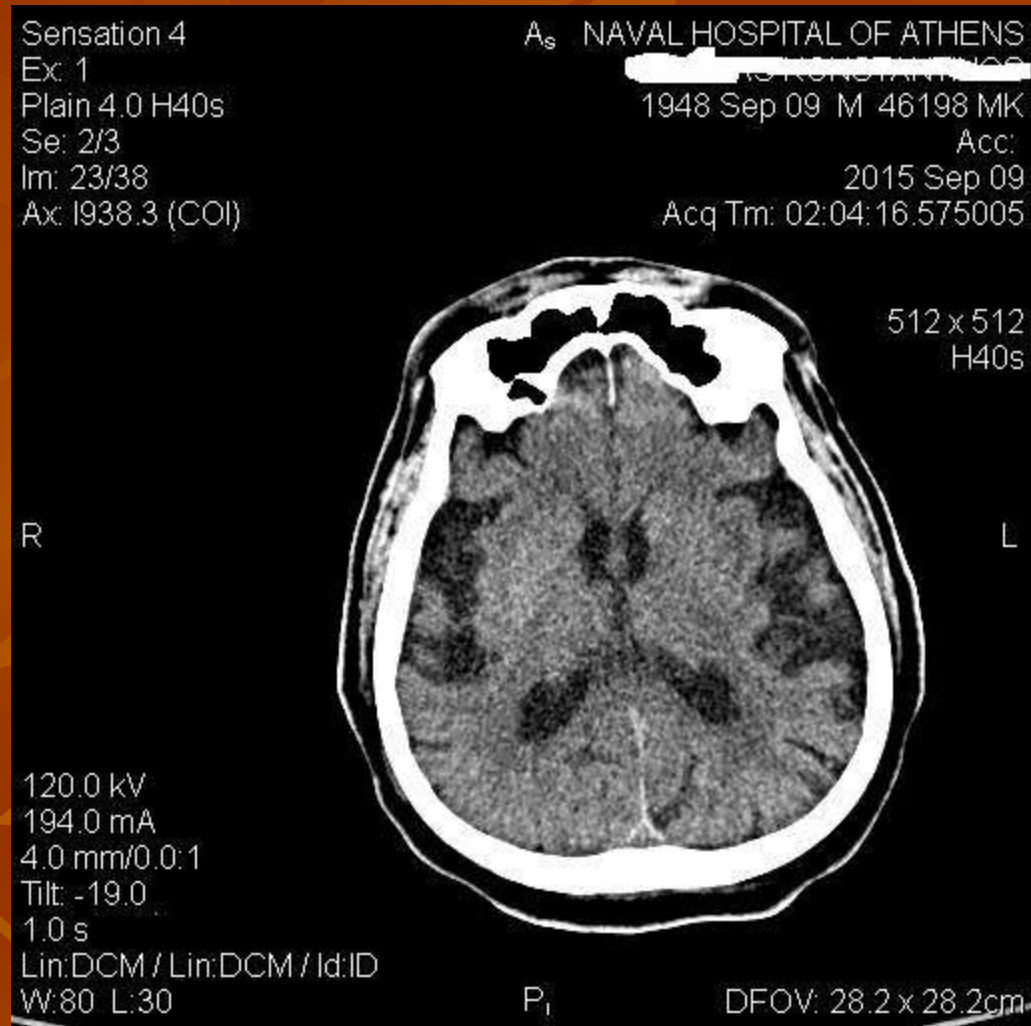


120.0 kV
194.0 mA
4.0 mm/0.0:1
Tilt: -19.0
1.0 s
Lin:DCM / Lin:DCM / Id:ID
W:80 L:30

P₁

DFOV: 28.2 x 28.2cm

Ασθενής 67 ετών, ιστορικό αλκοολισμού, όχι ανοϊκός



Κλινική Εικόνα Άνοιας με Σωματία Levy

- 20% των ανοιών
- Συνυπάρχει με εξωπυραμιδική συμπτωματολογία (εμφανίζεται νωρίς)
- Πτώσεις
- Αυξομειώσεις του επιπέδου των γνωστικών λειτουργιών, της ενημερότητας
- Οπτικές ψευδαισθήσεις
- Παραληρητικές ιδέες
- Μεγάλη ευαισθησία στη χορήγηση νευροληπτικών

Κλινική Εικόνα Μετωποκροταφικών Ανοιών

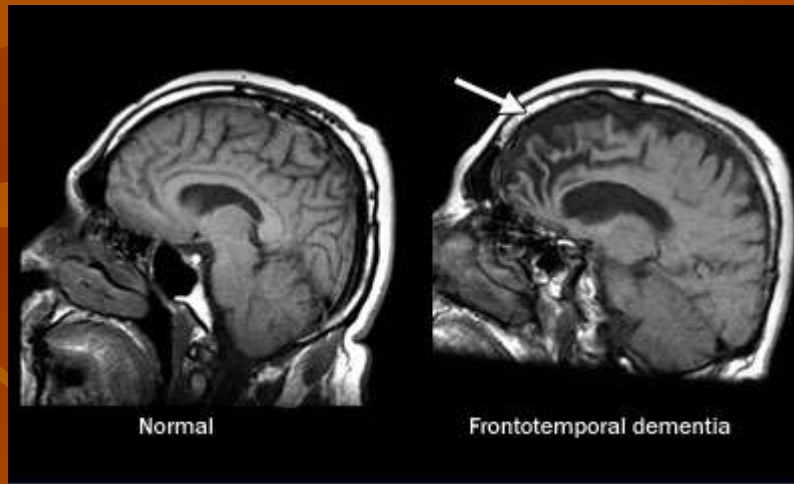
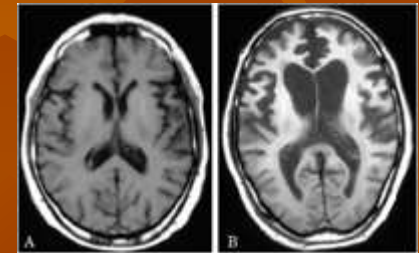
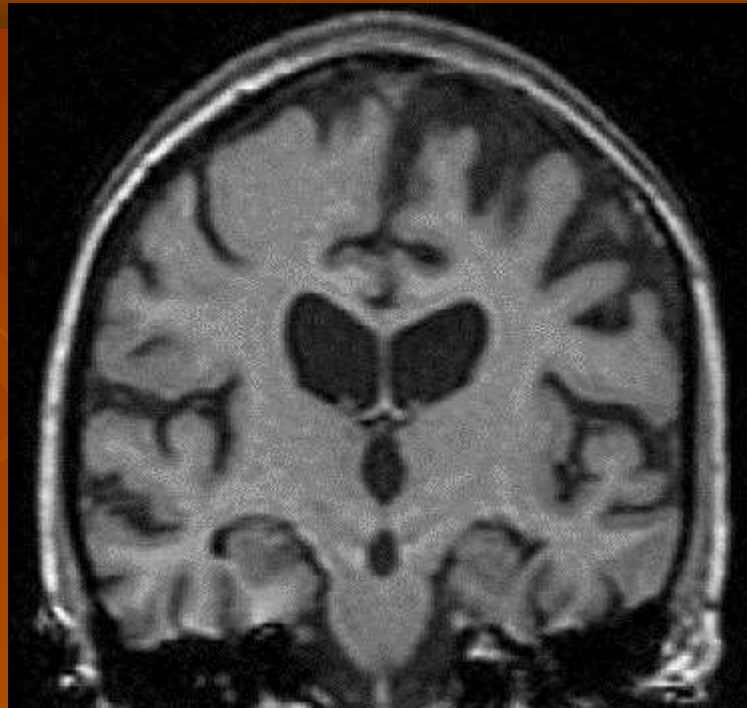
- 1-10% των ανοιών
- Ύπουλη έναρξη
- Συναισθηματική άμβλυνση
- Παραμέληση ατομικής υγιεινής
- Διαιτητικές συνήθειες
- Λογοπενία
- Στερεοτυπίες λόγου
- Βωβότητα
- CT-MRI Μετωπιαία και πρόσθια κροταφική ατροφία

Κλινική Εικόνα Μετωποκροταφικών Ανοιών

- Έλλειψη ελέγχου παρορμήσεων (90%),
- Παραβιάσεις των κοινωνικών κανόνων που προσομοιάζουν με αντικοινωνικές συμπεριφορές (50%) όπως κλοπές, λεκτικές και σωματικές επιθέσεις,
- Ατυχήματα λόγω βίαιης συμπεριφοράς στην οδήγηση,
- Απρόσφορη σεξουαλική συμπεριφορά,
- Εγκληματικές πράξεις,
- Αλλαγές στην διατροφική συμπεριφορά (80%) με τους ασθενείς να καταναλώνουν πολλά γλυκά, να τρώνε συνέχεια το ίδιο φαγητό, να τρώνε συνεχώς και τα πάντα, να κάνουν κατάχρηση αλκοόλ, να τοποθετούν στο στόμα τους ουσίες που δεν είναι τροφές κ.ά.
- Επίσης, συχνά αναπτύσσονται στερεοτυπικά επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές (38%) όπως συλλογή αντικειμένων,

Είδη Μετωποκροταφικών Ανοιών

- Μετωπιαίος τύπος
- Προσωπο-αγνωσία
- Προοδευτική μη ευφράδης αφασία
- Εννοιολογική (σημασιολογική) άνοια



Η Επιβάρυνση των Φροντιστών

- Η διαταραγμένη επικοινωνία με τον άρρωστο που εκδηλώνεται με απάθεια, απόσυρση, επιθετικότητα, διαταραγμένη συμπεριφορά, στερεοτυπικές ερωτήσεις, κ.ά. συντελούν στην ψυχολογική καταπόνηση του φροντιστή
- Οι τελευταίοι αφιερώνουν όλο και περισσότερο χρόνο στον άρρωστο, περιορίζουν τις εξόδους τους και τις κοινωνικές επαφές τους, ταυτόχρονα όμως νοιώθουν όλο και περισσότερο ότι ο άνθρωπος τους είναι μεν σωματικά παρών, ψυχικά όμως είναι απών. Αυτή η ιδιότυπη απώλεια μπορεί να οδηγήσει τον φροντιστή σε καταθλιπτική συμπτωματολογία

Το Νευροβιολογικό Υπόστρωμα

- Εξωκυττάρια εναπόθεση Αβ42 αμυλοειδούς
- (παθολογική τμήση της APP από τις α, β, γ σεκρετάσες και δημιουργία αδιάλυτου Αβ42)
- Ενδοκυττάρια συσσώρευση υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης τ που αποσταθεροποιεί το σύστημα των μικροσωλινίσκων

Το Νευροβιολογικό Υπόστρωμα

- Κατάρρευση του χολινεργικού (από τον διενδορρινικό φλοιό, στον νεοφλοιό)
- Η εκφύλιση χολινεργικών και γλουταμινεργικών νευρώνων δεν διαταράσσει μόνο κυκλώματα-κλειδιά για την μνήμη, μάθηση, προσοχή, συγκέντρωση αλλά η μείωση της Ach και του Glu οδηγεί σε υπερφωσφορυλίωση της τ και υπερπαραγωγή A β 42 κυρίως στα γλουταμινεργικά κέντρα του φλοιού με αποτέλεσμα φαύλο κύκλο καταστροφής

Processing of APP

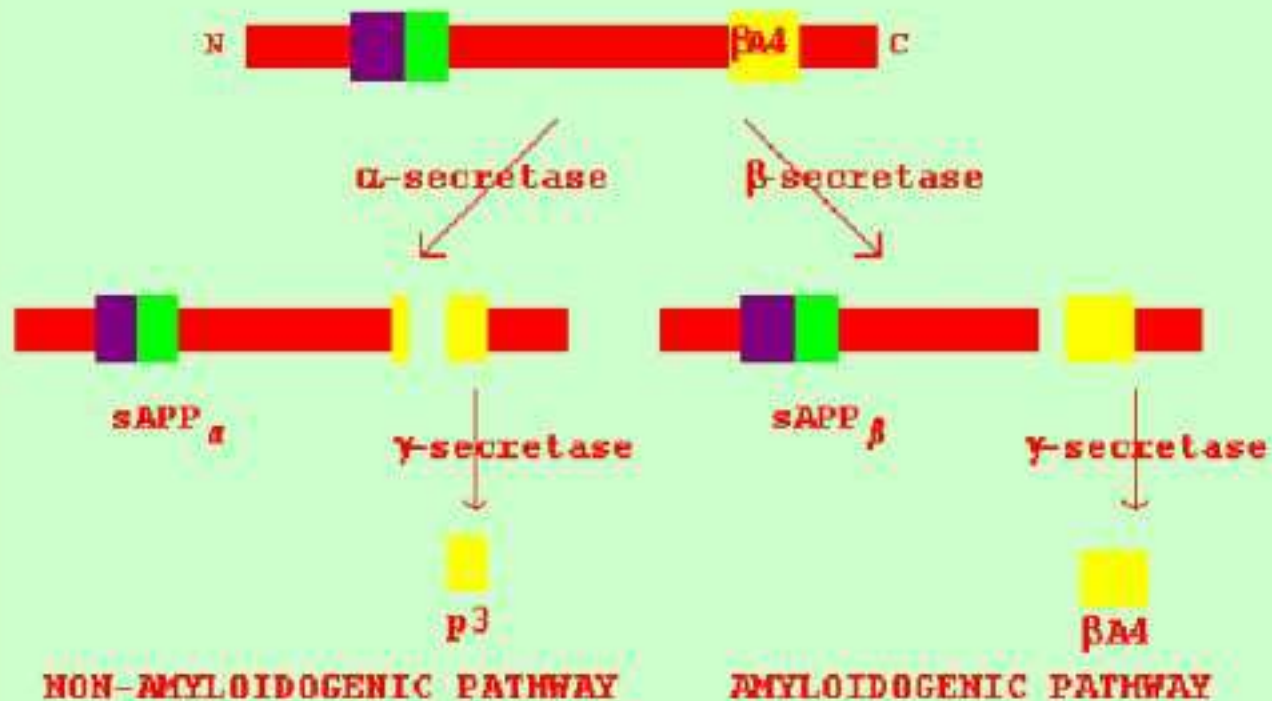
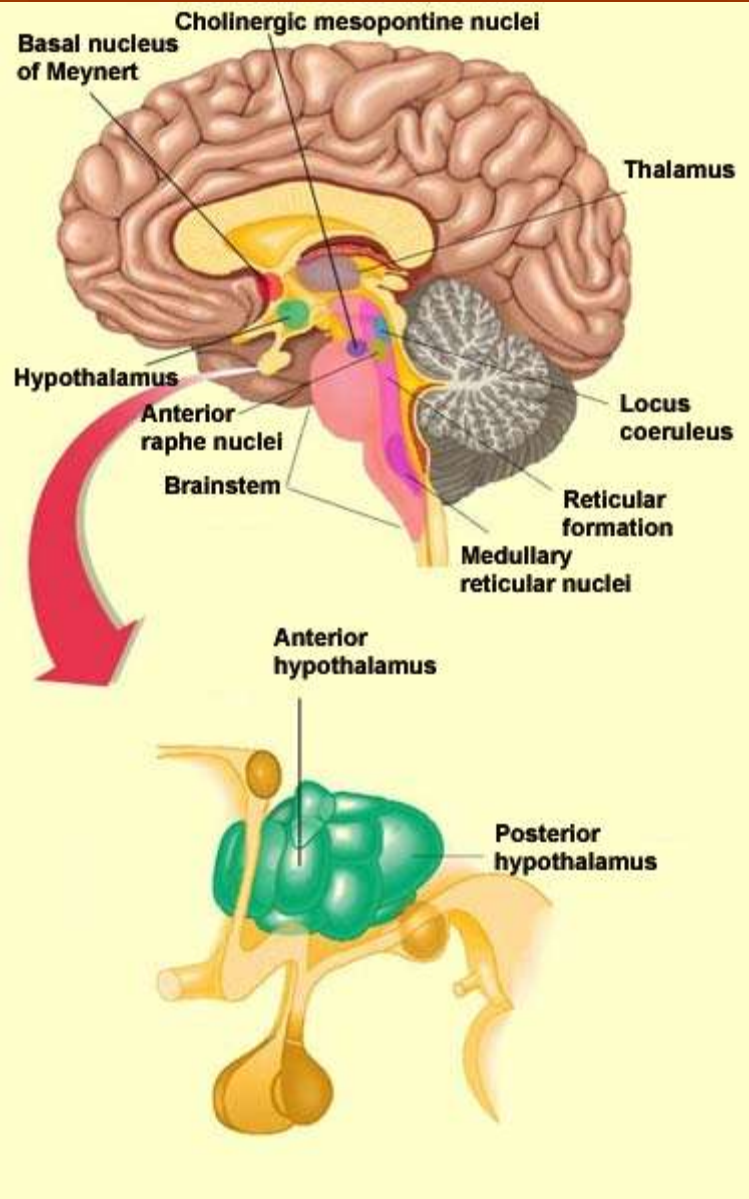


Figure 2. Processing of the Amyloid Precursor Protein by α -, β - & γ - secretases.



Βιολογικοί Δείκτες

- Λόγος t /ΑΒ42, ευαισθησία 0.96
- Μετάλλαξη στο γονίδιο της APP (21) (υψηλή προγνωστική αξία)
- Προσελίνης 1 (υψηλή προγνωστική αξία)
- ε2,ε3,ε4 γονίδιο της APOE

Τα Νευροδιαβιβαστικά Συστήματα

- Χολινεργικό
- Σεροτονινεργικό
- Νοραδρενεργικό
- Ντοπανινεργικό

Η Άνοια στο Γενικό Νοσοκομείο

- Για τους ασθενείς με άνοια η νοσηλεία είναι ένα στρεσογόνο γεγονός (σύγχυση, διεγέρσεις, αϋπνία)
- Συχνή η ανάπτυξη ντελίριου
- Η χορήγηση βενζοδιαζεπινών ή καθήλωσης επιδεινώνει την εικόνα
- Όμως η νοσηλεία είναι και μια ευκαιρία για τη διάγνωση της

Πρόληψη

- Βιταμίνη E (400UI)
- Βιταμίνη C (500mg)
- Άσκηση
- Αποφυγή αγγειακών παραγόντων κινδύνου

Θεραπεία

Χορήγηση:

- Χολινεργικά φάρμακα
- NMDA αναστολείς
- Αντικαταθλιπτικά
- Σταθεροποιητικά
- Αντιψυχωσικά

Οι Αναστολείς της Ακετυλχολινεστεράσης

- Δονεπεζίλη
- Ριβαστιγμίνη (αναστέλει και βουτυρυλχολινεστεράση)
- Γκαλανταμίνη (αλλοστερικός αγωνιστής του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης)

Οι Αναστολείς της Ακετυλχολινεστεράσης

Μέτρια αποτελεσματικότητα στα νοητικά
συμπτώματα

Ωφέλεια από 1 έως δύο χρόνια

FDA (2006) δονεπεζίλη

Αμφίβολο αν τροποποιούν τη νόσο

Αμφίβολο αν θα πρέπει να διακόπτονται

Η Μεμαντίνη

Ανταγωνιστής του NMDA

Ένδειξη στη μέτρια ή βαριά άνοια

Βελτίωση στις νοητικές, συμπεριφορικές
διαταραχές και γενικά συμπτώματα

Μελετήθηκε για 6 μήνες

Αμφίβολη η ωφέλεια από την προσθήκη
μεμαντίνης στα χολινεργικά φάρμακα

Ginkgo Biloba

Πιθανή ωφέλεια στην ήπια νοητική διαταραχή ή
και στην άνοια

Επιβραδύνει τη νοητική και συμπεριφορική
έκπτωση και τη μείωση λειτουργικότητας

Κατηγορία Φαρμάκων	Συμπτώματα-Στόχοι
Αντιψυχωσικά	
Ατυπα αντιψυχωσικά	Ψυχωσική συμπτωματολογία, επιθετικότητα, ανησυχία, δ/χές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης
Τυπικά αντιψυχωσικά	Ψυχωσική συμπτωματολογία, επιθετικότητα, ανησυχία, δ/χές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης
Αντικαταθλιπτικά	
Τριαζολόνη	Δ/χές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης, ανησυχία, επιθετικότητα, άγχος, καταθλιπτική συμπτωματολογία
Επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης	Καταθλιπτική συμπτωματολογία, ανησυχία, εκνευρισμός, ψυχωσική συμπτωματολογία
Άλλα αντικαταθλιπτικά (π.χ. μιρταζαπίνη, βουπροπιόνη)	Καταθλιπτική συμπτωματολογία
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	Καταθλιπτική συμπτωματολογία
Φάρμακα ενισχυτικά της νοητικής ικανότητας (cognitive enhancers)	
Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης	Νοητικές δ/χές, απάθεια, παθολογική κινητική συμπεριφορά, άγχος, καταθλιπτική συμπτωματολογία, ψυχωσική συμπτωματολογία
Μεμαντίνη	Νοητικές δ/χές, επιθετικότητα, ανησυχία, εκνευρισμός, ψυχωσική συμπτωματολογία
Άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα	
Αντιεπιληπτικά	Επιθετικότητα, ανησυχία, μανιακόμορφη συμπτωματολογία, δ/χές ύπνου
Βενζοδιαζεπίνες	Άγχος, ανησυχία, δ/χές ύπνου

Τα Αντιψυχωσικά στην Άνοια

- Αποτελεσματικά για τα ψυχωσικά συμπτώματα
- Αμφίβολη αποτελεσματικότητα στις διαταραχές συμπεριφοράς
- Προσοχή: χαμηλές δόσεις

Τα Αντιψυχωσικά στην Άνοια

Παρενέργειες

FDA (2003):κίνδυνος ΑΕΕ 1,6 / 1 με εικονικό φάρμακο για ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη

Πιθανοί μηχανισμοί:

- ορθοστατική υπόταση (παροδική, μόνιμη),
- αρρυθμίες- ταχυκαρδία,
- καταστολή (αφυδάτωση),
- Εξωπυραμιδικά (φλεβική στάση)
- υπερπρολακτιναιμία (συσσώρευση αιμοπεταλίων)

Αντιψυχωσικά στην Άνοια

Παρενέργειες

Μεθοδολογικοί περιορισμοί:

- Ηλικία 80+
- Αγγειακή και μεικτή άνοια
- Πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου (διαβήτης, ιστορικό ΑΕΕ, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία)
- Δεν ήταν επικεντρωμένες μελέτες στα εγκεφαλικά επεισόδια
- Δεν μπορεί να αποδοθεί αιτιακή σχέση

Αντιψυχωσικά-Παρενέργειες

Κλασσικά = Άτυπα ως προς τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου

- 6.964 με ρισπεριδόνη, 3.421 με ολανζαπίνη, 1.015 με κλασσικά
- 17.845 ασθενείς με άνοια με κλασσικό νευροληπτικό / 14.865 με άτυπο (ριςπεριδόνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη)
- Μεθοδολογικοί περιορισμοί: Αναδρομικές

Αντιψυχωσικά Παρενέργειες

Μετά το 2003 παρατηρήθηκε μεγάλη πτώση στην χορήγηση αντιψυχωσικών στους ηλικιωμένους, ωστόσο, από το 2008 η κατανάλωση σταθερά ανεβαίνει

Singh and Nayak 2016

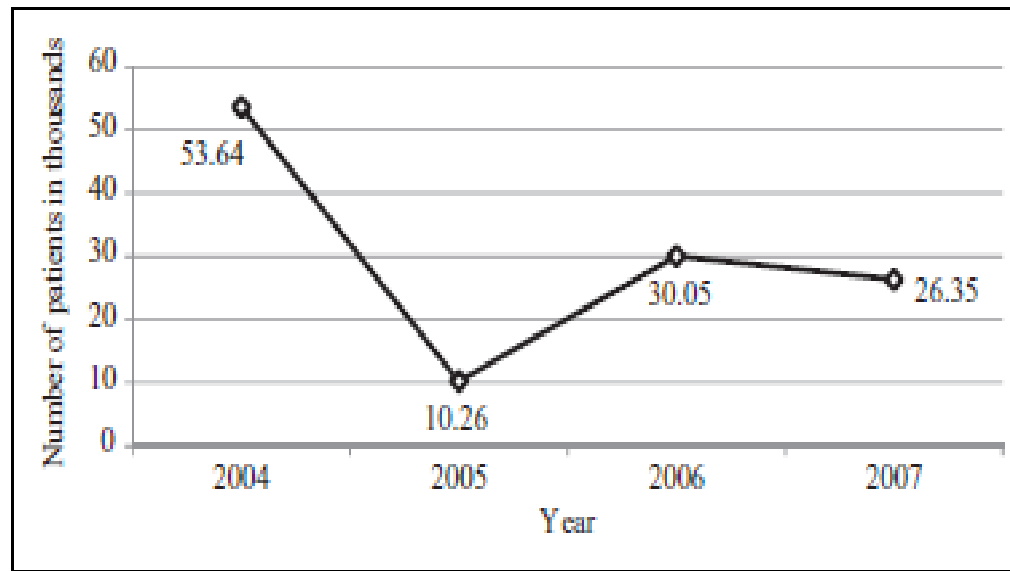


Figure 1. Number of respondents being prescribed atypical antipsychotics associated with dementia—stratified by each year.

Αποτελεσματικότητα- Ανεπιθύμητες Ενέργειες

?

- 332 ασθενείς έλαβαν αριπιπραζόλη, κουετιαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη
- 51.2% διέκοψαν λόγω παρενεργειών
- 26% >> έλλειψης αποτελεσματικότητας

Jeste, D, Maglione J. 2013. Atypical Antipsychotics for Older Adults: Are They Safe and Effective As We Once Thought? *J Comp Eff Res*. 2013; 2(4): 355–358

Τα Αντιψυχωσικά στην Άνοια Παρενέργειες

Οι παρενέργειες (καρδιαγγειακά συμβάματα, πτώσεις κτλ) παρατηρούνται κυρίως εντός του πρώτου μηνός χορήγησης

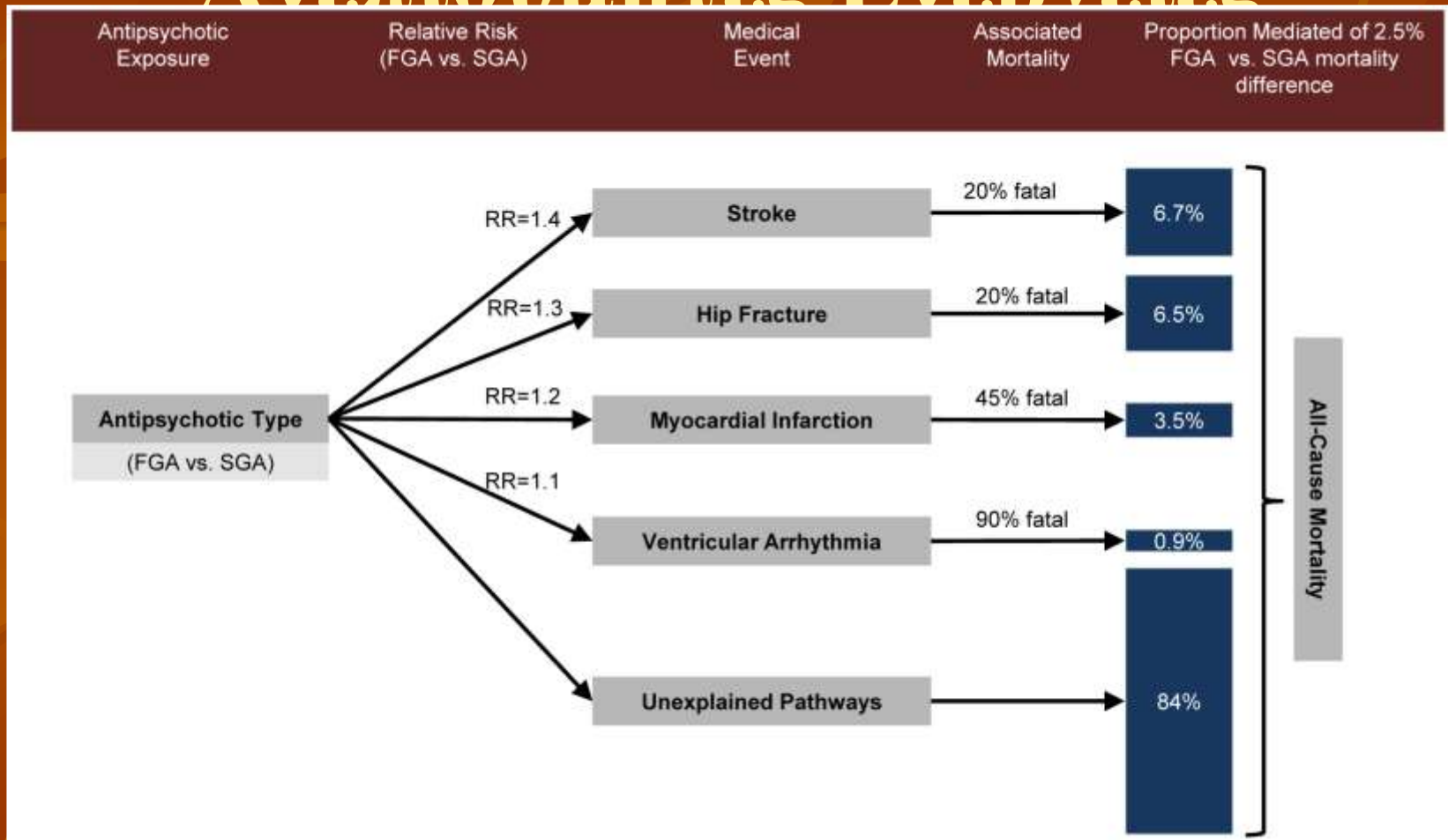
Αποτελεσματικότητα- Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Σε μετα-ανάλυση 20 εργασιών που συνέκριναν FGA με SGA ως προς την θνησιμότητα και τους επιμέρους λόγους που την προκαλούν βρήκε:

Θνησιμότητα (1-6 μηνών) $FGA > SGA$

για μέσες δόσεις και μικρή διαφορά για μικρότερες δόσεις

Αποτελεσματικότητα- Ανεπιθύμητες Ενέργειες



Τα Αντιψυχωσικά στην Άνοια Παρενέργειες

Τα αντιψυχωσικά σκευάσματα δεν θα πρέπει να χορηγούνται ως φάρμακα ρουτίνας σε όλους τους ασθενείς με άνοια που εμφανίζουν ψυχωσική συμπτωματολογία ή διαταραχές της συμπεριφοράς.

Θα πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια αντιμετώπισής τους με άλλες μη φαρμακευτικές μεθόδους και τα αντιψυχωσικά να χρησιμοποιούνται μόνο εφόσον αυτές έχουν αποτύχει και ο ασθενής επιφέρει μεγάλη δυσανεξία στο περιβάλλον

Αντιψυχωσικά

Όχι συνδυασμός:

Κλοζαπίνης-βενζοδιαζεπινών (καταστολή αναπνευστικού κέντρου-αρρυθμίες)

Ζιπρασιδόνης- «φ» που επιμηκύνουν το QT (κινιδίνη, αντιβιοτικά-μοξιφλοξασίνη, κοιλιακή αρρυθμία)

Προσοχή στις ηλεκτρολυτικές διαταραχές