

## Ηπια νοητική διαταραχή: ζητήματα της κλινικής πράξης

Θ. Κυζιρίδης<sup>1</sup>, Α. Θεοφυλίδης<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ψυχίατρος, Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ και <sup>2</sup> Ψυχολόγος ΕΣΥ, Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ήπια νοητική διαταραχή (ΗΝΔ) αποτελεί ενδιάμεσο νοσολογικό σύνδρομο μεταξύ των γνωστικών μεταβολών που επέρχονται λόγω γήρατος και των πρώιμων εκδηλώσεων άνοιας. Αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα λόγω της αύξησης του πληθυσμού των ηλικιωμένων αλλά και της δυνατότητας για άσκηση προληπτικών στρατηγικών με στόχο τη βελτίωση των γνωστικών ελλειμμάτων ή την επιβράδυνση της εξέλιξης προς άνοια. Η εξέλιξη δεν είναι ίδια για όλους τους ασθενείς και υπάρχουν παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν τις πιθανότητες εκδήλωσης άνοιας και άλλοι που δρουν προστατευτικά.

Το συνηθισμένο κλινικό σενάριο είναι αυτό του ηλικιωμένου ατόμου που διατηρεί, γενικά, ικανοποιητική λειτουργικότητα αλλά παραπονείται για προβλήματα στη μνήμη. Αντί να αποδοθούν στο γήρας, αυτά τα προβλήματα πρέπει να διερευνηθούν, ιδιαίτερα αν επιβεβαιώνονται από άτομο που ζει μαζί με τον ηλικιωμένο. Η καλή κλινική εξέταση και το καλό ιστορικό παρέχουν ανεκτίμητες πληροφορίες και κατευθύνουν ορθά τη διαγνωστική σκέψη. Επιπλέον, βοήθεια παρέχεται από νευροψυχολογικό έλεγχο/ψυχομετρικές δοκιμασίες και από την απεικονιστική εξέταση εγκεφάλου με τη χρήση αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας.

Καθώς δεν υπάρχουν φάρμακα εγκεκριμένα για την αντιμετώπιση της διαταραχής, αυτή στρέφεται προς την εγκαθίδρυση θεραπευτικής σχέσης με τον ασθενή και την οικογένειά του, την τακτική παρακολούθηση με στόχο την έγκαιρη αναγνώριση πρώιμων συμπτωμάτων άνοιας, τον αποκλεισμό δυνητικά αναστρέψιμων αιτιών γνωστικής δυσλειτουργίας (σωματικά και ψυχιατρικά νοσήματα, ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων) και τον έλεγχο επιβαρυντικών παραγόντων, όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, το κάπνισμα και η παχυσαρκία.

Σε αυτή την ανασκόπηση περιγράφουμε βασικά σημεία σχετικά με την ΗΝΔ: κλινικά γνωρίσματα, παθοφυσιολογία, επιδημιολογικά δεδομένα, φυσική ιστορία και παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη προς άνοια. Συζητούμε για τη σημασία του ψυχομετρικού και του απεικονιστικού ελέγχου, για τις βασικές αρχές αντιμετώπισης και κάνουμε μια βραχεία αναφορά σε βιολογικούς δείκτες. Επικεντρωνόμαστε σε θέματα που έχουν περισσότερη σημασία για τον κλινικό γιατρό και μπορούν να του φανούν χρήσιμα στην καθημερινή κλινική πράξη.



**Λέξεις ευρητηρίου:** άνοια, διαταραχές μνήμης, ήπια νοητική διαταραχή, νευρογνωσιακός έλεγχος



Παραπομπή

**Θ. Κυζιριδής, Α. Θεοφυλίδης. Ήπια νοητική διαταραχή: ζητήματα της κλινικής πράξης. Επιστημονικά Χρονικά 2019; 24(4): 506-525**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

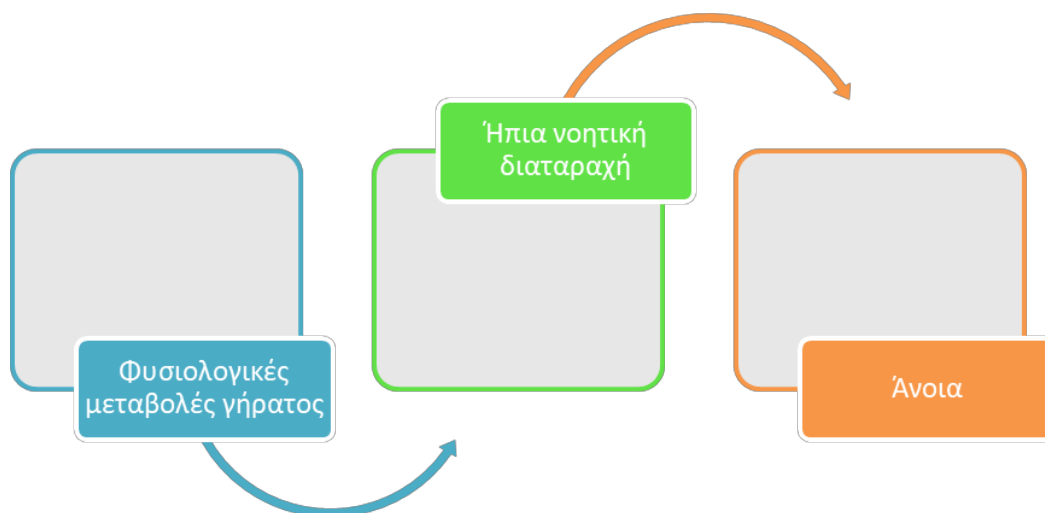
Καθώς οι κοινωνίες γερνούν [1] οι επαγγελματίες υγείας έρχονται αντιμέτωποι συχνότερα με τη φροντίδα περισσότερων ηλικιωμένων ασθενών. Είτε σε επίπεδο εξωτερικών ιατρείων, τακτικών ή επειγόντων, είτε στα πλαίσια της νοσηλείας στο νοσοκομείο, οι κλινικοί γιατροί αντιμετωπίζουν ηλικιωμένους ασθενείς για διάφορα προβλήματα υγείας.

Συχνά, οι συγγενείς αυτών των ασθενών ή, κάποιες φορές, και οι ίδιοι παραπονούνται για προβλήματα στη μνήμη και κάποιες αλλαγές στη συμπεριφορά. Παρ' όλα αυτά, το ιστορικό και η κλινική εξέταση δεν τεκμηριώνουν τη διάγνωση της άνοιας. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα μπορεί να είναι το ακόλουθο:

«Ένας άνδρας 76 ετών προσέρχεται στο εξωτερικό ιατρείο λόγω αιτιάσεων για προβλήματα μνήμης. Αναφέρει ότι κάποιες φορές δυσκολεύεται αρκετά να θυμηθεί ονόματα ή λέξεις και κάποιες φορές μπορεί να ξεχνά ανοιχτή τη βρύση της κουζίνας. Συνήθως δεν αντιμετωπίζει προβλήματα με την καθημερινή του λειτουργικότητα. Η σύζυγός του αναφέρει ότι τα τελευταία χρόνια δείχνει όντως να ξεχνά. Ο ασθενής

είναι καλά προσανατολισμένος, χωρίς αντιληπτικές ή σκεπτικές διαταραχές αλλά από τον νευροψυχολογικό έλεγχο προκύπτουν κάποια ελλείμματα. Από το ιστορικό αναφέρει καρδιοχειρουργική επέμβαση για στεφανιαία νόσο προ 5 ετών, μετά την οποία διέκοψε το κάπνισμα. Λαμβάνει αντιαιμοπεταλιακή και αντιυπερτασική αγωγή και δεν πίνει αλκοόλ παρά σπάνια. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δείχνει ήπια φλοιική ατροφία και αραιές, ισχαιμικού τύπου βλάβες στη λευκή ουσία».

Όπως θα περιγράψουμε παρακάτω, η **ήπια νοητική διαταραχή (ΗΝΔ)** αποτελεί μια μεταβατική, νοσολογική κατάσταση μεταξύ των γνωστικών αλλαγών που επέρχονται «φυσιολογικά» λόγω γήρατος και της άνοιας (Γράφημα 1). Η έγκαιρη ανίχνευσή της έχει σημασία καθώς, με τις κατάλληλες παρεμβάσεις, όπως η εκπαίδευση του ασθενούς και της οικογένειάς του, μπορεί να σταθεροποιηθεί η κατάσταση ή να επιβραδυνθεί η εξέλιξη προς την άνοια. Αυτά συνεπάγονται βελτίωση της ποιότητας ζωής (ασθενούς και συγγενικού περιβάλλοντος) και εξοικονόμηση πόρων για τους ίδιους και το σύστημα υγείας.



**Γράφημα 1.** Η ΗΝΔ ως ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ φυσιολογικής γήρανσης και άνοιας.

### ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΗΝΔ

Παρόλο που η ιδέα της ύπαρξης μίας πρόδρομης κατάστασης της άνοιας Alzheimer (ΑΑ) χρονολογείται από μακρόν, ήταν μόλις πριν από 20 περίπου χρόνια που η έννοια της ΗΝΔ ταυτοποιήθηκε με σαφήνεια και χαρακτηρίστηκε κλινικά [2].

Πρόκειται για ετερογενή κατάσταση μεταξύ φυσιολογικού γήρατος και πρώιμης άνοιας. Χαρακτηρίζεται από αντικειμενικά γνωστικά ελλείμματα, σε αναντιστοιχία με την ηλικία του ασθενούς, ο οποίος όμως δεν έχει άνοια ούτε οι καθημερινές λειτουργικές δραστηριότητές του παραβλάπονται (Πίνακας 1) [3, 4].

Αιτιάσεις για προβλήματα γνωστικών λειτουργιών (από τον ασθενή ή το συγγενικό περιβάλλον)
Έκπτωση γνωστικών λειτουργιών που μπορεί να διαπιστωθεί
Η γνωστική δυσλειτουργία δεν είναι αναμενόμενη για την ηλικία του ασθενούς
Φυσιολογικές (ή σχεδόν φυσιολογικές) λειτουργικά δραστηριότητες
Η γνωστική δυσλειτουργία και οι λειτουργικές δυσκολίες δεν είναι τέτοιας βαρύτητας που να δικαιολογούν τη διάγνωση της άνοιας

**Πίνακας 1.** Διάγνωση ΗΝΔ [4].

Εκτός από τα νευρογνωσιακά ελλείμματα, συχνά είναι δυνατό να συνυπάρχουν και ψυχιατρικές εκδηλώσεις. Οι συνηθέστερες από αυτές φαίνεται να είναι η κατάθλιψη, η απάθεια και η ευερεθιστότητα [5, 6]. Νευροψυχιατρικά συμπτώματα έχουν αναφερθεί σε ως και το 30% ηλικιωμένων ατόμων με ΗΝΔ και η παρουσία τους σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση στην άνοια [7].

Αναγνωρίζεται κλινικά με αυξανόμενη συχνότητα ως ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας για δύο λόγους:

- Είναι συχνή, και
- Σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα, ιδιαίτερα με τη μετέπειτα κλινική εκδήλωση άνοιας [8].

Η ΗΝΔ θα πρέπει να αναγνωρίζεται και οι πάσχοντες από αυτήν να παρακολουθούνται συστηματικά για τυχόν εμφάνιση έκπτωσης λειτουργικότητας ή γνωστικών λειτουργιών λόγω του αυξημένου κινδύνου μετέπειτα εκδήλωσης άνοιας [9].

Παρά το γεγονός ότι έχει αποσπάσει σημαντική προσοχή, η ΗΝΔ έχει αποτελέσει και αντικείμενο επιστημονικών διαφωνιών για λόγους όπως η κλινική ετερογένεια της διαταραχής και η αβεβαιότητα όσον αφορά την έκβαση, η ασάφεια των διαγνωστικών κριτηρίων, το αν είναι μία αμιγώς κλινική οντότητα ή υπάρχουν και ενδεικτικές παθολογοανατομικές βλάβες [10]. Παρ' όλα αυτά, η ορθή διάγνωσή της έχει σημασία για τους παρακάτω λόγους:

- Γίνεται ολοένα και συχνότερη λόγω της γήρανσης του πληθυσμού.

- Σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε άνοια κάτι που ενδεχομένως σημαίνει ότι αντικατοπτρίζει μία παθολογική υποκείμενη νοσολογική διεργασία και δεν αποτελεί απλώς έκφραση φυσιολογικής γήρανσης. Ακόμη και μεταξύ ατόμων που δεν παρουσιάζουν εξέλιξη προς άνοια αλλά υποστρέφουν σε μία κατάσταση φυσιολογικών νοητικών λειτουργιών, ο κίνδυνος μετέπειτα εκδήλωσης ΗΝΔ ή άνοιας είναι υψηλότερος συγκριτικά με όσους δεν εκδήλωσαν ποτέ ΗΝΔ.
- Η έρευνα της ΗΝΔ μπορεί να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τους μηχανισμούς της διαταραχής σε στάδια πριν από την έκδηλη εμφάνιση άνοιας και μπορεί να συμβάλλει στην ανακάλυψη βιολογικών δεικτών για την πρόωμη ανίχνευση της ΗΝΔ καθώς και στρατηγικών πρόληψης, θεραπευτικών και μη θεραπευτικών παρεμβάσεων τόσο για την ΗΝΔ όσο και για την άνοια [11].
- Για να αποκλειστούν καταστάσεις που μπορεί να προκαλούν αναστρέψιμη έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών.
- Για να βοηθηθούν οι ασθενείς και οι οικογένειές τους να κατανοήσουν τη φύση της διαταραχής [12].

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ

### Επιδημιολογία

Η ΗΝΔ φαίνεται πως επηρεάζει ποσοστό περίπου 19% των ατόμων άνω των 65 ετών [13] αλλά, τουλάχιστον στην κοινότητα, είναι δύσκολο να καθοριστεί με ακρίβεια. Έτσι, μπορεί να κυμαίνεται από χαμηλά ποσοστά, περίπου 3%, φθάνοντας ως

και το 25%, κάτι που εξαρτάται και από τη μέση ηλικία του δείγματος των ατόμων που εξετάζονται και επηρεάζεται από την απουσία τυποποιημένων διαγνωστικών κριτηρίων [14]. Για τα άτομα άνω των 71 ετών που διαβιών στην κοινότητα μπορεί να φθάνει ως και το 22%. Αυτό το ποσοστό διπλασιάζεται σχεδόν (40%) σε μελέτες επιπολασμού ηλικιωμένων ατόμων που παρακολουθούνται σε ιατρεία διαταραχών μνήμης [7].

### Παράγοντες κινδύνου για ΗΝΔ

Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση ΗΝΔ περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο, καρδιαγγειακά νοσήματα (στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή, διαβήτης, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία), παχυσαρκία, κάπνισμα, ψυχιατρικές διαταραχές (κατάθλιψη), ύπαρξη αλληλίου ApoE4. Αντιθέτως, προστατευτικά φαίνεται να δρουν το υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο, η σωματική δραστηριότητα και δραστηριότητες που βοηθούν τις νοητικές λειτουργίες, και η κατάλληλη διατροφή 'με ακόρεστα λιπαρά οξέα [11].

### Φυσική ιστορία ΗΝΔ

Η εξέλιξη της διαταραχής δεν είναι παρόμοια για όλους. Κάποιοι ασθενείς με ΗΝΔ θα εκδηλώσουν τελικά κάποια μορφή άνοιας. Κάποιοι άλλοι δεν θα παρουσιάσουν κάποια εξέλιξη και η κατάστασή τους θα παραμείνει στάσιμη [15]. Επιπλέον, κάποιες περιπτώσεις ΗΝΔ σχετίζονται με

αναστρέψιμες αιτίες γνωστικής δυσλειτουργίας (ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, γενικές ιατρικές καταστάσεις, ψυχιατρικές διαταραχές, όπως κατάθλιψη και διαταραχές ύπνου) [12].

Υπολογίζεται ότι περίπου 46% των ασθενών με ΗΝΔ θα εκδηλώσουν άνοια μέσα σε 3 χρόνια συγκριτικά με το 3% των ατόμων ίδιας ηλικίας χωρίς τη διαταραχή [16] αν και από μετα-ανάλυση έχει φανεί πως, γενικά, ο ετήσιος ρυθμός προόδου της ΗΝΔ σε άνοια είναι χαμηλός και κυμαίνεται σε επίπεδα 5-10% [17].

Η συχνότερη μορφή είναι αυτή του αμνησικού τύπου (Πίνακας 2) [4] και φαίνεται ότι οι πάσχοντες από αυτήν παρουσιάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό εξέλιξη προς ΑΑ [18, 19]. Κλινικά χαρακτηριστικά ενδεικτικά ΗΝΔ που οφείλεται σε ΑΑ περιλαμβάνουν την ύπαρξη διαταραχών μνήμης, την προοδευτική έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών (μήνες ως έτη) και την απουσία παρκινσονισμού/οπτικών ψευδαισθήσεων (ενδεικτικών άνοιας με σωματία Lewy)/αγγειακών παραγόντων κινδύνου και εκτεταμένης αγγειακής εγκεφαλικής βλάβης στην απεικόνιση εγκεφάλου (ενδεικτικών αγγειακής νοητικής διαταραχής)/έκδηλων διαταραχών της γλώσσας ή της συμπεριφοράς (ενδεικτικών μετωποκροταφικής άνοιας) [20].

Η ΗΝΔ αμνησικού τύπου κατά την οποία παραβλάπτονται πολλαπλοί τομείς φαίνεται να οδηγεί σε άνοια σε πολύ ψηλότερο ποσοστό (50% σε 3 έτη) συγκριτικά με την αντίστοιχη διαταραχή κατά την οποία παραβλάπτεται μόνο η μνήμη (20%) [21].

Τύπος ΗΝΔ	Γνωσιακό έλλειμμα
Αμνησικός	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 τομέας-μνήμη</li> <li>• Πολλαπλοί τομείς               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Διαταραχή μνήμης σε συνδυασμό με διαταραχή σε <math>\geq 1</math> από τα ακόλουθα                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Γλώσσα</li> <li>▪ Εκτελεστική λειτουργία</li> <li>▪ Οπτικοχωρική λειτουργία</li> <li>▪ Προσοχή</li> <li>▪ Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
Μη αμνησικός	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ένας τομέας               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ένα από τα ακόλουθα                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Γλώσσα</li> <li>▪ Εκτελεστική λειτουργία</li> <li>▪ Οπτικοχωρική λειτουργία</li> <li>▪ Προσοχή</li> <li>▪ Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Πολλαπλοί τομείς               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>&gt;1</math> από τα προαναφερθέντα ελλείμματα</li> </ul> </li> </ul>

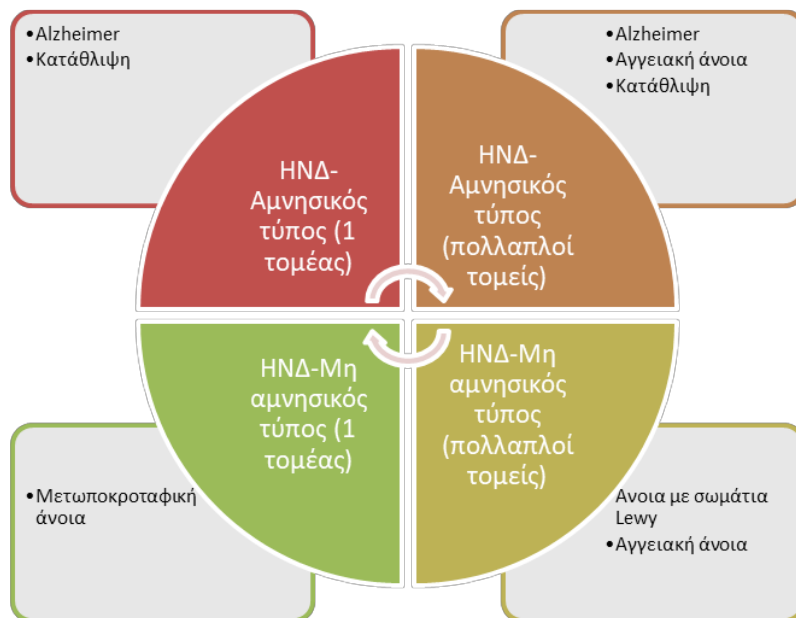
**Πίνακας 2.** Τύποι ΗΝΔ [4].

Η ΗΝΔ κατά την οποία παραβλάπεται ένας τομέας των γνωστικών λειτουργιών, πλην της μνήμης, είναι πιθανό, σε αντιδιαστολή με την αμνησικού τύπου διαταραχή, να εξελιχθεί προς μετωποκροταφική άνοια ή άνοια με σωμάτια Lewy. Η διαταραχή κατά την οποία παραβλάπονται πολλαπλοί τομείς γνωστικών λειτουργιών συνάδει περισσότερο με εξέλιξη προς αγγειακή άνοια (Γράφημα 2) [3, 4].

Το ποιοι ασθενείς με ΗΝΔ θα εκδηλώσουν τελικά άνοια φαίνεται πως εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες:

- Τη βαρύτητα και τη φύση της γνωστικής δυσλειτουργίας, όπως εκτιμάται αρχικά (ιδιαίτερα τη διαταραχή στην επεισοδιακή ανάκληση).

- Την ηλικία.
- Την ύπαρξη συγκεκριμένου γονότυπου (ApoE4).
- Την ύπαρξη λειτουργικών προβλημάτων.
- Την ύπαρξη μεταβολών στις δομικές απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου (ιδιαίτερα την απώλεια όγκου σε υπόκαμπο και ενδορινικό φλοιό καθώς και την εγκεφαλική ατροφία).
- Τον ελαττωμένο μεταβολισμό σε εγκεφαλικές περιοχές με βάση λειτουργικές απεικονιστικές εξετάσεις.
- Την ανεύρεση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) βιοδεικτών που συνάδουν με την ύπαρξη ΑΑ [22].



**Γράφημα 2.** Πιθανή εξέλιξη ή υποκείμενη αιτία αναλόγως του τύπου της HND [τροποποιημένο από 4].

Το κατά πόσο η γνωστική δυσλειτουργία ή τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα είναι χρήσιμοι προγνωστικοί δείκτες εξέλιξης προς άνοια είναι μάλλον ασαφές. Ο συνδυασμός κλινικών μεταβολών (περιλαμβανομένων των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων) με συνυπάρχοντα νευροαπεικονιστικά ευρήματα και βιολογικούς δείκτες θα μπορούσε να προβλέψει με μεγαλύτερη ισχύ την ταχύτερη εξέλιξη προς ΑΑ [23].

Τα νευροψυχιατρικά σύνδρομα αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας. Συμπεριφορικές διαταραχές μπορεί να εμφανίζονται χρόνια πριν από την κλινική εκδήλωση άνοιας με τα γνωστικά ελλείμματα και τη λειτουργική έκπτωση [24]. Για παράδειγμα, η κατάθλιψη όψιμης έναρξης μπορεί να συνιστά πρόδρομο στάδιο ΑΑ ή να

αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης HND σε άτομα χωρίς γνωστικές διαταραχές [25].

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση παραγόντων όπως:

- Κεντρικό χολινεργικό έλλειμμα που σχετίζεται με απουσία νευρώνων στον βασικό πυρήνα του Meynert [26]. Εξάλλου, είναι γνωστή και επαρκώς τεκμηριωμένη η αρνητική επίδραση των αντιχολινεργικών φαρμάκων στις γνωστικές λειτουργίες [27].
- Την ύπαρξη καρδιαγγειακών νοσημάτων [28] τα οποία είναι συχνά στους ηλικιωμένους και η αντιμετώπισή τους έχει φανεί να δρα προστατευτικά όσον αφορά την πρόληψη εμφάνισης

αγγειακής άνοιας και ΑΑ [29]. Ο ρόλος τους στην παθογένεση της ΗΝΔ πιθανώς υποεκτιμάται, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς ατόμων που δεν έχουν υποβληθεί σε απεικονιστική εξέταση εγκεφάλου [30]. Για παράδειγμα, από μελέτη έχει φανεί ότι η συμμετοχή των καρδιαγγειακών προβλημάτων στην παθογένεση της ΗΝΔ βρίσκεται σε ενδάμεση θέση μεταξύ μεταβολών που επέρχονται λόγω γήρανσης και αυτών που οφείλονται σε πρώιμες εκδηλώσεις ΑΑ [28].

- Τον ρόλο της εναπόθεσης αμυλοειδούς και νευρο-ινιδιακών σχηματισμών σε περιοχές του μέσου κροταφικού λοβού [31]. Τα άτομα με ΗΝΔ φαίνεται πως έχουν ενδιάμεσες ποσότητες τέτοιων παθολογικών ευρημάτων (μεταξύ φυσιολογικών ηλικιωμένων και ασθενών με ΑΑ) [29].
- Τον ρόλο γενετικών παραγόντων: Οι φορείς του αλληλίου ε4 του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης Ε φαίνεται ότι παρουσιάζουν ταχύτερη πρόοδο από την ΗΝΔ στην ΑΑ [32]. Πρόκειται για μετάλλαξη που μεταβάλλει τη μεταφορά της χοληστερόλης και τη συναπτική πλαστικότητα [29].

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Όλοι οι ασθενείς με υποψία ΗΝΔ θα πρέπει να υποβάλλονται σε λήψη αναλυτικού

Γενικό πλαίσιο κατά τη λήψη του ιστορικού

- Ασθενής και συγγενείς να κάθονται ο ένας δίπλα στον άλλο και όχι απέναντι
- Πρώτα ερωτάται ο ασθενής, για λίγα λεπτά, χωρίς να επιτραπεί στους συγγενείς να διακόψουν αυτά που λέει
- Κατόπιν, με την άδεια του ασθενούς και παρουσία του, απευθύνονται ερωτήσεις στους συγγενείς

ιστορικού και σε φυσική εξέταση με επικέντρωση στις γνωστικές λειτουργίες, στη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς, σε τυχόν φάρμακα που λαμβάνει (και μπορεί να επηρεάσουν τις νοητικές λειτουργίες, π.χ., βενδοζιαζεπίνες, υπναγωγά Z, οπιοειδή, αντιισταμινικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά), στην τυχόν ύπαρξη νευρολογικών ή ψυχιατρικών διαταραχών και σε εργαστηριακό έλεγχο (απεικόνιση εγκεφάλου, θυρεοειδική λειτουργία, επίπεδα φυλλικού οξέος και βιταμίνης Β12). Κύριοι στόχοι των παραπάνω είναι:

- Η διάκριση της ΗΝΔ από τη φυσιολογική γήρανση και την άνοια, και
- Ο αποκλεισμός δυνητικά αναστρέψιμων καταστάσεων που μπορεί να προκάλεσαν την ΗΝΔ [20].

Από το ιστορικό θα πρέπει να διεκρινιστούν η φύση των νοητικών προβλημάτων, η έναρξη και η χρονική πορεία τους (Πίνακας 3). Οι πληροφορίες που δίνει ο ασθενής μπορεί να είναι αντικρουόμενες με τις πληροφορίες που δίνουν τα άτομα του συγγενικού περιβάλλοντος. Κάτι τέτοιο μπορεί να συμβαίνει λόγω απουσίας εναισθησίας, συναισθηματικής φόρτισης ή προσπάθειας αποφυγής της ιατρικής παρακολούθησης [33].



<p>Εναρξη και πορεία των συμπτωμάτων</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πότε ήταν η τελευταία φορά που ο ασθενής ήταν τελείως καλά;</li> <li>• Από τότε, υπάρχει εξέλιξη των συμπτωμάτων; Αν ναι, είναι ταχεία ή βραδεία;</li> </ul>
<p>Φύση των συμπτωμάτων</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μνήμη <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Επαναλαμβάνει συνεχώς;</li> <li>○ Δεν θυμάται που έχει βάλει πράγματα;</li> <li>○ Βασίζεται περισσότερο σε σημειώματα;</li> <li>○ Ξεχνάει ονόματα ή οικεία πρόσωπα;</li> </ul> </li> <li>• Γλώσσα <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Έχει πρόβλημα στο να βρίσκει λέξεις;</li> </ul> </li> <li>• Οπτικοχωρική/εκτελεστική λειτουργία <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Υπάρχουν προβλήματα με <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Την οδήγηση;</li> <li>▪ Τη λήψη φαρμάκων;</li> <li>▪ Τη διαχείριση οικονομικών ζητημάτων;</li> <li>▪ Δραστηριότητες που μέχρι πρότινος εκτελούσε κανονικά;</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p>Μεταβολές στη συμπεριφορά</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαπιστώνονται άγχος, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη;</li> <li>• Υπάρχουν μεταβολές στην προσωπικότητα; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Παρορμητικότητα</li> <li>○ Απώλεια ενσυναίσθησης</li> <li>○ Κοινωνικά ακατάλληλη συμπεριφορά</li> </ul> </li> <li>• Υπάρχουν οπτικές ψευδαισθήσεις;</li> <li>• Διαπιστώνονται παραληρητικές ιδέες;</li> <li>• Υπάρχουν διαταραχές ύπνου;</li> <li>• Διαπιστώνονται διαταραχές στη βάρδιση, στην κίνηση ή στη στάση του σώματος;</li> </ul>

**Πίνακας 3.** Ιστορικό ασθενούς με ΗΝΔ [33].

Σημαντικό είναι να αποσαφηνιστεί κατά πόσο υπάρχει ψευδοάνοια. Αυτός ο όρος περιλαμβάνει τουλάχιστον δύο, διακριτές κλινικά, υπο-ομάδες:

- Στη μία, οι ασθενείς παραπονούνται για προβλήματα γνωστικών λειτουργιών. Η λειτουργικότητά τους δεν φαίνεται να είναι επηρεασμένη και οι απαντήσεις που συχνά δίνουν είναι «δεν ξέρω», αν και, όταν συνεργάζονται, τα αποτελέσματα στα τεστ είναι συνήθως φυσιολογικά.
- Στην άλλη, παρά την ικανοποιητική προσπάθεια που καταβάλλουν οι ασθενείς, υπάρχουν ελλείμματα σε τομείς των γνωστικών λειτουργιών (αφηρημένη σκέψη, μνήμη, προσοχή).

Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας συνήθως βελτιώνονται με την κατάλληλη θεραπεία, υπάρχουν όμως διχογνωμίες, όσον αφορά την εξέλιξη προς άνοια των ασθενών της δεύτερης ομάδας [34].

#### **ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Υπάρχουν αρκετές χρήσιμες κλίμακες εκτίμησης στην ψυχογηριατρική οι οποίες βοηθούν στην κατηγοριοποίηση των ασθενών σε μία νοσολογική ομάδα επάνω στο συνεχές φυσιολογικού γήρατος-άνοιας. Παρ' όλα αυτά, δεν συμπίπτουν απαραίτητα όσον αφορά τη διάγνωση καταστάσεων όπως είναι οι γνωστικές μεταβολές λόγω γήρατος, η ΗΝΔ ή η ήπια άνοια [15]. Εξάλλου, στην κλινική πράξη, χρησιμοποιούμε κατά κανόνα κλίμακες εκτίμησης προκειμένου να επιβεβαιώσουμε τη διάγνωση και τη

βαρύτητα της άνοιας, έτσι όπως τέθηκε με βάση το ιστορικό, τις πληροφορίες του συγγενικού περιβάλλοντος και την κλινική εξέταση.

Όμως, η χρήση ενός σταθμισμένου τεστ για την εξέταση των γνωστικών λειτουργιών είναι συνήθως το εναρκτήριο σημείο για την πιο ενδελεχή νευροψυχολογική εκτίμηση ασθενών που προσέρχονται με αιτιάσεις για διαταραχές μνήμης. Είναι, επιπλέον, κάτι που συστήνεται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες [12]. Τα νευροψυχολογικά τεστ μπορούν να διακρίνουν με ακρίβεια τα υγιή (όσον αφορά τις γνωστικές λειτουργίες) άτομα από αυτά που έχουν ακόμη και μικρού βαθμού ΗΝΔ με ευαισθησία πάνω από 80% και ειδικότητα που ξεπερνά το 90%. Επίσης, έχει βρεθεί ότι μπορούν να προβλέψουν με ακρίβεια την εξέλιξη προς άνοια. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς την ύπαρξη μιας μπαταρίας τεστ που να αποτελεί το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση της ΗΝΔ [2].

Η επιλογή του τεστ εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Στην πράξη πάντως, στα πλαίσια μιας ψυχογηριατρικής εκτίμησης, τα δύο πιο δημοφιλή, και εύκολα στην εφαρμογή τους τεστ, είναι το Mini Mental State Examination (MMSE) και το Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Το πρώτο δημιουργήθηκε ως ένα τεστ γενικού ελέγχου γνωστικών λειτουργιών για ψυχιατρικούς ασθενείς -όχι, κατ' αποκλειστικότητα για ασθενείς με άνοια. Έχει ευαισθησία 45-60% και ειδικότητα 65-90% με όριο την τιμή 27-28/30. Το δεύτερο δημιουργήθηκε για την ανίχνευση της ΗΝΔ ενώ, επιπλέον, περιελάμβανε έλεγχο μετωπιαίων και εκτελεστικών λειτουργιών

για την ανίχνευση άτυπων ανοϊκών συνδρόμων. Έχει ευαισθησία 80-100% και ειδικότητα 50-76% για την ανίχνευση της ΗΝΔ με όριο την τιμή 25/26. Σήμερα, υπάρχουν διαθέσιμα τεστ συγκεκριμένα για την ανίχνευση της ΗΝΔ (Memory Alteration Test, Quick Screen for Mild Cognitive Impairment) [14, 35].

## ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

### Δομικές εξετάσεις

Η νευροαπεικόνιση δεν συστήνεται ως ρουτίνα στην εκτίμηση ασθενών με ΗΝΔ, όμως προτείνεται ότι μπορεί να βοηθήσει στην αιτιολογία και στην πρόγνωση της διαταραχής [36]. Από τη στιγμή που ένας ασθενής έχει φανεί, τόσο κλινικά όσο και από τον νευροψυχολογικό έλεγχο, να παρουσιάζει διαταραχές μνήμης μπορεί να ζητηθεί νευροαπεικονιστική εξέταση. Η **αξονική τομογραφία εγκεφάλου (CT)** μπορεί να αποκλείσει σοβαρές δομικές ανωμαλίες, όπως υποσκληρίδιο αιμάτωμα, όγκο, μεγάλο έμφρακτο ή υδροκέφαλο [37]. Η ατροφία του μέσου κροταφικού λοβού, ενδεικτικό εύρημα ΗΝΔ ή πιθανώς ΑΑ, μπορεί επίσης να φανεί και στη CT [38], αλλά η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι προτιμότερη όσον αφορά την απεικόνιση ανατομικών δομών που σχετίζονται με μεμονωμένα προβλήματα μνήμης ή ήπια γνωστικά ελλείμματα [37].

Η **MRI** έχει χρησιμοποιηθεί επανειλημμένως σε μελέτες ασθενών με ΗΝΔ [39] καθώς μπορεί να καταδείξει την εξέλιξη της διαταραχής σε άνοια με βάση ογκομετρικές εκτιμήσεις δομών όπως είναι ο

υπόκαμπος, ο ενδορινικός φλοιός, αλλά και ολόκληρος ο εγκέφαλος με τις κοιλίες [40]. Μάλιστα, η εκφύλιση του ενδορινικού φλοιού είναι ένα σημαντικό αρχικό στάδιο της τυπικής ΑΑ με πάνω από τους μισούς νευρώνες της στοιβάδας II να έχουν απωλεσθεί μέχρι να γίνει κλινικά έκδηλη η γνωστική δυσλειτουργία. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα πρώιμα στάδια της ΑΑ μπορεί να σχετίζονται με διανευρωνική διάχυση της παθολογικής πρωτεΐνης ταυ στο κύκλωμα ενδορινικού φλοιού-υποκάμπου [41].

Η MRI έχει ευαισθησία στην παρακολούθηση των μεταβολών που επέρχονται στον εγκέφαλο με τη γήρανση αλλά και σε περιπτώσεις ταχύτερης εξέλιξης τέτοιων μεταβολών όπως συμβαίνει όταν τελικά εκδηλώνεται άνοια [7]. Μετα-ανάλυση έχει δείξει ότι η ατροφία του υποκάμπου και του ενδορινικού φλοιού είναι χαρακτηριστική της ΗΝΔ, ότι υπάρχει μεγαλύτερο βαθμό ατροφία σε αυτές τις περιοχές σε ηλικιωμένους με ΗΝΔ συγκριτικά με «φυσιολογικούς» ηλικιωμένους και ότι η ατροφία σε αυτές τις περιοχές είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας εξέλιξης της ΗΝΔ σε άνοια σε διάστημα 2 ετών [42].

Εστίες αυξημένου σήματος στη λευκή ουσία ανευρίσκονται συχνά σε MRI ατόμων με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου και μπορεί να έχουν σημαντικές επιδράσεις στην υγεία και στις νοητικές λειτουργίες. Όσον αφορά τις τελευταίες, κυρίως φαίνεται να παραβλάπτονται η εκτελεστική λειτουργικότητα και η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών [38]. Η MRI μπορεί επίσης (όπως και η CT) να

χρησιμοποιηθεί για τον αποκλεισμό αιτίων γνωστικής δυσλειτουργίας (υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, όγκος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) [43].

### Λειτουργικές εξετάσεις

Από τις λειτουργικές απεικονιστικές εξετάσεις, η χρήση **τομογραφίας με εκπομπή ποζιτρονίων (PET)** έχει δείξει ευρήματα παρόμοια με αυτά που συναντά κανείς σε ασθενείς με ΑΑ, δηλαδή ελαττωμένο μεταβολισμό σε κροταφικές και βρεγματικές περιοχές, κάτι που θα μπορούσε να αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα εξέλιξης προς αυτή τη μορφή άνοιας [44]. Ανεξαρτήτως, πάντως, των ποικίλων λειτουργικών απεικονιστικών εξετάσεων που έχουν διενεργηθεί μέχρι σήμερα, τα ευρήματα καταδεικνύουν συγκεκριμένες περιοχές που επηρεάζονται στα πρόδρομα στάδια της ΑΑ. Πρόκειται για:

- Τον ιππόκαμπο: τα παθολογοανατομικά ευρήματα γίνονται πρώτα εμφανή στον ενδορινικό φλοιό, ο οποίος αποτελεί τμήμα ενός εγκεφαλικού συστήματος που σχετίζεται με τη μνήμη.
- Την έλικα του προσαγωγίου: το πρόσθιο τμήμα της μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκτελεστική λειτουργικότητα μέσω συνδέσεων με τον προμετωπιαίο φλοιό.
- Τον βρεγματικό φλοιό (κατώτερο τμήμα) [45].

### ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΕΝΥ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Τα ευρήματα από το ΕΝΥ περιλαμβάνουν χαμηλά επίπεδα του πεπτιδίου 1-42 του αμυλοειδούς β (Αβ1-42) και αυξημένα επίπεδα ολικής ή φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης ταυ ή του λόγου Αβ1-42/πρωτεΐνης ταυ. Πρόκειται για ευρήματα από ασθενείς με ΗΝΔ με το προφίλ ΑΑ, κάτι που μπορεί να ερμηνεύεται ως προβλεπτικός παράγοντας εξέλιξης προς αυτή τη μορφή άνοιας [46]. Από τους περιφερικούς βιολογικούς δείκτες έχουν εξεταστεί διάφορες κυτταροκίνες, Αβ και άλλες πρωτεΐνες στον ορό, και ισομορφές της ΑΡΟΕ ε αλλά τα ευρήματα είναι μάλλον ασαφή [7].

### ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Στόχοι της αντιμετώπισης των ασθενών με ΗΝΔ είναι:

- Η εγκαθίδρυση θεραπευτικής σχέσης με τον ασθενή και το οικογενειακό του περιβάλλον και η φροντίδα για τη σωματική και την ψυχική υγεία του ασθενούς και του ατόμου που τον φροντίζει.
- Η βελτίωση της κατάστασης ή η επάνοδος στο προηγούμενο «φυσιολογικό» επίπεδο γνωστικών λειτουργιών, αν είναι εφικτό αυτό.
- Η σταθεροποίηση συνυπαρχόντων ιατρικών προβλημάτων (π.χ., καλός έλεγχος αγγειακών παραγόντων κινδύνου).

- Η διευκόλυνση της ανεξάρτητης διαβίωσης του ασθενούς και η βελτίωση της ποιότητας ζωής του.
- Η τακτική παρακολούθηση και η παροχή ενός δικτύου ασφαλείας σε περίπτωση επιδείνωσης της κατάστασης [47].

Οι Cooper και συν. [48] διεξήγαγαν μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με στόχο να αξιολογήσουν τις παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της διαταραχής αλλά τα ευρήματά τους ήταν αρνητικά όσον αφορά τόσο φαρμακολογικές όσο και άλλου είδους (π.χ., ψυχολογικές, άσκηση) παρεμβάσεις, αν και η αεροβική άσκηση και πνευματικές δραστηριότητες ίσως έχουν μικρή αλλά σημαντική επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες ατόμων με ΗΝΔ [35].

Οι αναστολές χολινεστεράσης, που χρησιμοποιούνται ευρέως στην αντιμετώπιση της άνοιας, δεν φαίνεται να έχουν κάποια θέση στην αντιμετώπιση της ΗΝΔ [49] και οποιοδήποτε όφελος μπορεί να προκύψει από αυτά τα φάρμακα είναι παροδικό και περιορισμένο [29]. Αυτά τα φάρμακα δεν έχει φανεί να ελαττώνουν τον κίνδυνο εξέλιξης σε άνοια στα 1 και στα 3 έτη. Επιπλέον, το βραχυπρόθεσμο (<12 μηνών) όφελος στις γνωστικές λειτουργίες είναι περιορισμένο ή μη σημαντικό σε αντίθεση με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκαλέσουν [35].

Οι γιατροί θα πρέπει να ενθαρρύνουν την τακτική παρακολούθηση των ασθενών ώστε, αν εμφανιστεί άνοια, να διαγνωστεί όσο το δυνατό ενωρίτερα [49]. Επιπλέον, παράγοντες κινδύνου, όπως είναι τα

αγγειακά προβλήματα (υπέρταση, διαβήτης, υπερλιπιδαιμία) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται επαρκώς [48], κάτι που ισχύει και για τυχόν συνυπάρχουσες παθήσεις, όπως ο υποθυρεοειδισμός και η κατάθλιψη. Φάρμακα με αντιχολινεργική δράση θα πρέπει να αποφεύγονται [29]. Τα φάρμακα που είναι απαραίτητο να λαμβάνει ο ασθενής θα πρέπει να περιορίζονται στον μικρότερο δυνατό αριθμό και το θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να είναι απλοποιημένο [47].

Ο συστηματικός έλεγχος ασυμπτωματικών ηλικιωμένων ατόμων για τυχόν ύπαρξη ΗΝΔ δεν συστήνεται λόγω ανεπαρκών ενδείξεων για τη χρησιμότητά του. Όμως, αυθόρμητες αιτιάσεις από άτομα άνω των 50 ετών για προβλήματα μνήμης, ιδιαίτερα όταν επιβεβαιώνονται και από συγγενικό/οικείο πρόσωπο, θα πρέπει να οδηγούν σε συστηματική ιατρική εκτίμηση [29].

Συχνά αυτές οι περιπτώσεις αντιμετωπίζονται με ένα συνδυασμό πληροφόρησης, υποστήριξης και ιατρικού ελέγχου σε ετήσια βάση. Δεν θα πρέπει να διαφεύγει της προσοχής ότι, πολλές φορές, οι φροντιστές αυτών των ατόμων μπορεί να παρουσιάσουν επιβάρυνση αντίστοιχη με των ατόμων που φροντίζουν ασθενείς με άνοια [22]. Η διάγνωση της ΗΝΔ μπορεί να προκαλέσει στιγματισμό και έντονο άγχος καθώς η πορεία της διαταραχής ποικίλει και η αντιμετώπιση είναι, κατ' ουσία, μόνο υποστηρικτική, δεν παύει όμως να είναι πολύ χρήσιμη στην κλινική πράξη [50].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΗΝΔ αποτελεί ένα ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ των μεταβολών που επέρχονται στις γνωστικές λειτουργίες λόγω γήρατος και της άνοιας. Σε αυτό έγκειται η σημασία της έγκαιρης αναγνώρισής της. Η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών μπορεί να συμβάλλει είτε στη σταθεροποίηση της κατάστασής τους ή στην επιβράδυνση της εξέλιξης προς άνοια.

Παθοφυσιολογικά φαίνεται πως αποτελεί συνισταμένη αρκετών παραγόντων χωρίς να είναι πλήρως αποσαφηνισμένος ο ρόλος καθενός εξ αυτών. Μεγάλη σημασία έχουν η καλή κλινική εξέταση και η σωστή

λήψη του ιστορικού που, κατόπιν, μπορούν να συμπληρωθούν από ψυχομετρικές (νευροψυχολογικός έλεγχος), εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις (συνήθως CT ή MRI εγκεφάλου).

Καθώς δεν υπάρχουν φάρμακα εγκεκριμένα για την αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης, οι καλύτερες μέθοδοι αντιμετώπισης είναι η αυξημένη κλινική υποψία και η τακτική παρακολούθηση των ασθενών και, επιπλέον, η καλή αντιμετώπιση ή η πρόληψη εμφάνισης καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Η ενημέρωση των ασθενών και του συγγενικού τους περιβάλλοντος μπορεί να βοηθήσει προς αυτή την κατεύθυνση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harper S. Economic and social implications of aging societies. *Science*. 2014;346:587-591.
2. Penna S. Cognitive and emotional dysfunction in mild cognitive impairment. *Clin Geriatr Med*. 2013;29:773-789.
3. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256:183-194.
4. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1160-1163.
5. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Petersen RC, Christianson TJ, Pankratz VS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging - Population-based study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:1193-1198.
6. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002;288:1475-1483.
7. Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, Khan BA, Boustani MA. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clin Geriatr Med*. 2013;29:873-893.

8. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*. 2002;59:198-205.
9. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report from the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1133-1142.
10. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment. Ten years later. *Arch Neurol*. 2009;66(12):1447-1455.
11. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013;29:753-772.
12. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. *Neurology*. 2018;90:126-135..
13. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, Dulberg C, Sweet RA, Gach HM, et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol*. 2007;64:416-420.
14. Breton A, Casey D, Arnaoutoglou NA. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34:233-242.
15. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58:1985-1992.
16. Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Lyketsos CG, Corcoran C, Green RC, Hayden K, et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder - the Cache County Study. *Neurology*. 2006;67:229-234.
17. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(4):252-265.
18. Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet*. 1997;349:763-765.
19. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303-308.
20. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment. A clinical review. *JAMA*. 2014;312(23):2551-2561.

21. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:916-924.
22. O'Brien JT, Grayson L. Mild cognitive impairment and predementia syndromes. In: Dening T, Thomas A (eds) *Oxford Textbook of Old Age Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press; 2013. 2nd edition: p. 415-430.
23. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's Dement*. 2011;7:280-292.
24. Stella F, Radanovic M, Balthazar MLF, Canineu PR, de Souza LC, Forlenza OV. Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27:230-235.
25. Geda YE, Knopman DS, Mrazek DA, Jicha GA, Smith GE, Negash S, et al. Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. *Arch Neurol*. 2006;63:435-440.
26. Mufson EJ, Ma SY, Cochran EJ, Bennett DA, Beckett LA, Jaffar S, et al. Loss of nucleus basalis neurons containing trkA immunoreactivity in individuals with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*. 2000;427:19-30.
27. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med*. 2000;93:457-462.
28. Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Wilson RS. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*. 2005;64:834-841.
29. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006;367:1262-1270.
30. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol*. 2003;2:15-21.
31. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 2001;58:397-405.
32. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*. 1995;273(16):1274-1278.
33. McCarten JR. Clinical evaluation of early cognitive symptoms. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):791-807.



34. Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms. In: Petersen RC (ed) Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease. Oxford: Oxford University Press; 2003. 1st edition: p. 42-62.
35. Lin JS, O'Connor E, Rossom R, Perdue LA, Burda BU, Thompson M, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Evidence Report 107. AHRQ Publication 14-05198-EF-1
36. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):270-279.
37. Petersen RC. Clinical evaluation. In: Petersen RC (ed) Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease. Oxford: Oxford University Press; 2003. 1st edition: p. 230-242.
38. Hampstead BM, Brown GS. Using neuroimaging to inform clinical practice for the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Clin Geriatr Med.* 2013;29:829-845.
39. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2000;47(4):430-439.
40. Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology.* 1999;52(8):1687-1689.
41. Howett D, Castegnaro A, Krzywicka K, Hagman J, Marchment D, Henson R, et al. Differentiation of mild cognitive impairment using an entorhinal cortex-based test of virtual reality navigation. *Brain.* 2019;142:1751-1766.
42. Schroeter ML, Stein T, Maslowski N, Neumann J. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *Neuroimage.* 2009;47:1196-1206.
43. Ries ML, Carlsson CM, Rowley HA, Sager MA, Gleason CE, Asthana S, et al. Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(5):920-934.
44. Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Koeppe RA, Reiman EM, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology.* 2009;73(15):1193-1199.
45. Johnson KA, Albert MS. Functional imaging. In: Petersen RC (ed) Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease. Oxford: Oxford University Press; 2003. 1st edition: p. 134-148.

46. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):228-234.
47. Bensadon BA, Odenheimer GL. Current management decisions in mild cognitive impairment. *Clin Geriatr Med.* 2013;29:847-871.
48. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2013;203:255-264.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dementia: Supporting People with Dementia and their Carers in Health and Social Care. Clinical Guideline 42. NICE, 2006.
50. Garand L, Lingler JH, Conner KO, Dew MA. Diagnostic labels, stigma, and participation in research related to dementia and mild cognitive impairment. *Res Gerontol Nurs.* 2009;2(2):112-121.

## *Mild cognitive impairment: issues of clinical practice*

Th. Kyziridis<sup>1</sup>, A. Theofilidis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Consultant Psychiatrist and <sup>2</sup> Psychologist, Third University Department of Psychiatry, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Greece

### ABSTRACT

Mild cognitive impairment (MCI) is an intermediate nosological syndrome between the cognitive changes of senility and the initial manifestations of dementia. It is being recognized with increasing frequency due to the increase of the elderly population as well as the potential to implement preventive strategies aiming at improving the cognitive dysfunction or slowing down the progression to dementia. The progression of MCI is not the same for every patient and there are risk factors that increase the possibility for manifestation of dementia while others have a protective role.

The usual clinical scenario is that of an elder who generally maintains a good functional status, nevertheless he complains about memory problems. Instead of attributing these problems to senility, physicians should proceed to the necessary investigation, especially if these problems are corroborated by an informant, such as a family member. Good clinical examination and medical history provide valuable information and supply the correct directions to the diagnostic thought. Furthermore, additional help may be sought by neuropsychological/psychometric tests and brain imaging studies, such as computed tomography or magnetic resonance imaging.

Since no drugs are approved for the treatment of MCI, its management is directed to the creation of therapeutic relation with the patient and his family, to frequent follow-up, to timely recognizing initial manifestations of dementia, to excluding potentially reversible causes of cognitive dysfunction (medical and psychiatric disorders, medication side-effects) and to having under control risk factors such as cardiovascular disease, smoking, and obesity.

In this review we describe basic elements concerning MCI: clinical features, pathophysiology, epidemiological data, natural history and risk factors for progression to dementia. We discuss the importance of psychometric and imaging studies, the basic principles of management and we make a brief mention to biomarkers. We focus on issues that matter most for the clinician and may prove to be useful in daily clinical practice.



**Keywords:** Dementia, Memory disorders, Mild cognitive impairment, Neurocognitive tests



Citation

**Th. Kyziridis, A. Theofilidis. Mild cognitive impairment: issues of clinical practice. Scientific Chronicles 2019; 24(4): 506-525**