Ανοιες: Διάγνωση και Διαχείρηση

ΝΙΚΟΣ ΣΚΑΡΜΕΑΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Αιγινήτειο Νοσοκομείο

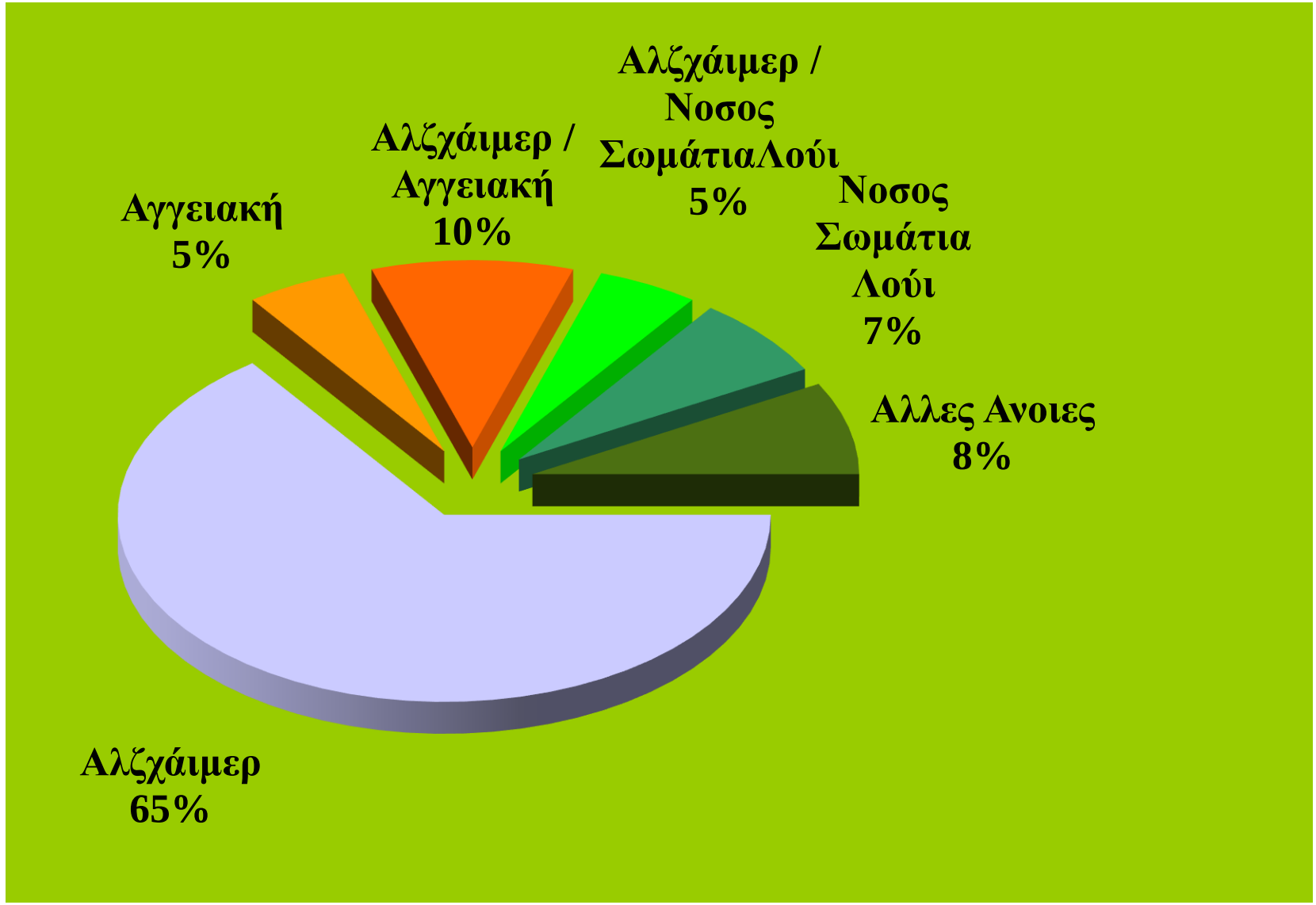
« Σύγχρονες προσεγγίσεις για τη διάγνωση και θεραπεία ασθενειών στην Πρωτοβάθμια Υγειονομική Περίθαλψη – WHBA »

Νέο Οίτυλο, Μάιος 2018

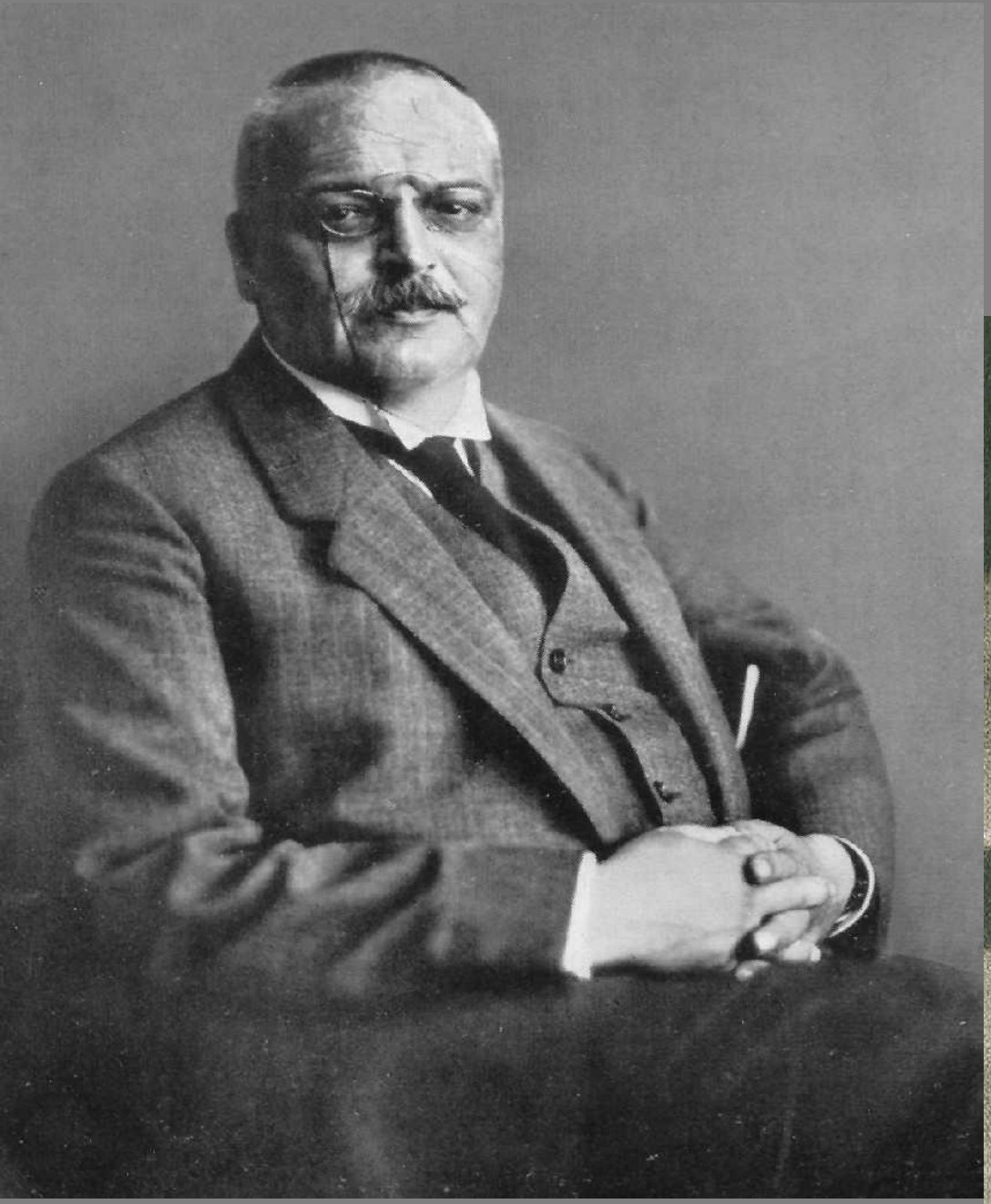
Συγκρούσεις Συμφερόντων: Καμία

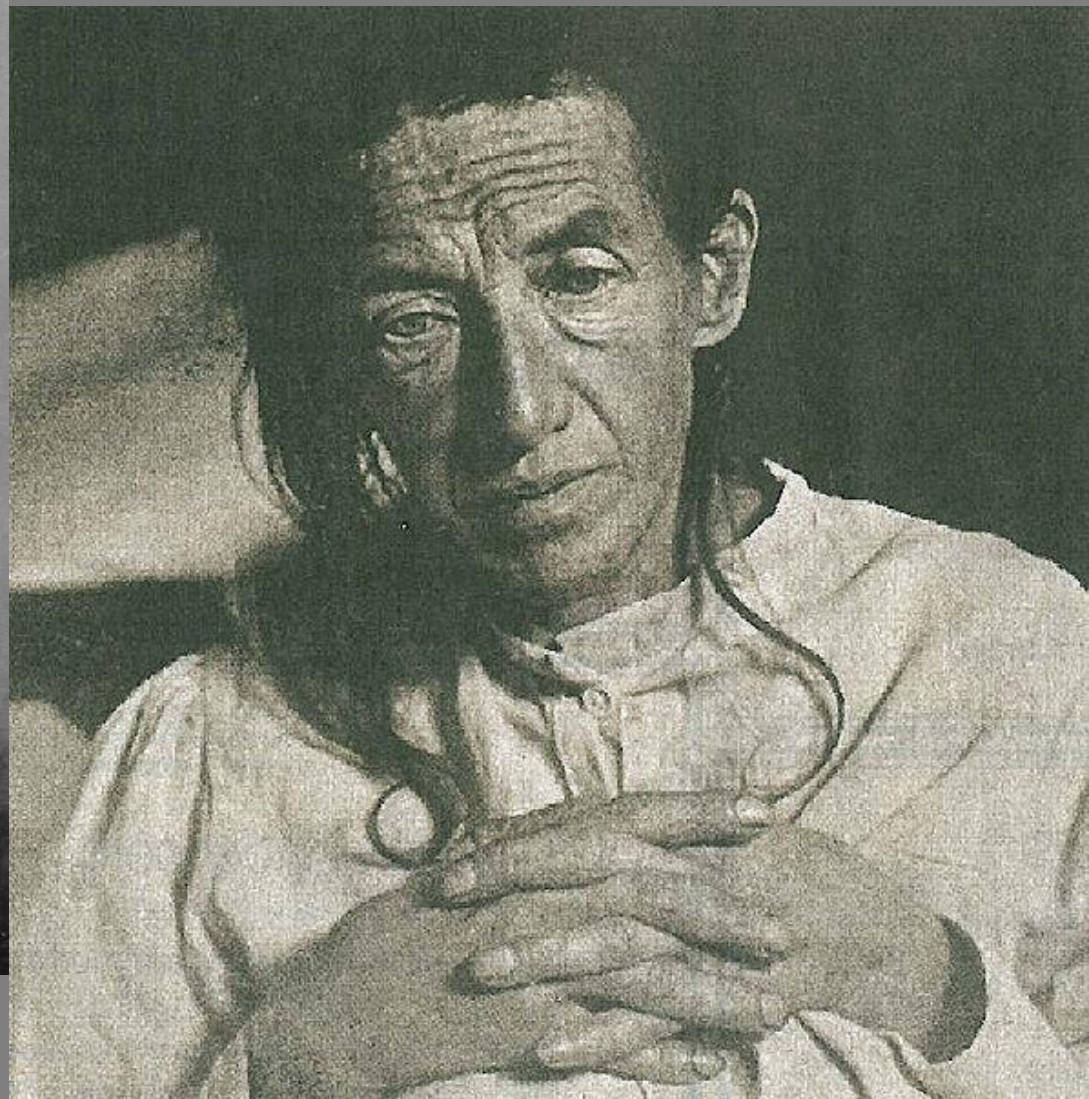
Ανοια (κριτήρια DSM-IV)

- στερητικό Α + νους: απώλεια νοητικών ικανοτήτων
  - **Μνήμη**
  - **Λόγος**
  - **Αφηρημένη σκέψη**
  - **Αντίληψη**
  - **Κρίση**
  - **Αλλαγής προσωπικότητας**
- Διαταραχή κοινωνικής ή επαγγελματικής λειτουργικότητας. (από πρότερο επίπεδο)



Small GW, et al JAMA 1997
Morris JC. Clin Geriatri Med 1994



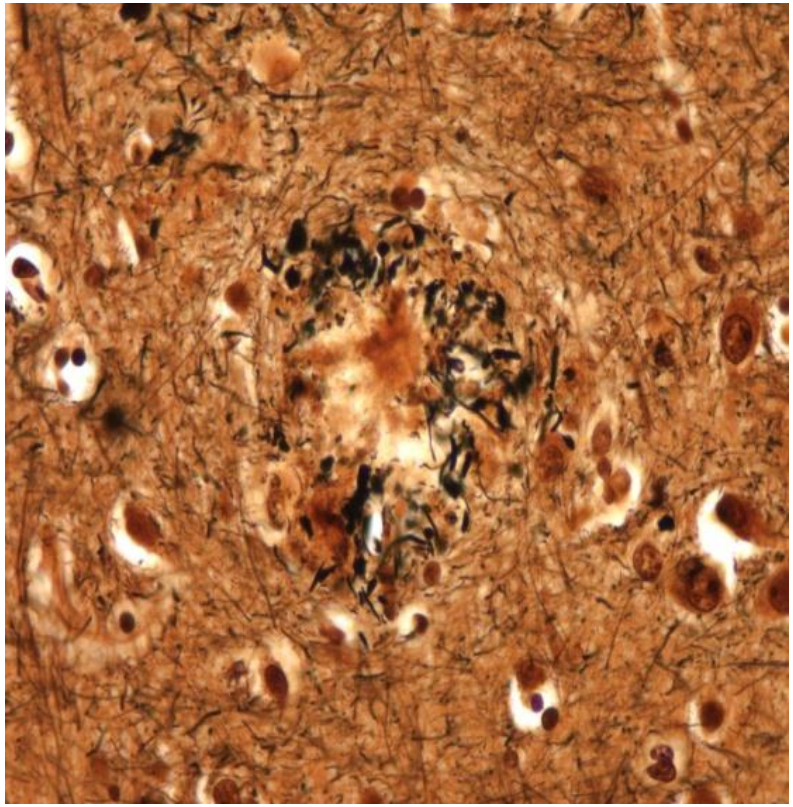


NINCDS/ADRDA Κριτήρια για ΝΑ

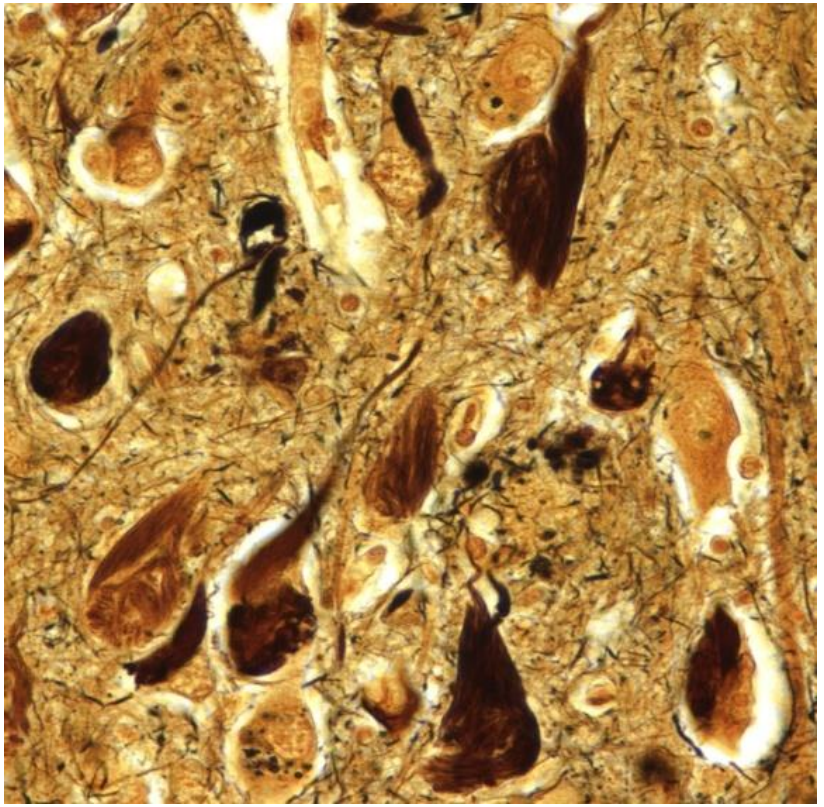
- **Βεβαιωμένη – Οριστική ΝΑ**
- **Πιθανή ΝΑ**
- **Ενδεχόμενη ΝΑ**

Βεβαιωμένη – Οριστική ΝΑ

Πλάκες β – αμυλοειδούς
Γεροντικές πλάκες



Νευροινιδιακά συμπλέγματα
(προτείνη τ)



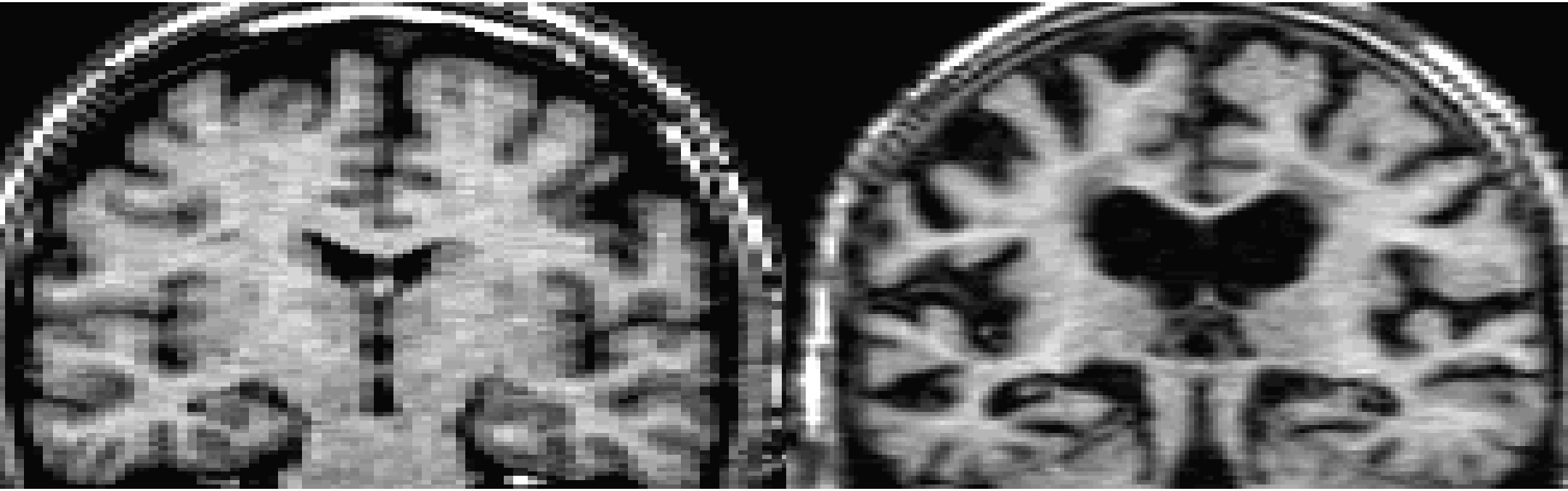
Νόσος Alzheimer – Κλινική Εικόνα

- Νοητικά συμπτώματα
  - Μνήμη: πρόσφατη
  - Οπτικοχωρικές ικανότητες: προσανατολισμός
  - Λόγος
    - Αντίληψη – Κατανόηση
    - Εκφραση
  - Μαθηματικές ικανότητες: λογαριασμοί, ρέστα κλπ
- Συμπεριφορικές Διαταραχές
  - Υπνος – Ορεξη
  - Κατάθλιψη – Ιδίως απάθεια, λιγότερο μελαγχολία
  - Επιθετικότητα
  - Παραληρήματα – ιδίως παρανοϊκά
  - Ψευδαισθήσεις – ιδίως οπτικές [Ψυχιατρικές παθήσεις ακουστικές]

Νόσος Αλζχάιμερ - Διάγνωση

- Ιστορικό
- Νευροψυχολογικά τέστ
  - Σε ποιους;
    - Αρχικά στάδια
    - Υψηλού νοητικού-μορφωτικού επιπέδου
- Εξετάσεις αίματος
  - Θυροειδής, B12, Φυλικό οξύ, λοιμώξεις [VDRL]
- Αξονική – Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου
  - Αποκλεισμός (όχι επιβεβαίωση)

Μαγνητική Τομογραφία



Φυσιολογικός

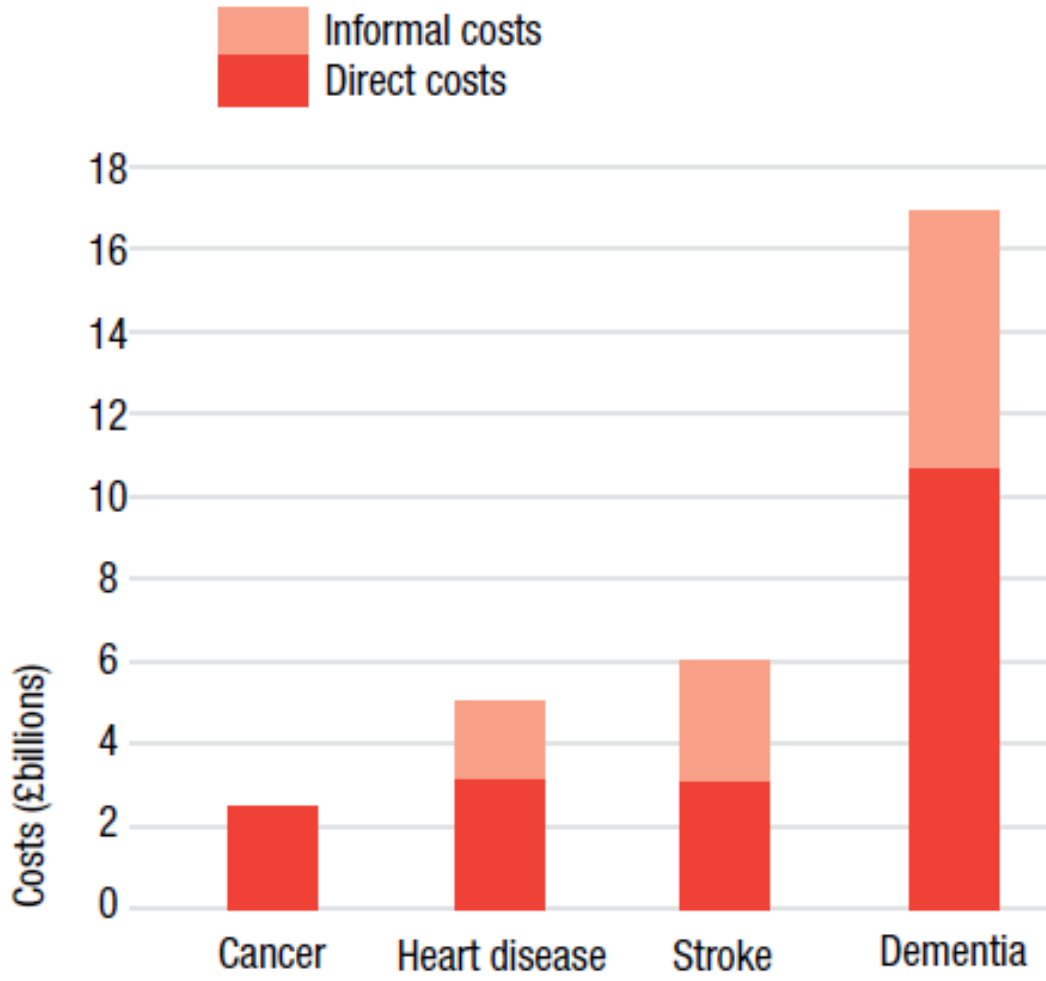
Νόσος Αλζχάιμερ

Νόσος Αλζχάιμερ – Πρόγνωση

- Προσδοκόμενη επιβίωση
  - 9 έτη [4-20]
- Στάδια Νόσου
  - Αρχικό [3]
  - Μέσο [3]
  - Προχωρημένο [3]
- Αιτίες θανάτου
  - Λοιμώξεις
  - Καρδιαγγειακές νόσοι

Figure 2.7

The comparative societal costs of cancer, ischaemic heart disease, stroke and dementia in the United Kingdom



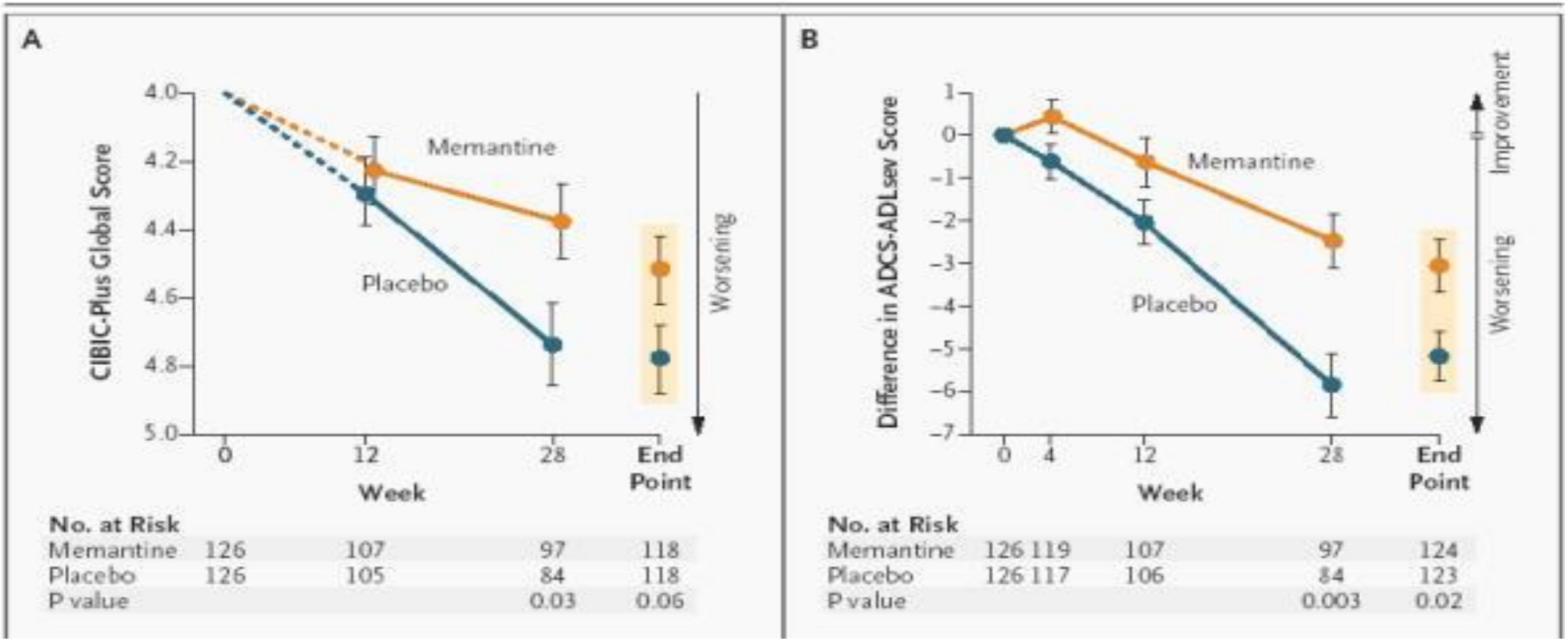
Παράγοντες Κινδύνου - Προστασίας

- **Ηλικία**
- **Φύλο**
- **Γενετικοί παράγοντες**
  - Αμιγώς Κληρονομική μορφή - Επικρατής (2%)
  - Σποραδική (98%)

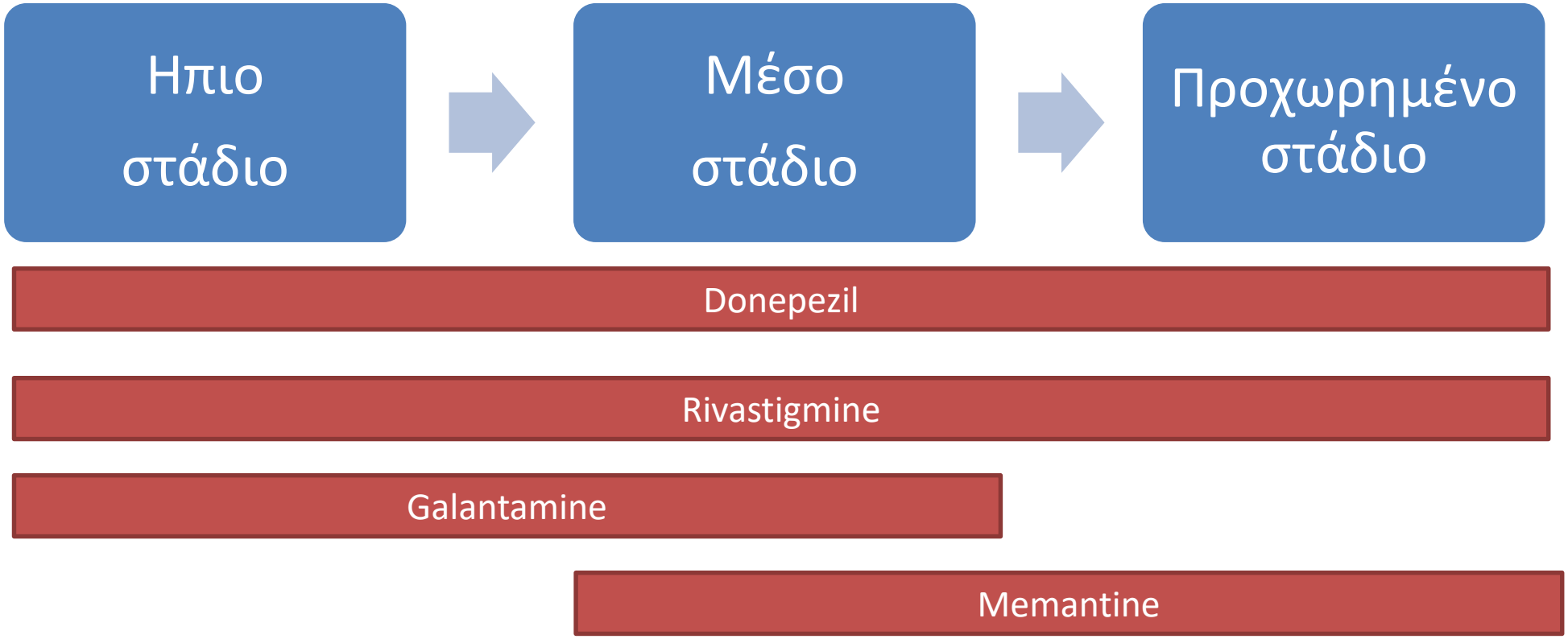
- **Καρδιαγγειακοί**
  - **Υπερταση,**
  - **Δυσλιπιδαιμία,**
  - **Διαβήτης**
- **Φάρμακα**
  - **αντιφλεγμονώδη,**
  - **αντιυπερτασικά,**
  - **στατινες**
- **Οιστρογόνα**
- **Κατάθλιψη**
- **Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις**
- **Κάπνισμα**
- **Νοητικό απόθεμα**
  - **Εκπαίδευση**
  - **Επαγγελμα,**
  - **Δραστηριότητες**
    - **(πνευματικές, κοινωνικές, φυσικές)**
- **Δίαιτα - Διατροφή**

Νόσος Αλζχάιμερ – Θεραπεία Νοητικής Εκπτωσης

- **Αναστολείς χολινεστεράσης**
  - Δονεπεζίλη (Aricept – 1996)
  - Ριβαστιγμίνη (Exelon – 2000)
    - Per Os / Patch
  - Γαλανταμίνη (Reminyl – 2001)
- **Αναστολείς του υποδοχέα NMDA (μείωση του γλουταμικού οξέως)**
  - Μεμαντίνη (Ebixa – 2003)


A
CIBIC-Plus Global Score
4.0
4.2
4.4
4.6
4.8
5.0
Memantine
Placebo
Worsening
0
12
28
End Point
Week
No. at Risk
Memantine 126 107 97 118
Placebo 126 105 84 118
P value 0.03 0.06
B
Difference in ADCS-ADLsev Score
1
0
−1
−2
−3
−4
−5
−6
−7
Memantine
Placebo
Improvement
Worsening
0
4
12
28
End Point
Week
No. at Risk
Memantine 126 119 107 97 124
Placebo 126 117 106 84 123
P value 0.003 0.02

Ενδείξεις για νόσο Αλτσχάιμερ [ΗΠΑ]



Παρενέργειες – Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δραστική Ουσία	Δόση Ημερησίως	Συχνές παρενέργειες
Donepezil	1 φορά	Ναυτία, Εμετος, Διάρροια Κράμπες Εντονα ονειρα
Rivastigmine	2 φορές ή 1 φορά διαδερμικά	Ναυτία, Εμετος, Διάρροια Απώλεια βάρους
Galantamine	1 φορά ή 2 φορές	Ναυτία, Εμετος, Διάρροια Απώλεια βάρους

Σύνοψη Ανεπιθυμήτων ενεργειών

- Διαδερμικά
  - Δερματικό εξάνθημα 1-3%
- Per Os
  - Γαστρεντερικές [ναυτία, εμετοί, διάρροιες, απώλεια βάρους]
    - Χορήγηση με γεμάτο στομάχι ή διαδερμική μορφή
  - Δονεπεζίλη επιπλέον
    - Κράμπες
    - Εντονα όνειρα - εφιάλτες

Νόσος Αλζχάιμερ – Θεραπεία διαταραχών συμπεριφοράς

- Κατάθλιψη
  - Αντικαταθλιπτικά
    - SSRIs
- Ευερεθιστότητα - Επιθετικότητα
  - Ατυπα Νευροληπτικά
    - Quetiapine, Olanzapine, Risperidone, Aripiprazole, Ziprasidone
- Παραληρήματα - Ψεδαισθήσεις
  - Ατυπα Νευροληπτικά
- Διαταραχές Υπνου
  - Ατυπα Νευροληπτικά
  - Ορισμένα Αντικαταθλιπτικά
    - SSRIs (paroxetine) ή άλλα αντικαταθλιπτικά (mirtazapine, trazodone)
  - Αλλα
    - Μελατονίνη, Zolpidem
- **Όχι Βενζοδιαζεπίνες – Όχι τυπικά Νευροληπτικά**

Κίνδυνοι Νευροληπτικών

- Αγγειακά Εγκεφαλικά
- Neuroleptics typical
- Neuroleptics atypical (CMO 2004)
  - RISPERDAL
    - (FDA 2003; CMO 2004; Brodaty 2003; DeDeyn 1999)
  - OLANZAPINE
    - (FDA 2003; CMO 2004)

- Υπεργλυκαιμία - Διαβήτης
- Neuroleptics atypical
  - (FDA 2004)

- Θνησιμότητα
- Neuroleptics typical
  - (FDA 2005?; Wang 2005 [demented and non-demented])
- Neuroleptics atypical – Pooled analyses
  - (FDA 2003; Kuehn 2005; Schneider 2005) [death risk difference between medication-placebo: 1% extra in medication over 3 months or 4-5% over a year]
  - RISPERDAL
  - OLANZAPINE
  - QUETIAPINE
  - ARIPIPRAZOLE
  - CLOZAPINE
- Cholinesterase Inhibitors
  - GALANTAMINE
    - (FDA 2005 [MCI population, most MI and sudden death]

Αγγειακή Ανοια

Αγγειακή Άνοια

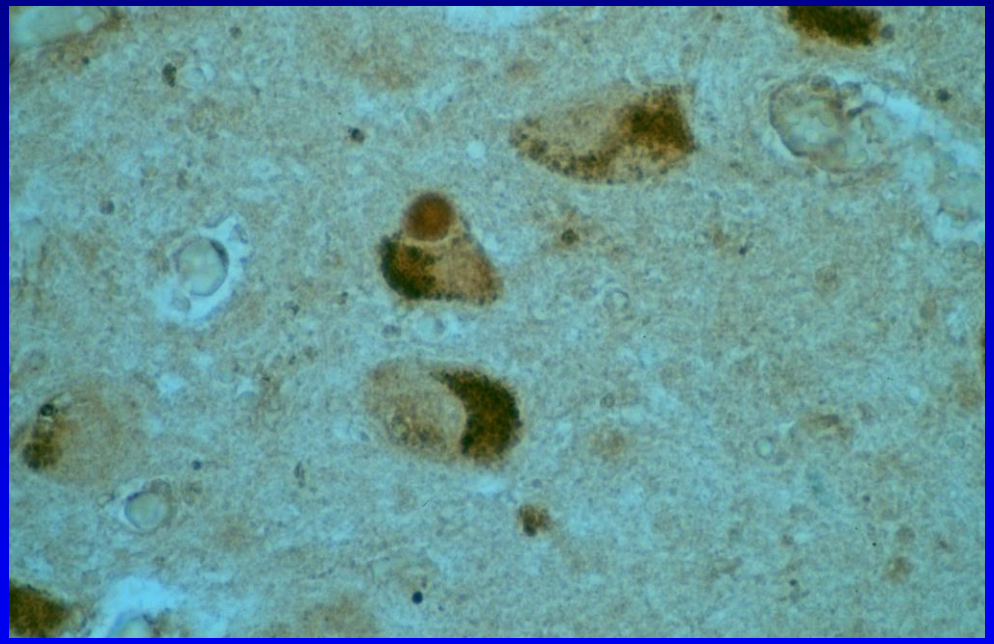
- **Κριτήρια:**
  - Άνοια
  - Ενδείξεις εγκεφαλικών αγγειακών βλαβών από το ιστορικό, την εξέταση ή την απεικόνιση
  - **Αιτιώδης σχέση** ανάμεσα στην αγγειακή βλάβη και την άνοια
    - Χρονική συσχέτιση (3 μήνες)
    - Σταδιακή – βήμα/βήμα – κλιμακωτή χειροτέρευση νοητικών λειτουργιών σχετιζόμενη με αγγειακά συμβάντα
    - Απεικόνιση βλαβών σε περιοχές σημαντικές για ανώτερες νοητικές λειτουργίες

Αγγειακή Άνοια

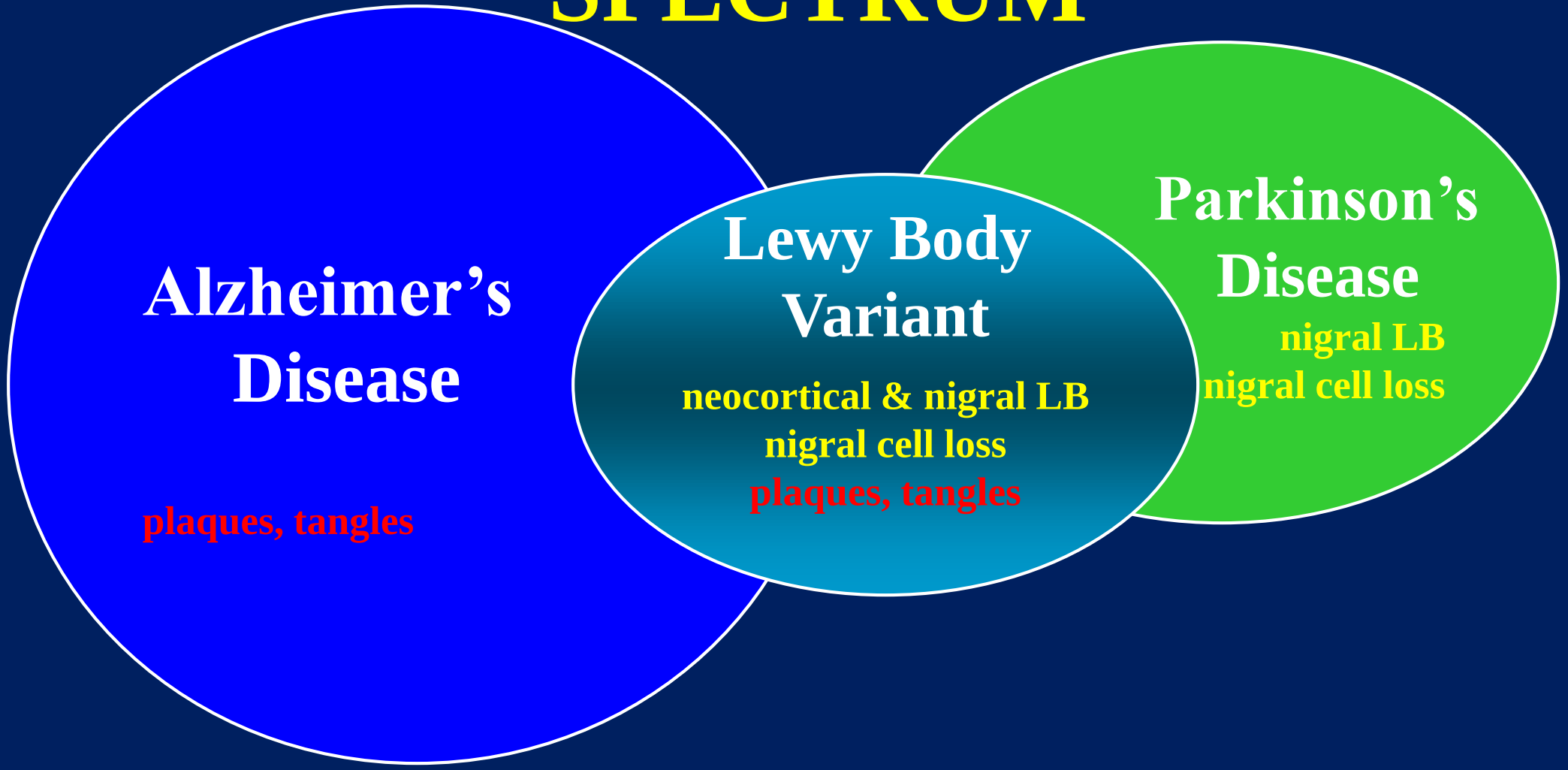
- Πρόγνωση:
  - Ποικίλλει – ανάλογα με το εάν επί πλέον ΑΕΕ ή όχι
- Θεραπεία:
  - Πρόληψη νέου αγγειακού εγκεφαλικού
    - Θεραπεία αγγειακών παραγόντων κινδύνου
    - Δευτερογενής πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού
      - Aspirin
      - Aspirin+dipyridamole
      - Clopidrogel
      - Warfarin
      - Dabigatran
  - Συχνά συνυπάρχουσες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις τύπου ΝΑ – Χολινεργικά ελλείμματα
    - Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης

Άνοια με σωμάτια Lewy
Dementia with Lewy Bodies (DLB)

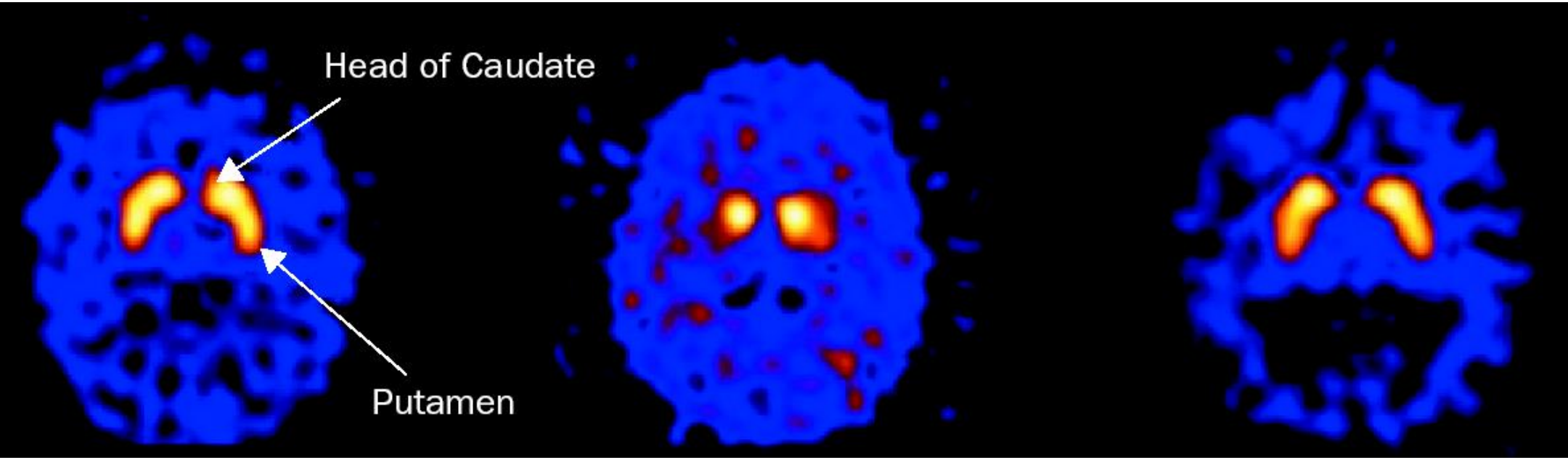
Σωμάτια Lewy μελαινα ουσία



LEWY BODY DEMENTIA SPECTRUM



Σπινθηρογράφημα Εγκεφάλου
fluoropropyl-CIT SPECT [DAT scan]



CONTROL **DLB** **AD**

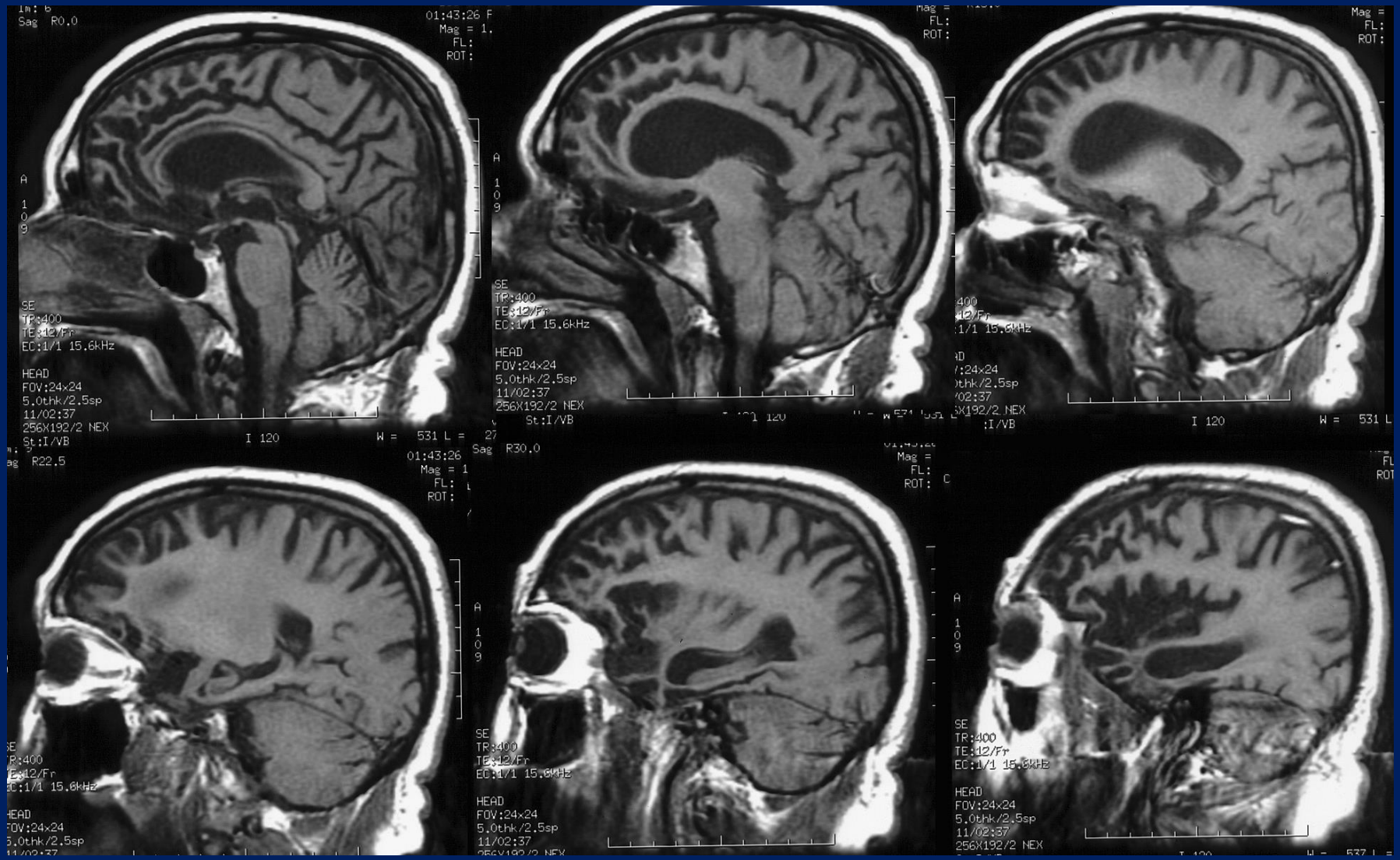
IPA Expert Mtg. (I. McKeith et al. 2004 Lancet Neurology 3: 19-28)

Ανοια με σωμάτια Lewy

- **Πρόγνωση**
  - Παρόμοια με Ανοια τύπου Αλζχάιμερ – 8-10 έτη
- **Θεραπεία**
  - Παρκινσονισμός:
    - Levodopa (Sinemet - Madopar)
      - ***Υπερευαίσθητοι
  - Ψευδαισθήσεις: ατυπα νευροληπτικά
    - Quetiapine
    - Olanzapine
    - Risperidone
    - ******Υπερευαίσθητοι (ειδικά στα κλασσικά νευροληπτικά)
  - Ανοια
    - Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης
      - » Rivastigmine

Μετωποκροταφική Άνοια
Frontotemporal Dementia (FTD)
[παλαιά Νόσος Pick]

Μετωποκροταφική Ανοια T1



Lawrence S. Honig

Μετωποκροταφική Ανοια

- Συμπεριφορική
- Πρωτοπαθής Προϊούσα Αφασία
  - Προοδευτική Μη Ρέουσα Αφασία
  - Σημασιολογική Ανοια

- Νεότερη ηλικία από Αλτσχάιμερ κατά 10 έτη
- Διατήρηση οπτικοχωρικών ικανοτήτων - προσανατολισμού

Μετωποκροταφική Ανοια

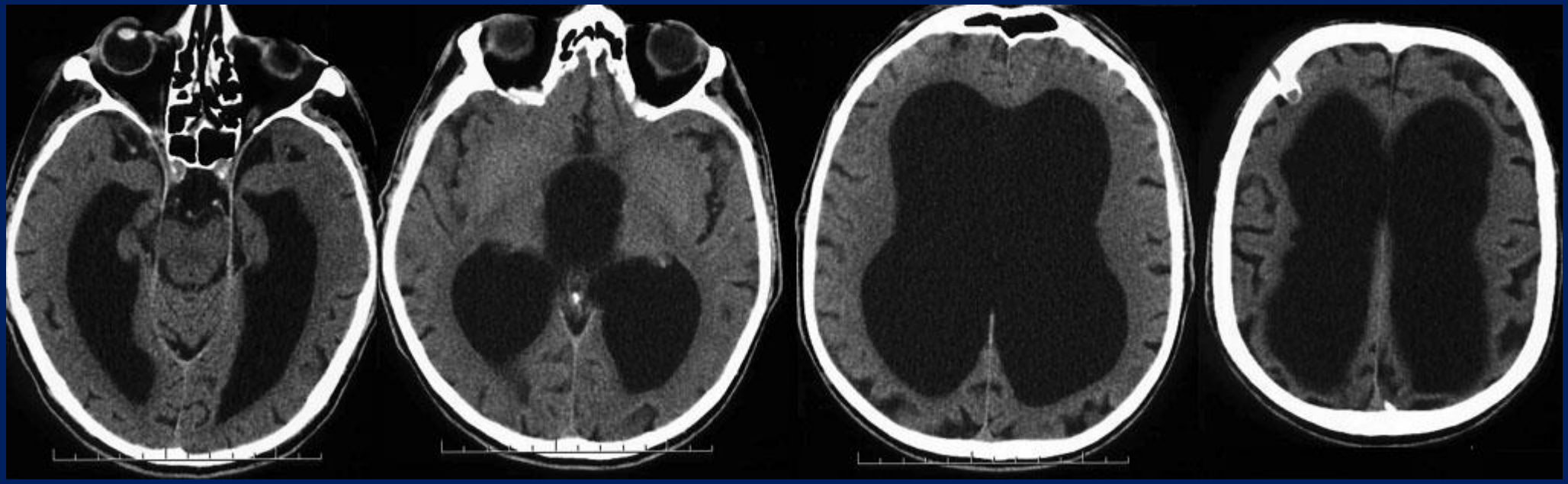
- **Πρόγνωση:**
  - Ρυθμοί εξέλιξης παρόμοιοι με Ανοια τύπου Αλτσχάιμερ - 8-10 ετη
- **Θεραπεία:**
  - Δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία
    - Αποφυγή Αναστολέων Ακετυλχολινεστεράσης
  - Θεραπεία μόνο των διαταραχών της συμπεριφοράς
    - άτυπα νευροληπτικά, SSRIs, υπναγωγά

Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης
Normal Pressure Hydrocephalus (NPH)

Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης

- **Άνοια :** ***«υποφλοιώδης»***
  - Διαταραχή συγκέντρωσης - προσοχής.
  - Ψυχοκινητική επιβράδυνση.
  - Εκτελεστική δυσλειτουργία (οργανωση, σχεδιασμός, έναρξη, ευελιξία, αφηρημένη σκέψη κλπ)
  - Προβληματική ελεύθερη ανάκληση, αλλά καλύτερη αναγνώριση
- **Διαταραχές Βάδισης**
  - μικρα, αργά, συρτά βήματα, παγώματα, «απρακτικό» **«μαγνητικό»**
- **Διαταραχές Ουροποιητικού**
  - Συχνουρία, Ακράτεια [**αρχικά στάδια** νόσου]

MRI: NPH



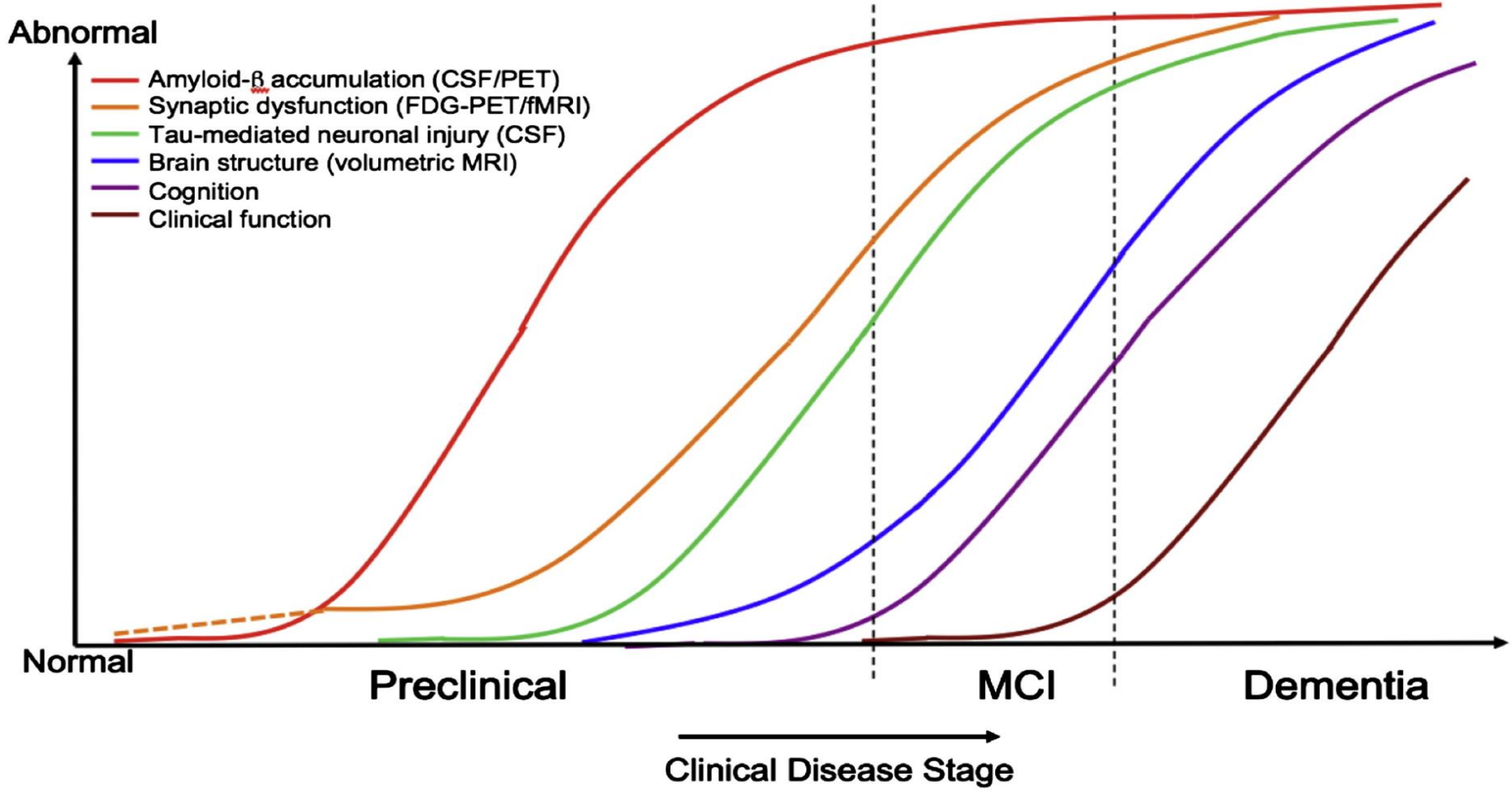
Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης
Θεραπεία

- Δοκιμαστική Οσφυονωτιαία Παρακέντηση υψηλού όγκου
- Παράκαμψη (shunt)
  - Συνήθως Κοιλιο-Περιτοναϊκή (Ventriculoperitoneal)
  - Πιο αποτελεσματικό για το βάδισαμα
  - Λιγότερο αποτελεσματικό για νόηση ή για ακράτεια

Νεώτερα Δεδομένα

Ανοια και γενικός γιατρός

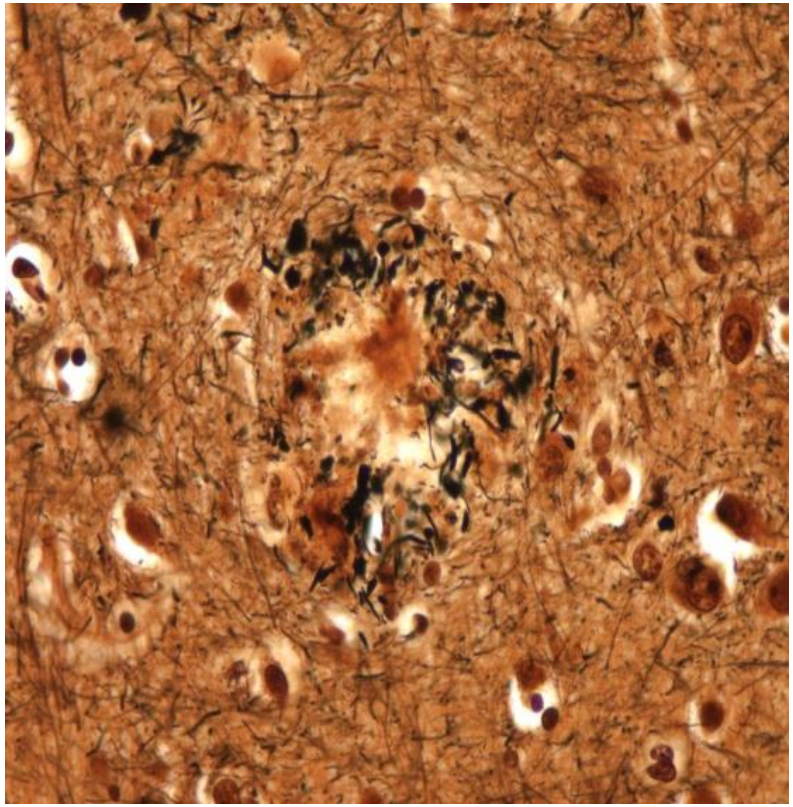
- **Νεα Διαγνωστικά Κριτήρια**
  - **Ενδιαφέρον για πρωιμότερα στάδια**



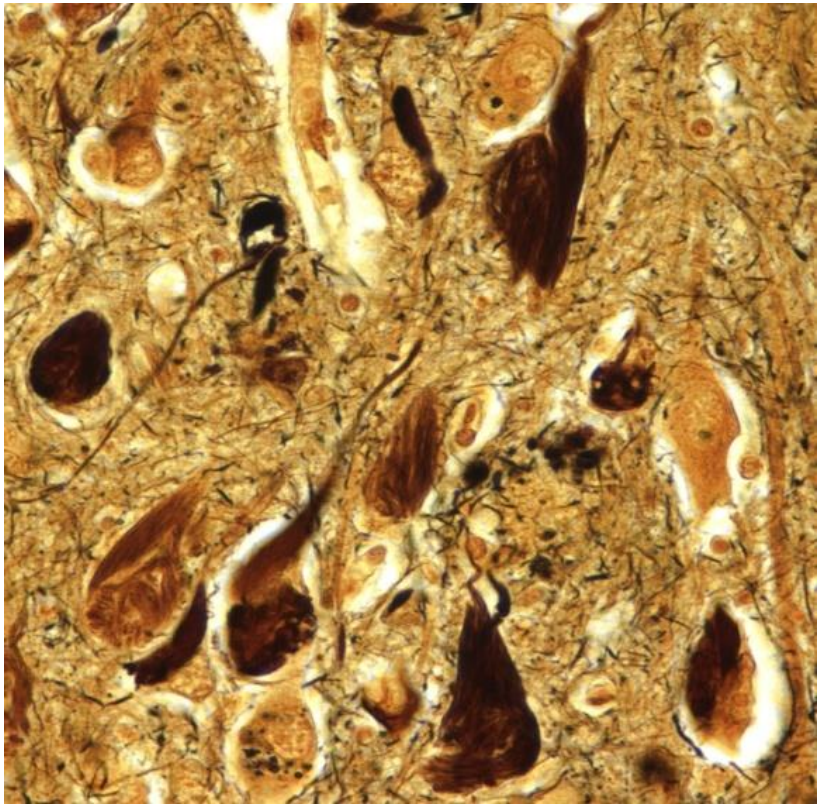
Sperling RA, et al. Alzheimers Dement 2011

Βεβαιωμένη – Οριστική ΝΑ

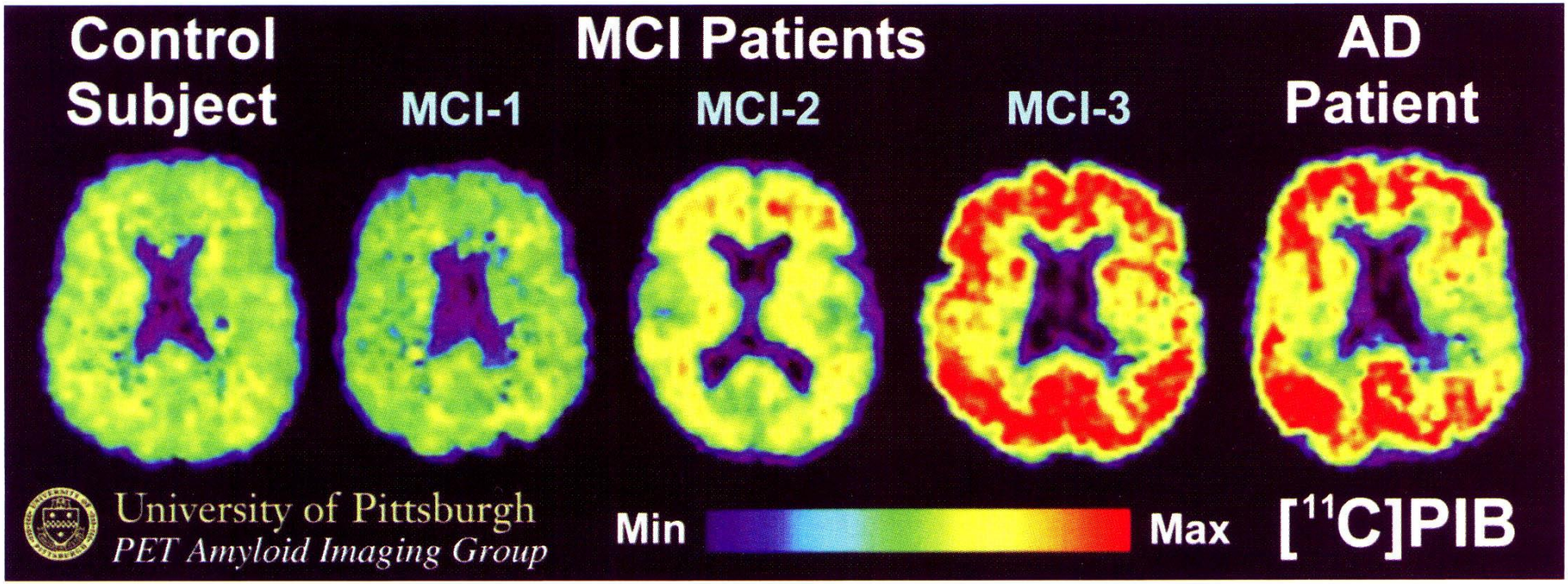
Πλάκες β – αμυλοειδούς
Γεροντικές πλάκες



Νευροινιδιακά συμπλέγματα
(προτείνη τ)



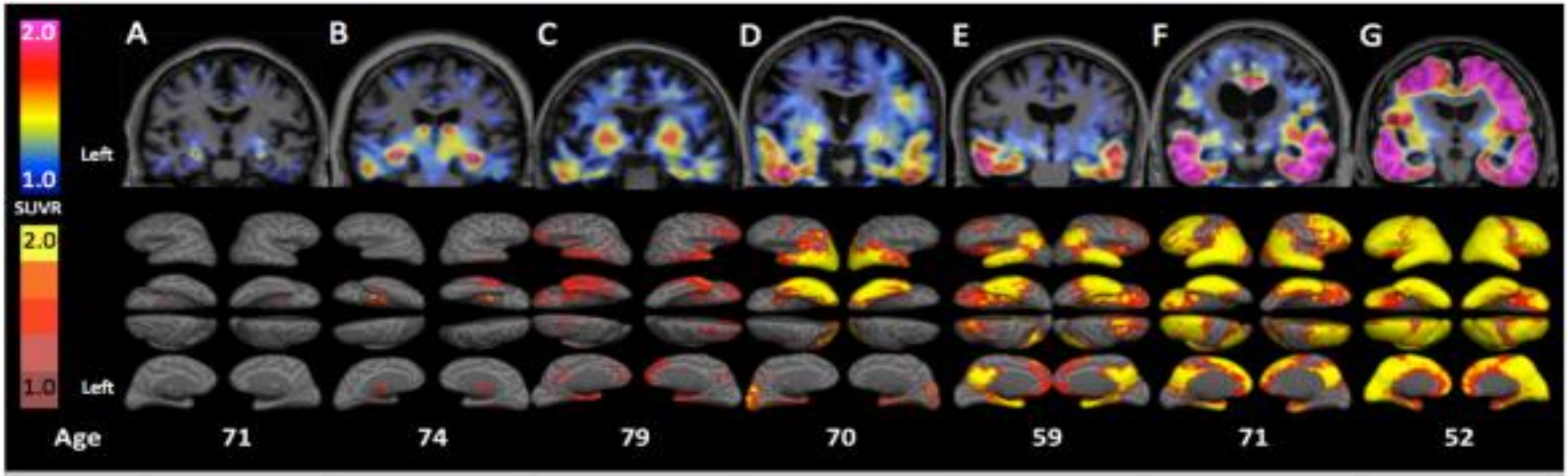
PET: AMYLOID IMAGING
"Pittsburgh Compound B" (PIB)
N-methyl-[11C]2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole



Courtesy Dr. William E. Klunk, Ph.D. and Chester Mathis, Ph.D./University of Pittsburgh

PET with PIB reveals differences in amyloid deposition between cognitively normal subjects (far left) and subjects with AD (far right). PET with PIB also reveals the range of amyloid accumulation in subjects with clinically mild cognitive impairment (center).

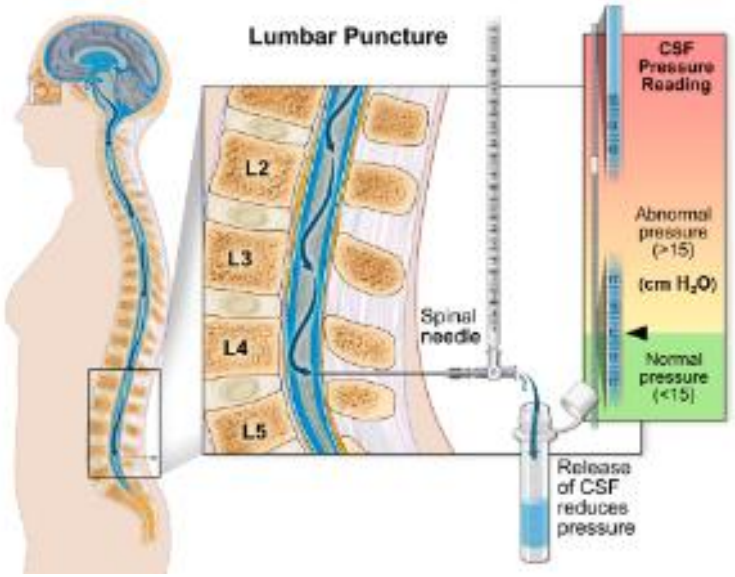
Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease

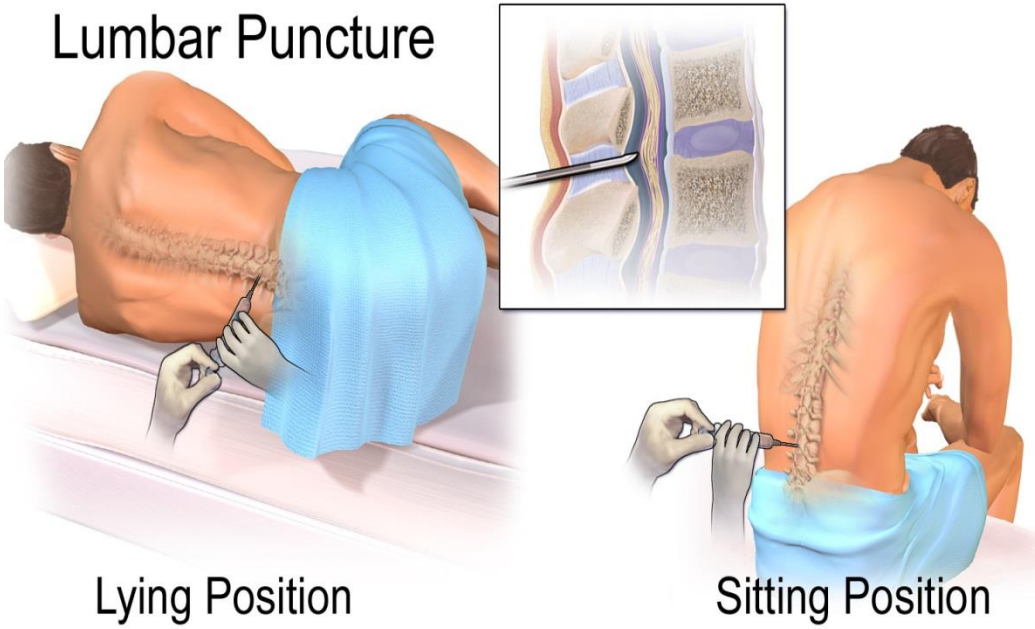


MMSE	30	30	29	27	26	23	11
PiB (DVR)	Low (1.0)	High (1.2)	High (1.8)	High (1.5)	High (1.7)	High (1.5)	High (1.5)
Dx	CN	CN	CN	MCI	MCI	AD	AD
PET Braak	0, I-II	III-IV	III-IV	III-IV	III-IV	V-VI	V-VI

Annals of Neurology
Volume 79, Issue 1, pages 110-119, 15 DEC 2015 DOI: 10.1002/ana.24546
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.24546/full#ana24546-fig-0001

Βιοδείκτες στο Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό [ΕΝΥ]: β-αμυλοειδές / πρωτεϊνη τ





↓ β-αμυλοειδές

↑ πρωτεϊνη τ, φωσφο-τ

Σύνοψη Ανοιών

- Η συχνότερη [σοβαρή] Νευρολογική πάθηση
- Η ακριβότερη πάθηση
- Συχνότατη στις μεγάλες ηλικίες [30-50% στους 80-85 και άνω]
- Αιτιολογικά συνήθως (70%) Αλτσχάιμερ
- Βραδεία εξέλιξη – πρόγνωση 8-10 έτη
- Θεραπεία Νοητικών – παροδική επιβράδυνση πορείας – συνήθως ριβαστιγμίνη διαδερμικά
- Θεραπεία Συμπεριφορικών – ίσως το σημαντικότερο και δυσκολότερο – SSRIs, άτυπα Νευροληπτικά [αλλά παρενέργειες]
- Εναρξη βιολογικών βλαβών 15-20 έτη προ κλινικής εκδήλωσης – Βιοδείκτες απεικονιστικοί και ΕΝΥ