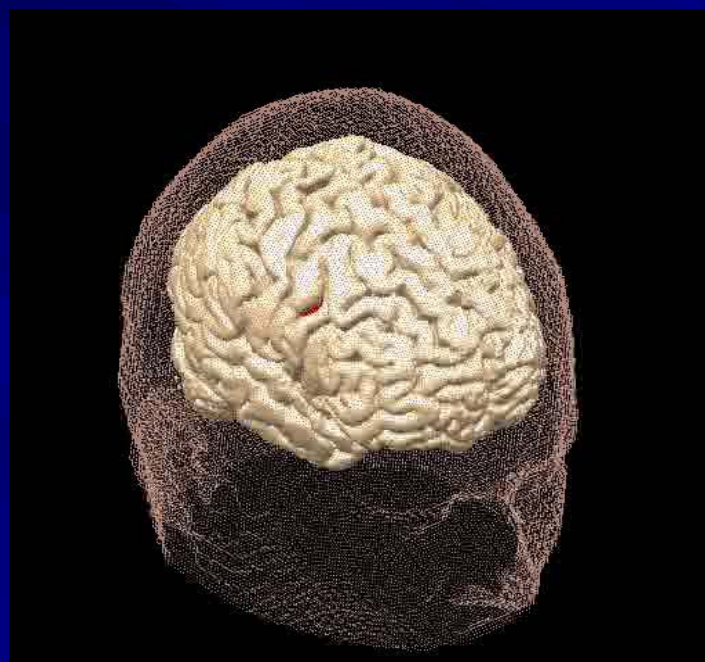


Νέα δεδομένα στην Αντιμετώπιση των Διαταραχών Συμπεριφοράς και Ψυχιατρικών Συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer



Γιάννης Παπατριανταφύλλου
Ιατρείο Διαταραχών Μνήμης & Νοητικών Λειτουργιών
Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

Διαταραχές Ανοϊκής Συνδρομής

<p>Γνωσιακές</p>	<ul style="list-style-type: none">■ Εμφανίζονται σε όλους τους ασθενείς
<p>Λειτουργικές (έπιπωση επιπέδου λειτουργικότητας)</p>	<ul style="list-style-type: none">■ Χειροτερεύουν με το πέρας της πάθησης
<p>Ψυχιατρικά Συμπτώματα (ΨΣ) & Διαταραχές της Συμπεριφοράς (ΔΣ)</p>	<ul style="list-style-type: none">■ Χαρακτηριστικά γνωρίσματα των ανοϊκών συνδρομών■ Για κανένα δεν είναι υποχρεωτική η παρουσία■ Με την εμφάνιση τους παρουσιάζουν κορύφωση πριν το τελευταίο στάδιο της νόσου με κυμαινόμενη πορεία

Ορολογία

DSM-IV Άνοια με:

- Delirium
- Παραληρήματα
- Κατάθλιψη

ICD Άνοια:

- Χωρίς επιπλέον συμπτώματα
- Με επιπλέον συμπτώματα
 - Κυρίως παραληρήματα
 - Κυρίως ψευδαισθήσεις
 - Κυρίως κατάθλιψη
 - Μικτά συμπτώματα

- Ομαδοποιούν διαφορετικά συμπτώματα

- Πολλά συμπτώματα συνυπάρχουν ταυτόχρονα

- Δεν αναφέρονται σε συχνά συμπτώματα της άνοιας (απάθεια)

Νευρο-Ψυχιατρικά συμπτώματα/

Ψυχιατρικά Συμπτώματα & Διαταραχές Συμπεριφοράς :

ανομοιογενής ομάδα ψυχολογικών αντιδράσεων, ψυχιατρικών συμπτωμάτων και συμπεριφορών

Ψυχιατρικά Συμπτώματα και Διαταραχές Συμπεριφοράς

- Ανευρίσιονται σαν πυρηνικά ή επιουριικά συμπτώματα στα διαγνωστικά κριτήρια
 - Της Άνοιας με σωμάτια του Lewy
 - Οπτιές ψευδαισθήσεις
 - Διαταραχές συμπεριφοράς στον ύπνο REM
 - Της μετωποροταφικής άνοιας
 - Διαταραχές συμπεριφοράς και διαπροσωπικών σχέσεων

Γενικά χαρακτηριστικά

■ Τα νευρο-ψυχιατρικά συμπτώματα

- Σχετίζονται με ταχύτερη και βαρύτερη εξέλιξη (Levy 1996, Lopez 2003)
- Έχουν συνήθως επεισοδιακή πορεία παρά σταθερή επιδείνωση με το πέρασ του χρόνου
- Η προνοσηρή προσωπικότητα και τα χαρακτηριστικά του φροντιστή δεν προδικάζουν τον τύπο και την ανάπτυξη τους (Swearer 1996, Lebert 1995)
- Παράγοντας κινδύνου εισόδου σε ίδρυμα (Phillips 2003, Yaffe 2002)
- Αυξάνουν το βάρος του φροντιστή (Coen RF, 1997)
- Αυξάνουν το κόστος της φροντίδας (Murman 2002)

Διάγνωση

- Συνέντευξη με τον φροντιστή και τον ασθενή
 - Καθορισμός του νευρο-ψυχιατρικού προφίλ
 - Τοποθέτηση των συμπτωμάτων στο πλαίσιο της αιτιολογικής διάγνωσης
 - Αναγνώριση παλαιότερης ψυχιατρικής πάθησης
- Καθορισμός περιβαλλοντικών ειλυτιικών παραγόντων
 - Αλλαγές στο σπίτι
 - Περιβάλλον με υπερβολικά ή λίγα ερεθίσματα
 - Αλλαγές στην οικογένεια (μετακινήσεις, θάνατοι)

Διάγνωση

- Αναγνώριση άλλων ιατρικών καταστάσεων (συνυπάρχουσες)
 - Λοιμώξεις
 - Πόννοι (πχ αρθρίτιδες)
 - Αφυδάτωση κά
- Αναγνώριση
 - παρενεργειών
 - αλληλεπιδράσεων
 - απόσυρσης **φαρμάκων**
- Αναγνώριση ψυχολογικών παραγόντων
 - Σχέσεις με τον φροντιστή
 - Σχέσεις με την ευρύτερη οικογένεια

Διάγνωση

■ Χρησιμοποίηση κλιμάκων

– Ψυχιατρικές κλίμακες

■ Hamilton Dpr.Sc., BPRS, PANSS

– Εξειδικευμένες κλίμακες για ανοϊκό πληθυσμό

■ Ανίχνευση πολλών συμπτωμάτων :

Neuropsychiatric Inventory, Behave-AD

■ Ανίχνευση ενός συμπτώματος :

Cornell Sc. για την κατάθλιψη, Cohen-Mansfield Agitation Sc.

■ Οι αποκλίσεις είναι μεγάλες

– λόγω της φύσης των ψυχιατρικών χαρακτηριστικών

– της ποικίλης αναφοράς των παρατηρητών

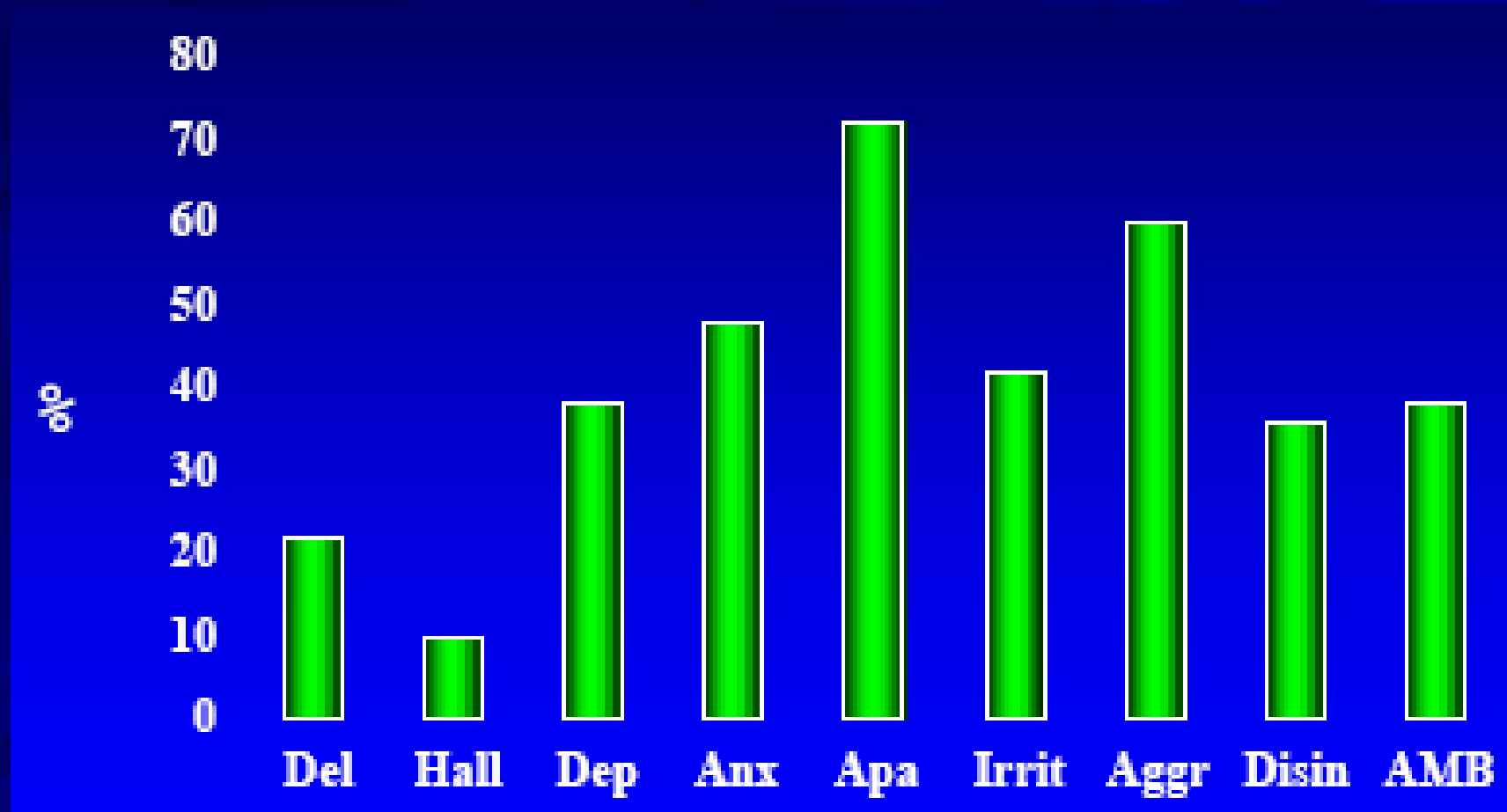
NPI	Σοβαρότητα * Συχνότητα = Σύνολο (max=3) (max=4) (max=12)			Επίπτωση φροντιστή
1. Παραληρήματα				
2. Ψευδαισθήσεις				
3. Ανησυχία / επιθετικότητα				
4. Κατάθλιψη / δυσφορία				
5. Άγχος				
6. Ευφορία				
7. Απάθεια / αδιαφορία				
8. Χαλάρωση αναστολών				
9. Ευμεταβλητότητα / ευερεθιστότητα				
10. Ανώμαλη κινητική συμπεριφορά				
11. Ύπνος				
12. Διατ/χές στη λήψη τροφής,				
Συνολική βαθμολογία				

Κατηγορίες Νευρο-Ψυχιατρικών Συμπτωμάτων



Adapted from McShane R. *Int Psychogeriatr* 2000; 12 Suppl 1: 147–54
Finkel SI *et al.* *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 97–100
Alessi C *et al.* *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 784–91

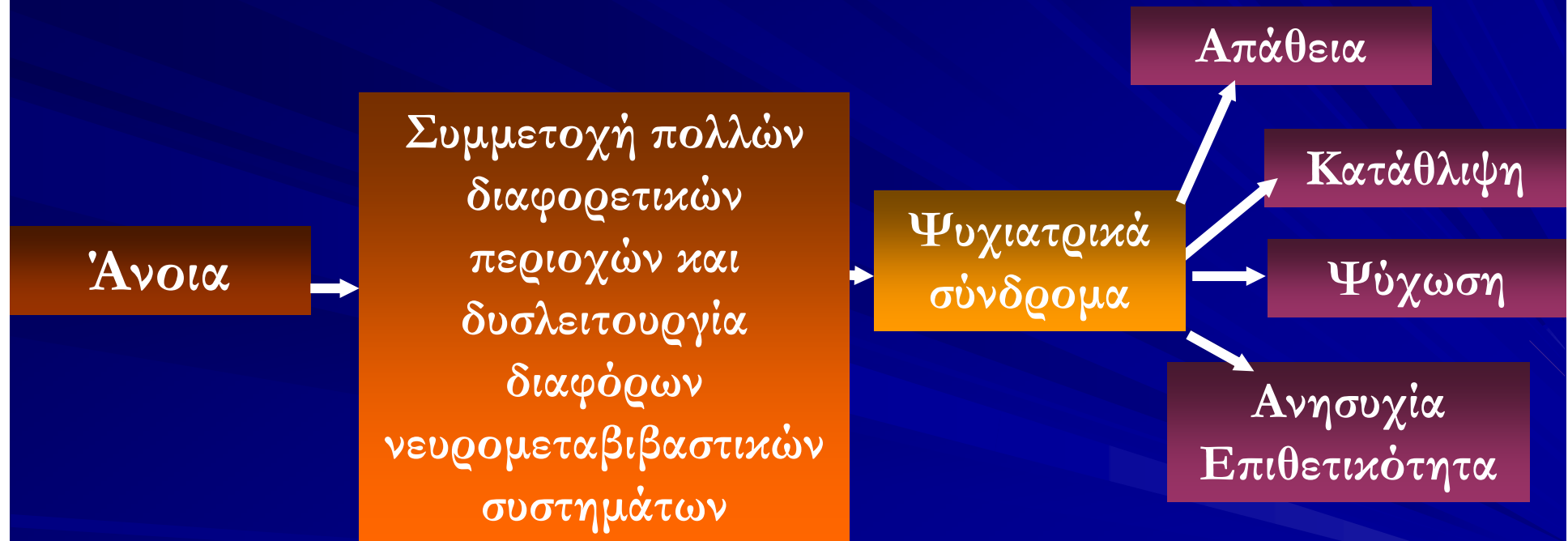
Νευρο-ψυχιατρικά συμπτώματα στην ν. Alzheimer(ΝΑ)



(Mega et al, Neurology 1996; 46: 130-135)

Νευροβιολογική βάση των Νευρο-Ψυχιατρικών
Συμπτωμάτων

Νευροβιολογική μοντέλο Νευρο-Ψυχιατρικών Συμπτωμάτων



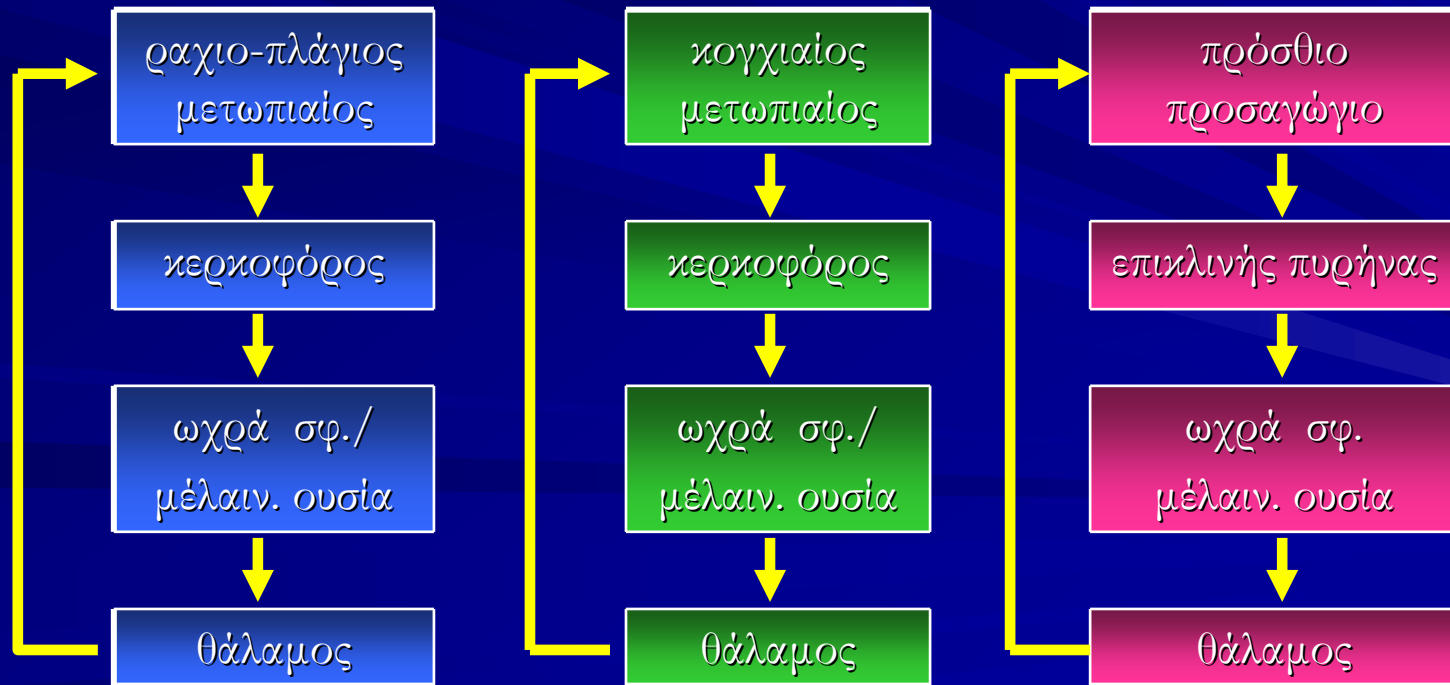
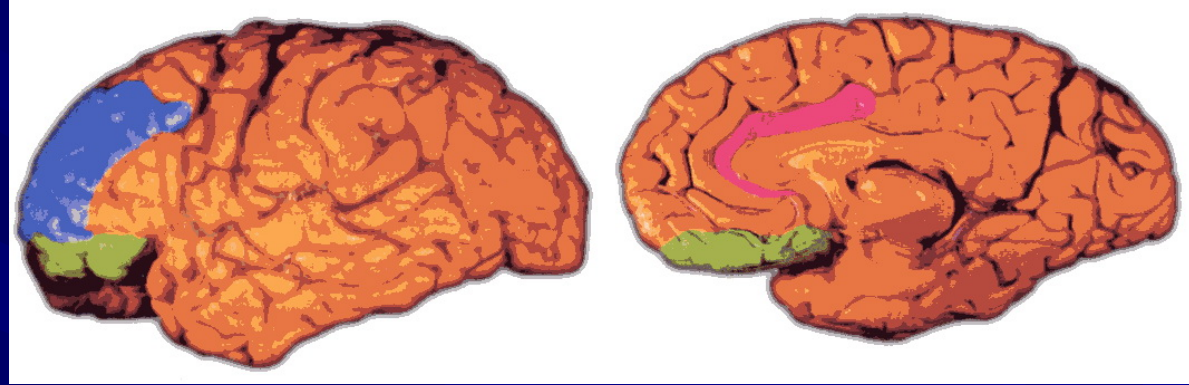
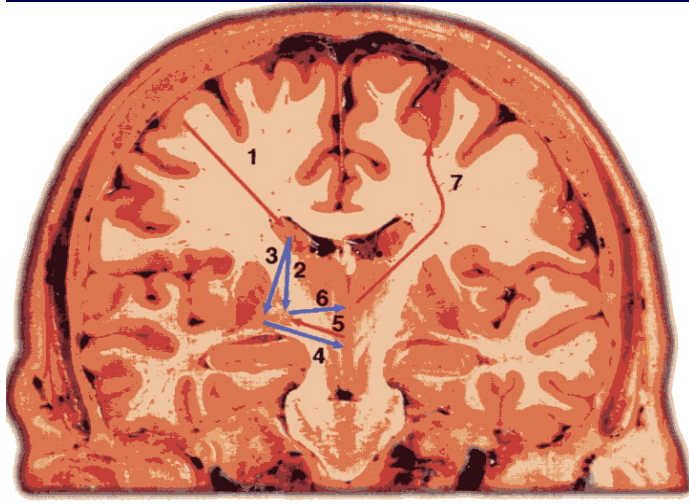
Μετ αιχμιακό σύστημα

- Στην άνοια εμφανίζονται
 - δυσλειτουργία των φυσιολογικών συναισθημάτων
 - ανάδυση παθολογικών



- Περιοχή επεξεργασίας και σύνθεσης
 - Κινήτρων
 - Αισθήσεων
 - Βούλησης
 - Συναισθημάτων
- Συμμετέχουν
 - Φλοιώδεις σχηματισμοί :
Ιππόκαμπος, οδοντωτή έλικια, προσαγωγή, κροταφικός πόλος, η νήσος κι οπίσθιος κογχιαίος μετωπιαίος φλοιός
 - Υποφλοιώδεις σχηματισμοί :
Αμυγδαλοειδείς πυρήνες, το διάφραγμα, τ' ανώνυμα σώματα

Μετωπιαία-υποφλοιώδη κυκλώματα



Μετωπιαία-υποφλοιώδη κυκλώματα

Κύκλωμα	Επιτελική λειτουργία	Δυσλειτουργία
ραχιο-πλάγιος μετωπιαίος φλοιός	Επίλυση προβλήματος Νοητική ελαστικότητα Έλεγχος εαυτού Προγραμματισμός	Μνήμη εργασίας Προσοχή Προγραμματισμός
κογχιαίος μετωπιαίος	Απαρτίωση αισθήσεων Αναστολή απάντησης Διαχείριση συγκινήσεων	Παρορμητικότητα Διάσπαση προσοχής Διαταραχή συμπεριφοράς
πρόσθιο προσαγωγίο	Συμπεριφορά επίτευξης στόχου Επεξεργασία λαθών Έκφραση συγκινήσεων Προσοχή	Έλεγχος λαθών Επεξεργασία λαθών Μετάθεση προσοχής

Αντιμετώπιση Διαταραχών Συναισθήματος &
Συμπεριφοράς

Μη φαρμακολογική αντιμετώπιση: γενικές οδηγίες

- Αναγνώριση προδιαθεσιών κι ειλυτικών παραγόντων που μπορεί να διαιωνίζουν κάποιες συμπεριφορές
 - φυσικών,
 - ψυχολογικών,
 - περιβαλλοντικών
- Συμμετοχή των φροντιστών

Μη φαρμακολογική αντιμετώπιση: γενικές οδηγίες

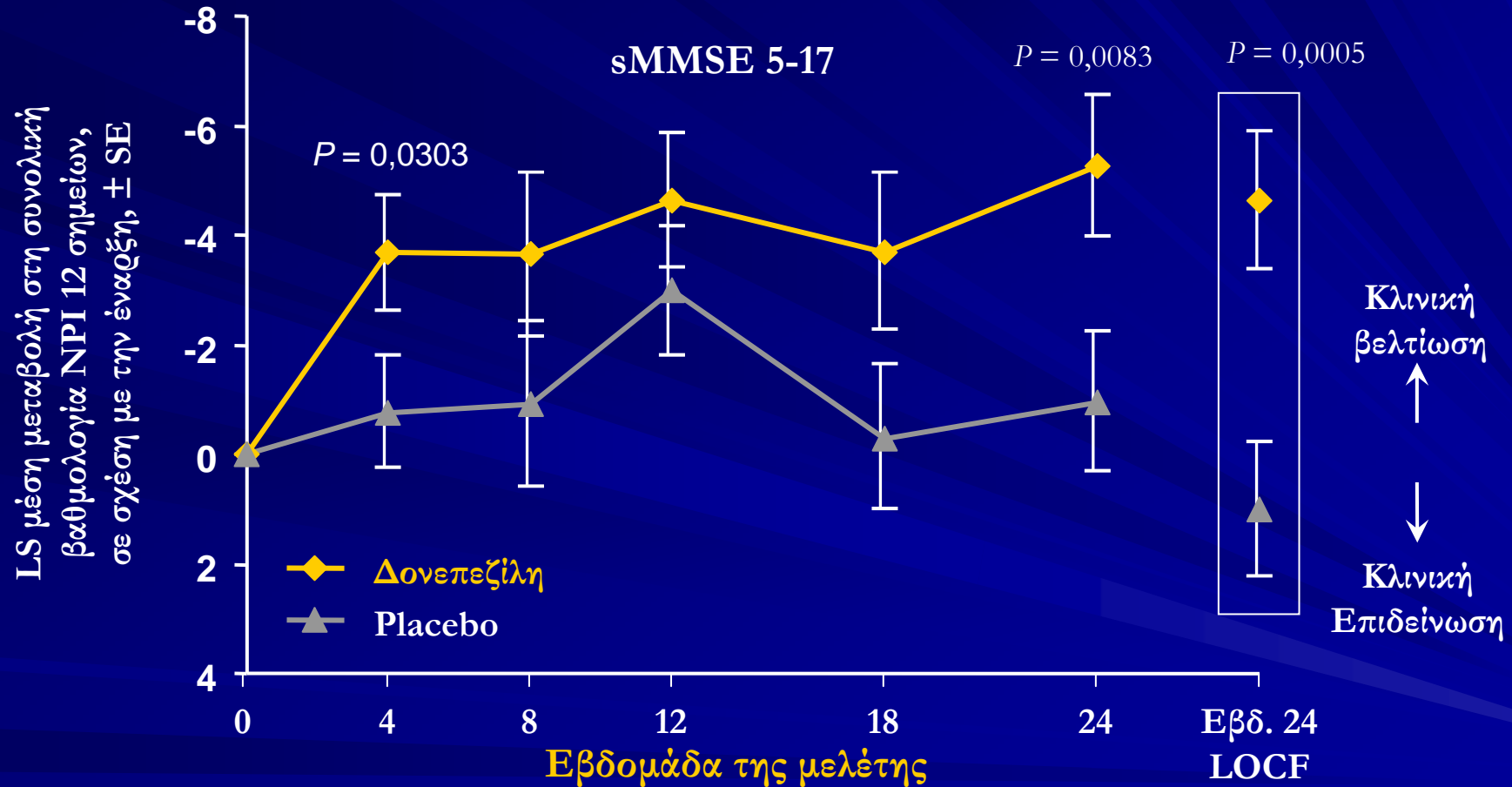
- Εκπαίδευση του φροντιστή
- 4^E πανάληψη:
 - απαντήσεων,
 - επανα-προσανατολισμός,
 - επανα-διαβεβαίωση,
 - απόσπαση προσοχής
- Νοητική ενδυνάμωση
- Μουσική, κατοικίδια κιά
- Προσαρμογή στις δυνατότητες του ασθενούς :
άνετα ρούχα, απλά θέματα, ύπαρξη ρουτίνας
- Ελαχιστοποίηση πρόκλησης και αντιπαλότητας

Φαρμακολογική αντιμετώπιση

Αντι-ανοϊκά φάρμακα:

Οι αναστολείς ακετυλ-χολινεστεράσης θεωρούνται φάρμακα πρώτης επιλογής στην αντιμετώπιση των νευρο-ψυχιατρικών συμπτωμάτων

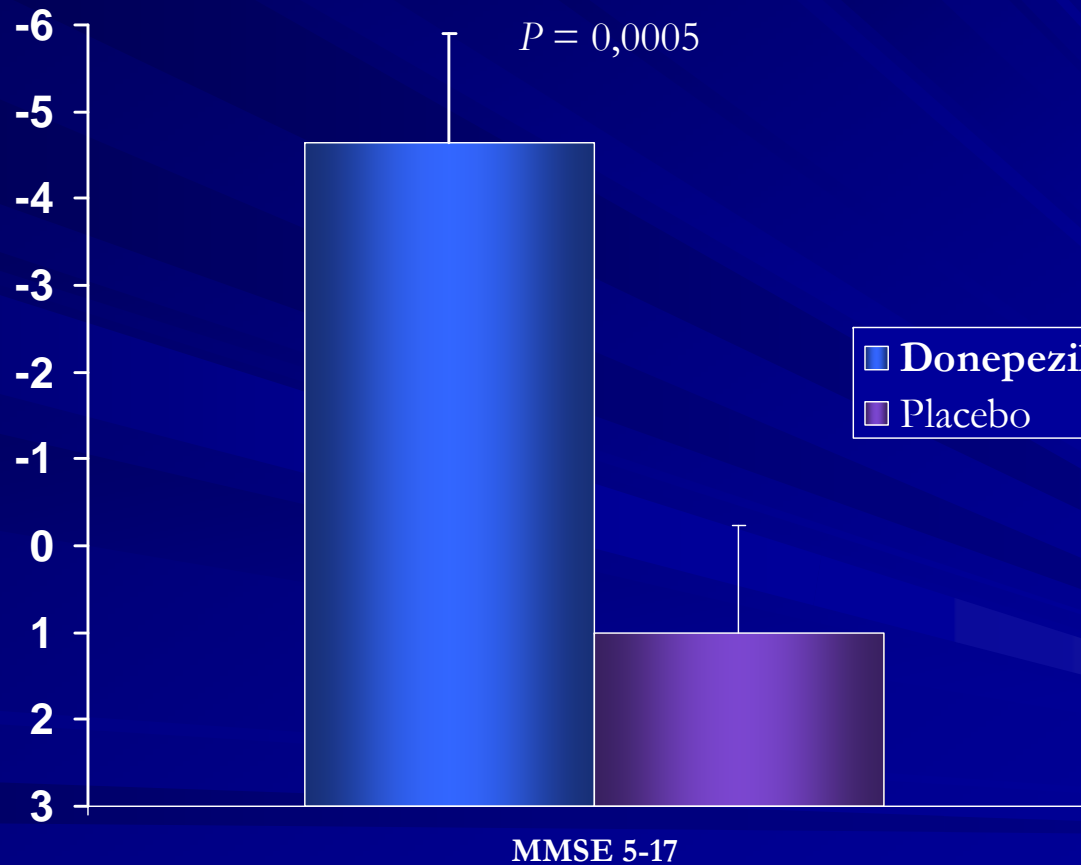
Ασθενείς με ΝΑ που έλαβαν Δονεπεζίλη



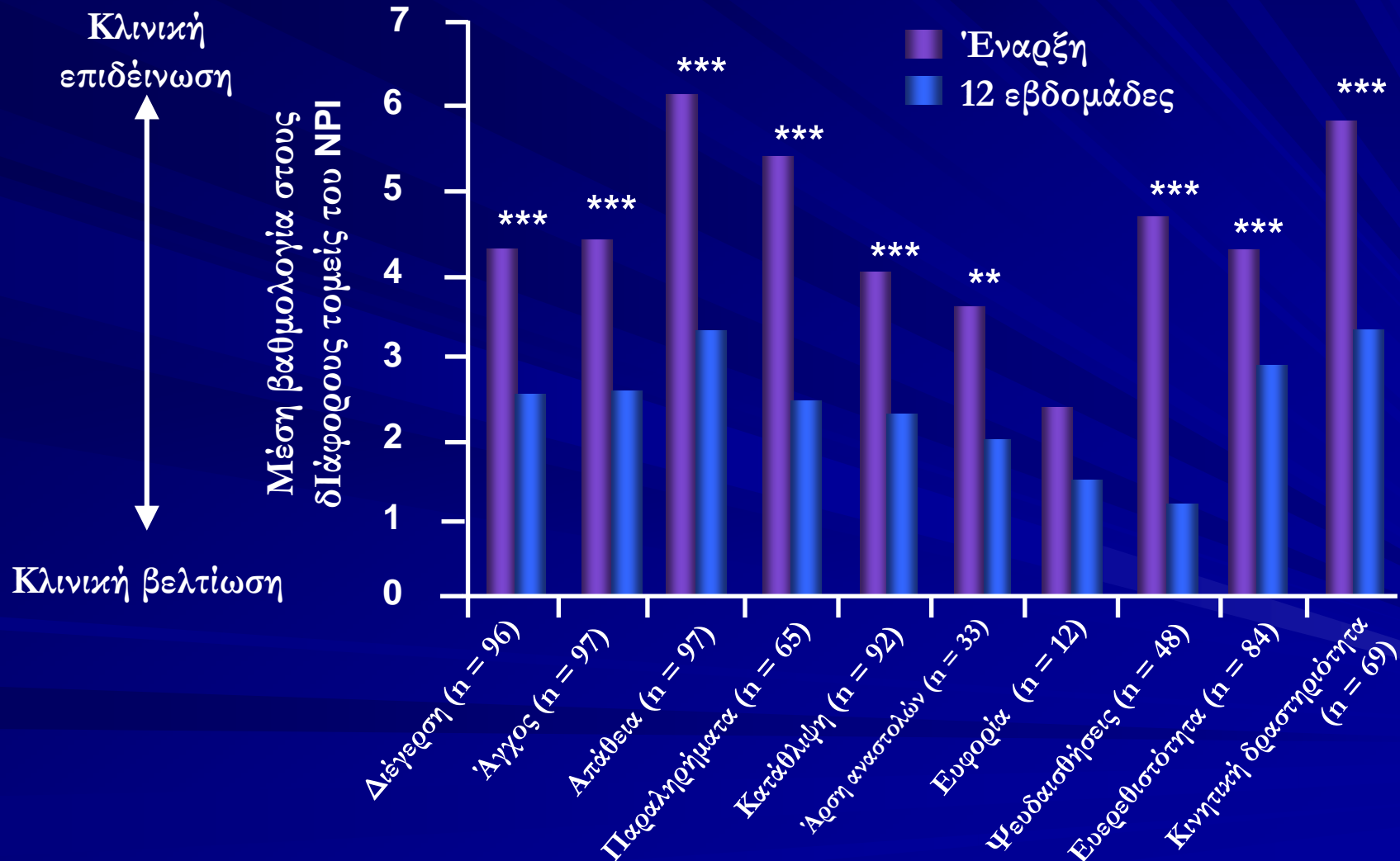
Δονεπεζίλη	n = 138	130	114	124	118	119	(138)
Placebo	n = 144	138	116	128	128	125	(144)

Συνολική βελτίωση των νευρο-ψυχιατρικών συμπτωμάτων

Μεταβολή στην Κλίμακα συμπεριφοράς NPI την Εβδομάδα 24 (ανάλυση LOCF)



Νευρο-ψυχιατρικά συμπτώματα που βελτιώθηκαν με τη Δονεπεξίλη



** $P < 0,005$; *** $P < 0,0001$

Holmes C et al. *Neurology*. 2004;63:214-9.

Φαρμακολογική αντιμετώπιση

Αντι-ανοϊκά φάρμακα: μεμαντίνη

- Βελτίωση κύρια στην ανησυχία-επιθετικότητα

Gauthier S, 2005

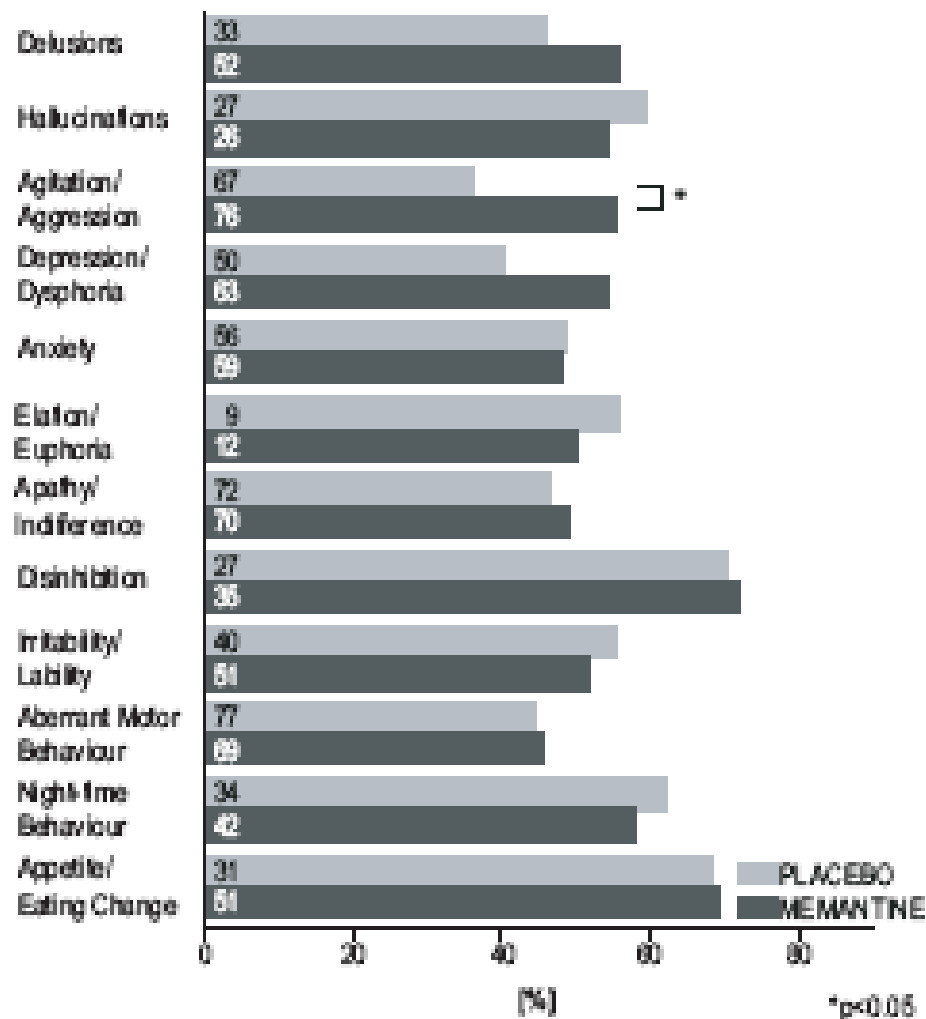


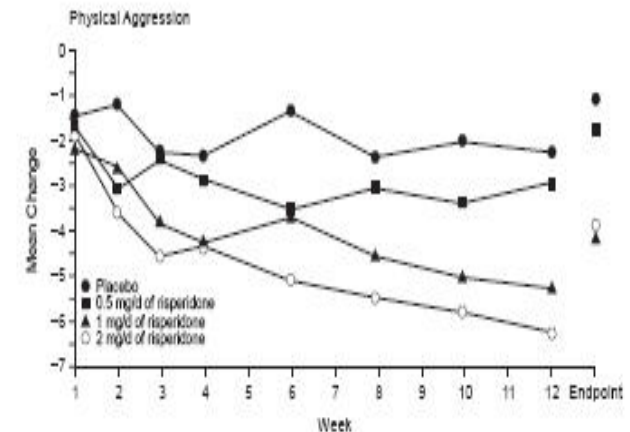
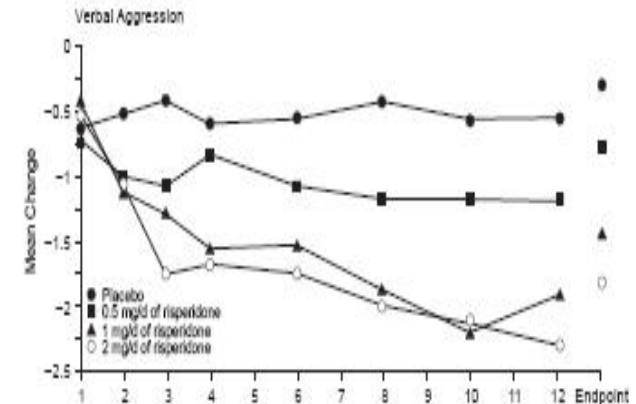
Figure 4. Improvement of behavioural symptoms from baseline (monotherapy study)

Φαρμακολογική αντιμετώπιση ψυχωσικά συμπτώματα

■ Υπάρχουν 2 μεταanalύσεις και 2 ΔΤΤ μελέτες που υποστηρίζουν τη χρήση των νεώτερων αντιψυχωσικών (Sink, cochrane review, Jama 2005)

■ Οι 2 ΔΤΤ μελέτες αφορούν την ρισπεριδόνη (~1mg) και την ολαζανπίνη (5-10mg) (Katz, 1999 και Street J, 2000)

Figure 3. Mean Changes From Baseline in Cohen-Mansfield Agitation Inventory Verbal and Physical Aggression Scores^a



Placebo	161	149	149	143	136	128	126	120	162
0.5 mg/d of risperidone	145	148	142	136	134	125	119	118	149
1 mg/d of risperidone	146	139	129	123	116	110	103	101	147
2 mg/d of risperidone	161	153	143	137	126	111	105	101	163

^aSignificant ($p = .03$ to $p < .001$) differences between placebo and 1 mg/day or 2 mg/day of risperidone were seen as early as weeks 2 or 3. A lower score indicates less frequent symptoms. Below the graphs are the numbers of patients in each treatment group aligned with the week in the graph above.

Χρήση Αντιψυχωσικών

- Χρήση αντι-ψυχωσικών
 1. Αν τα συμπτώματα δεν υφίστανται με τροποποίηση του περιβάλλοντος
 2. Δεν απαντούν στην αγωγή με αναστολείς χολινεστεράσης
 3. Τα συμπτώματα προικαλούν σημαντική επιβάρυνση ή αποτελούν κίνδυνο για τη ασφάλεια του ασθενούς
 4. Συνιστάται η μικρότερη δόση και για μικρά χρονικά διαστήματα

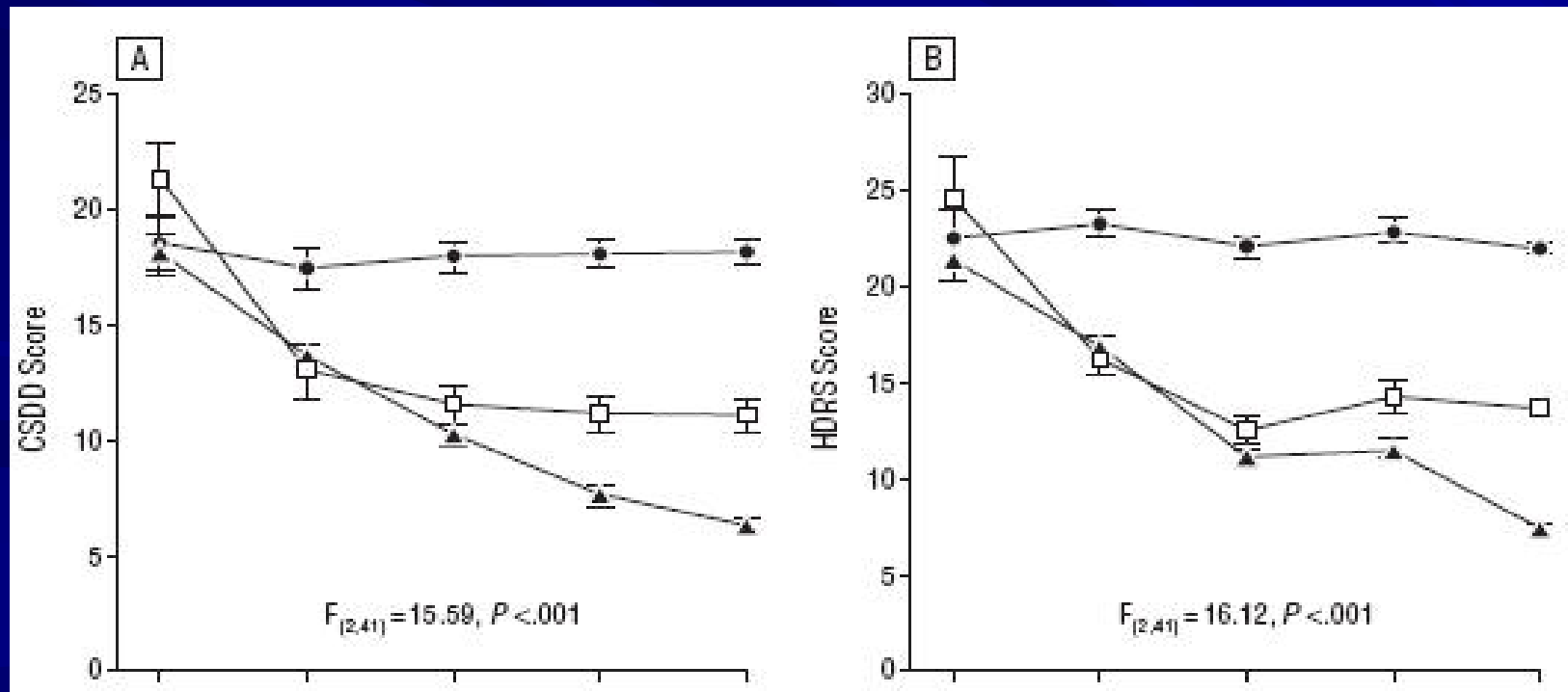
- Χρησιμοποιούνται τα νεώτερα άτυπα
- Έχουν μετρίως καλά αποτελέσματα
- Προσοχή απαιτείται:
 - Κίνδυνος καταστολής
 - Αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειακών συμβαμάτων (OR=1.6)
 - Ευαισθησία στα νευροληπτικά

Φαρμακολογική αντιμετώπιση Ψυχοκινητική ανησυχία

- Ευρύ φάσμα διαταραχών
 - χωρίς σκοπό περιπλάνηση.....επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές...επιθετικότητα
- Συνήθως συνυπάρχει με άλλα συμπτώματα ή στο πλαίσιο άλλης διαταραχής
- Με σχετικά καλά αποτελέσματα τα αντι-ψυχωσικά και η τραζοδόνη (Doody RS 2001, Sultzer DL 1997)
 - Υπάρχουν και μελέτες που το αμφισβητούν (Teri L 2000)
- Ανησυχία στα πλαίσια κατάθλιψης ανταποκρίνεται σε σιταλοπράμη (Nyth AL 1990, Pollock BG 2000)
- Δύο μικρές μελέτες έδειξαν κάποια αποτελέσματα για την καρβαμαζεπίνη (Tariot P 1998, Olin J 2001) όχι όμως και για το βαλπροϊκό (Sival R 2002)
- Μικρές μελέτες δείχνουν αποτελέσματα για την γαμπαπεντίνη

Φαρμακολογική αντιμετώπιση Συναισθηματικές διαταραχές - κατάθλιψη

- Η χρήση της σερταλίνης αποδίδει καλά αποτελέσματα στα καταθλιπτικά συμπτώματα της AD (Lyketsos C, 2003)
- Δεν υπάρχουν άλλες ΔΤΤ μελέτες με άλλους SSRI's ή άλλες ομάδες αντικαταθλιπτικών



Φαρμακολογική αντιμετώπιση Διαταραχές προσωπικότητας- απάθεια

■ Δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες

■ Πιθανώς δρουν

- Βουπρόπιο
- Μοδαφινίλη
- Αντικαταθλιπτικά
- α-αγωνιστές

Φαρμακολογική αντιμετώπιση Διαταραχές του ύπνου

- Δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες
- Πιθανώς δρουν
 - Μιρταζαπίνη
 - Για μικρό χρονικό διάστημα υπαναγωγά (πχ ζολπιδέμη)
- Διαταραχές του ύπνου Rem ανταποκρίνονται σε μικρές δόσεις κλοναζεπάμης ή μελατονίνης

■ Ευχαριστώ