



Verwardheid bij bejaarden

Prof. dr. Sebastiaan Engelborghs, neuroloog

Afdeling Neurologie en Geheugenkliniek
ZNA Middelheim & Hoge Beuken, Antwerpen

Instituut Born-Bunge
Universiteit Antwerpen

Universiteit Antwerpen





Inhoud

- Inleiding
- De geriatrische patiënt
- Acute verwardheid...
- Depressie...
- ... en / of dementie?
- Besluit



Inhoud

- Inleiding
- De geriatrische patiënt
- Acute verwardheid...
- Depressie...
- ... en / of dementie?
- Besluit

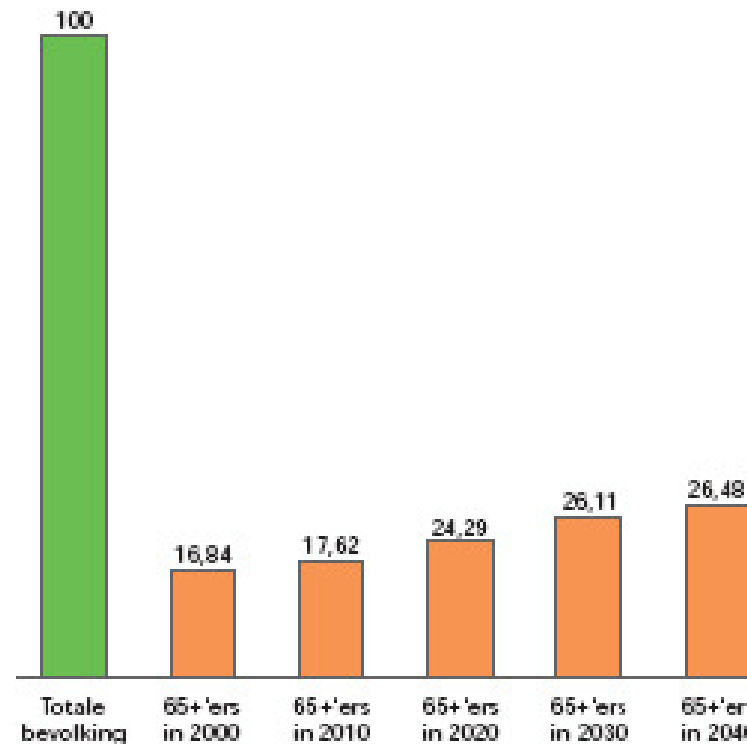


Inleiding: werkveld

- Ouderen (> 65 jaar)
- Werkveld van verpleegkundigen, kinesitherapeuten, ergotherapeuten, logopedisten, neuro- en klinische psychologen, artsen (neurologen, gerieters, psychiaters)
- Zal in belang toenemen gezien de vergrijzing van de bevolking



Vergrijzing van de bevolking



Bron: NIS, Demografische studies.

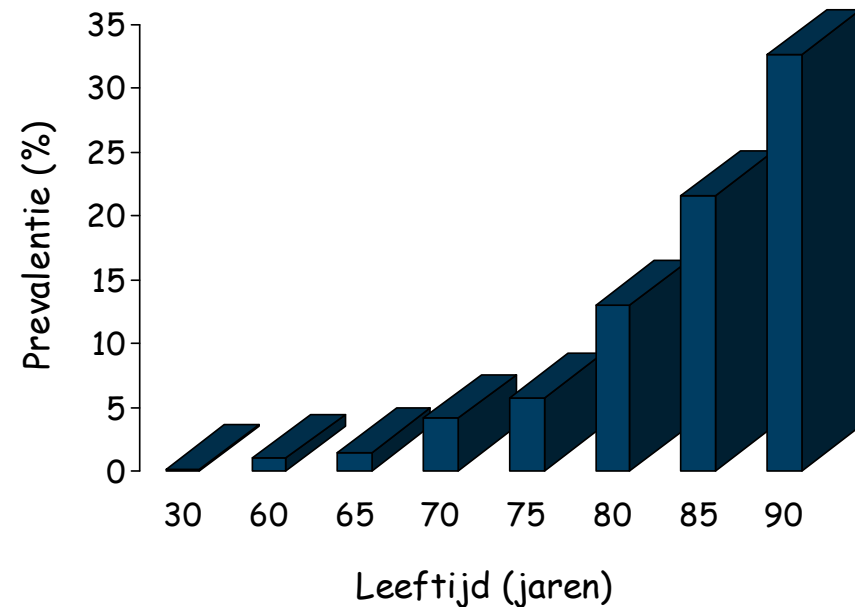


Leeftijd is tevens de belangrijkste risicofactor voor dementie!

Dementie is voornamelijk een ziekte van ouderen

Prevalentie

- >65 jaar: 9,3%
- >85 jaar: 26,4%
- >90 jaar: 34,8%



Hofman et al. Int J Epidemiology, 1991



Inhoud

- Inleiding
- De geriatrische patiënt
- Acute verwardheid...
- Depressie...
- ... en / of dementie?
- Besluit



De geriatrische patiënt: profiel

1. Verminderde homeostase
2. Multiple, chronische pathologie
3. Het risico van polyfarmacie
4. Gewijzigde presentatie en verloop van pathologie
5. De somato-psycho-sociale verwevenheid



De geriatrische patiënt: verminderde homeostase

Insidieus doch progressief:

- Eerst dalen de reservecapaciteiten
- Het verschil tussen normale en maximale capaciteiten zal kleiner worden
- Dit verlies vermindert de homeostasemogelijkheden
- Kleine incidenten kunnen het wankel evenwicht verstoren (oudere wordt kwetsbaar)



De geriatrische patiënt: verminderde homeostase

- De lichamelijke en geestelijke veranderingen lopen sterk uiteen
- Ouderdomsveranderingen hebben een duidelijk individueel karakter
- Kalenderleeftijd geeft dan ook weinig informatie
- Verschijnselen te wijten aan verminderde homeostase zijn eerder geassocieerd met:
 - Pathologische processen
 - Niet optimale levensstijl



De geriatriische patiënt: multiple, chronische pathologie

- Deze multimorbiditeit bestaat uit hoofdzakelijk chronische aandoeningen (vaak degeneratief)
- Volledig herstel is niet meer mogelijk
- Medische interventies richten zich op:
 - Het opvangen van acute opflakkingen
 - Afremmen van verder verloop
 - In stand houden van overblijvende functies



De geriatriische patiënt: het geriatriisch syndroom

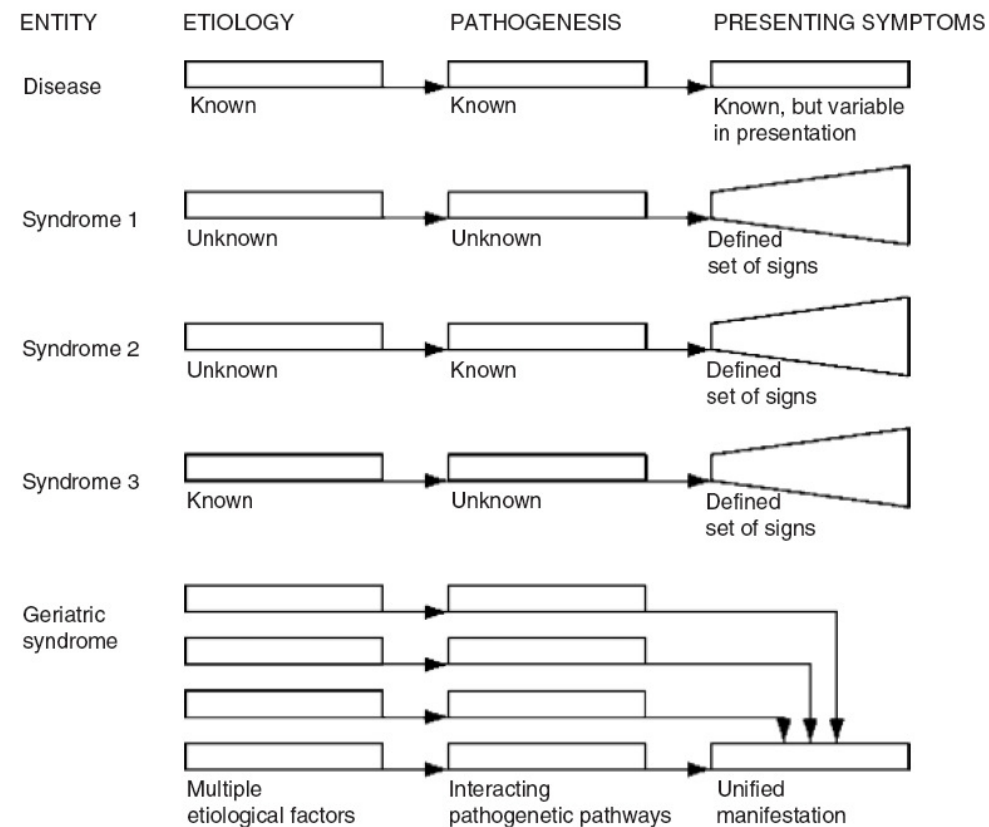


Figure 1. Schematic conceptual representation of clinical conditions defined by the terms “disease,” “syndrome,” and “geriatric syndrome,” illustrating differences in numbers and complexity of relevant factors, including etiological risk factors, pathophysiological mechanisms, and presenting symptoms. Adapted with permission from Olde Rikkert et al.⁵

Inouye et al., J Am Geriatr Soc 2007



De geriatriische patiënt: het geriatriisch syndroom

- Een lange lijst van diagnoses vertelt niet alles over de geriatriische patiënt
- Onderscheid tussen de medische diagnose en de gevolgen ervan in het dagelijkse leven.
- Graad van zelfstandigheid primeert

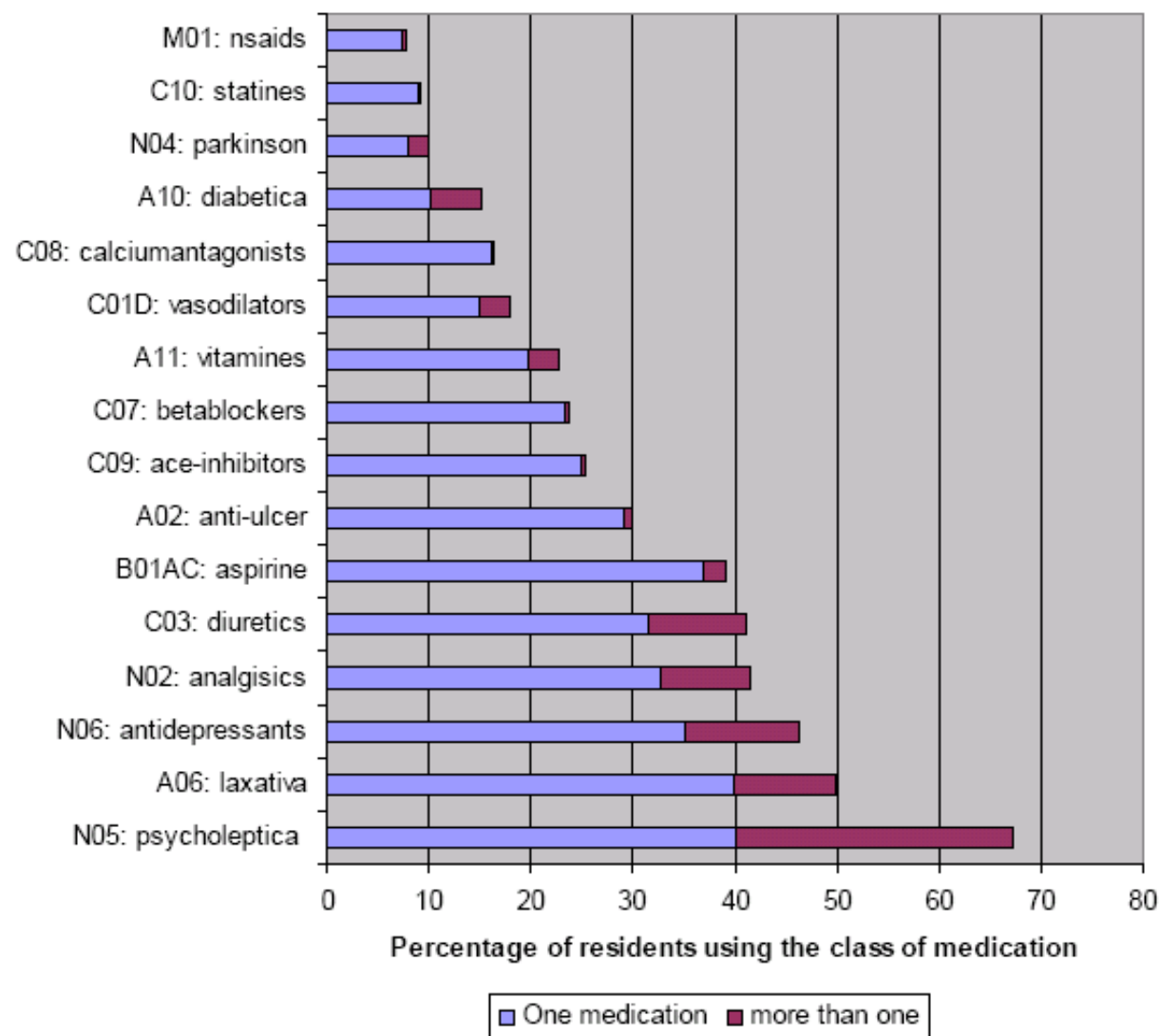


De geriatrische patiënt: polyfarmacie

- Ouderen ondervinden makkelijk neveneffecten van de medicatie die ze nemen voor hun chronische aandoeningen
- Daarnaast moeten we rekening houden met interacties tussen de geneesmiddelen
- Verband aantal voorgeschreven producten en het maken van fouten bij het innemen
- Gewijzigde farmacokinetiek en farmacodynamiek bij ouderen



Figure 3.22: Prevalence of medication usage per therapeutic group in Belgian nursing homes (N=2,510)



Bron: KCE reports 47C



De geriatrische patiënt: polyfarmacie

Table 1. Causes of polypharmacy.

May be appropriate	Usually/always inappropriate
Multiple medical problems Using further medication to treat ADRs (eg laxatives with opioids)	Multiple drug prescribers No regular medication review Using further medication to treat ADRs (eg analgesia for a drug-induced headache) Prescribing of drugs that are not indicated
ADR = adverse drug reaction.	

Young, Clin Med 2007, 7: 514-517



De geriatrische patiënt: gewijzigde ziektepresentatie

- Een hoogbejaarde zieke presenteert zich vaak anders
- Het klachtenpatroon wordt vager en armer
- De anamnese wordt onduidelijk
- Ouderen reageren met vage symptomen:
 - Achteruitgang algemene toestand
 - Eten minder, worden minder mobiel
 - Incontinentie...
 - Verlies mentale alertheid, verward...

De geriatrische patiënt: somato- psycho-sociale verwevenheid

- De interactie tussen lichaam, geest en psychosociale factoren is opvallend
- Somatische aandoeningen hebben vaker psychische gevolgen
- Psychische aandoeningen kunnen zich manifesteren middels somatische symptomen (bv. anorexie en vermagering)



De geriatrische patiënt: *frailty*

- Alle voorgaande variabelen dragen bij tot het klinisch syndroom van *frailty*:
 - Algemene zwakte, spieratrofie, gewichtsverlies, traagheid, lage activiteitsgraad
 - Kleine verstoringen van homeostase hebben grote functionele gevolgen en leiden tot:
 - Verwardheid, delirium
 - Verminderde zelfredzaamheid



Casuïstiek



Casus 1

- 84 jarige patiënt
- Milde dementie van het Alzheimerstype
- Chronisch hartfalen, goed onder controle met medicatie
- Echtgenote vertelt dat patiënt 'zichzelf niet meer is'
- Bij navraag:
 - Intermittent verward, slaperig
 - Urinaire incontinentie



Casus 2

- Patiënt x, 88 jaar, is opgenomen op spoed met koorts, dyspnoe, hoesten
- Bijkomende onderzoeken: labo, RX thorax, RX abdomen, EKG, HC
- Diagnose: pneumonie
- R\ infuus en antibiotica.
- Gedrag: licht verward en gedesoriënteerd, doch niet agressief.
- Mobiliteit: zelfstandig.



Casus 2 (2)

- Opname afdeling geriatrie
- Nadat familie vertrokken is: onrust; patiënt is ervan overtuigd dat hij naar huis moet omdat zijn familie niet weet waar hij zich bevindt
- Trekt infuus uit en wilt inpakken om naar huis te gaan
- Dienstdoende nachtverpleegkundige probeert op een begripvolle manier op patiënt in te praten en hem te overtuigen met argumenten (hoesten, longontsteking, noodzaak voor behandeling in ziekenhuis)



Casus 2 (3)

- Patiënt wordt meermaals terug naar bed begeleid
- Uiteindelijk wordt er beslist patiënt te fixeren
- Bij het zien van de fixatiegordel: agitatie en agressie: slaat de nachtverpleegkundige; patiënt hoort stemmen van familieleden
- Patiënt krijgt sederende medicatie conform de standing orders



Inhoud

- Inleiding
- De geriatrische patiënt
- Acute verwardheid...
- Depressie...
- ... en / of dementie?
- Besluit



Delirium

- Acute en in principe reversibele psycho-organische stoornis
- Potentieel levensbedreigend!
- Klinische kenmerken:
 - Acuut ontstaan
 - Verlies van samenhang van denken (confusio)
 - Sterk verhoogde afleidbaarheid
 - Stoornissen van het slaap-waak ritme
 - Perceptuele distorties
 - Variëteit van psychomotore en affectieve verschijnselen

Table 1. Clinical Features of Delirium.*

Acute onset

Occurs abruptly, usually over a period of hours or days

Reliable informant often needed to ascertain the time course of onset

Fluctuating course

Symptoms tend to come and go or increase and decrease in severity over a 24-hour period

Characteristic lucid intervals

Inattention

Difficulty focusing, sustaining, and shifting attention

Difficulty maintaining conversation or following commands

Disorganized thinking

Manifested by disorganized or incoherent speech

Rambling or irrelevant conversation or an unclear or illogical flow of ideas

Altered level of consciousness

Clouding of consciousness, with reduced clarity of awareness of the environment

Cognitive deficits

Typically global or multiple deficits in cognition, including disorientation, memory deficits, and language impairment

Perceptual disturbances

Illusions or hallucinations in about 30 percent of patients

Psychomotor disturbances

Psychomotor variants of delirium

Hyperactive

Marked by agitation and vigilance

Hypoactive

Marked by lethargy, with a markedly decreased level of motor activity

Mixed

Altered sleep–wake cycle

Characteristic sleep-cycle disturbances

Typically daytime drowsiness, nighttime insomnia, fragmented sleep, or complete sleep-cycle reversal

Emotional disturbances

Common

Manifested by intermittent and labile symptoms of fear, paranoia, anxiety, depression, irritability, apathy, anger, or euphoria



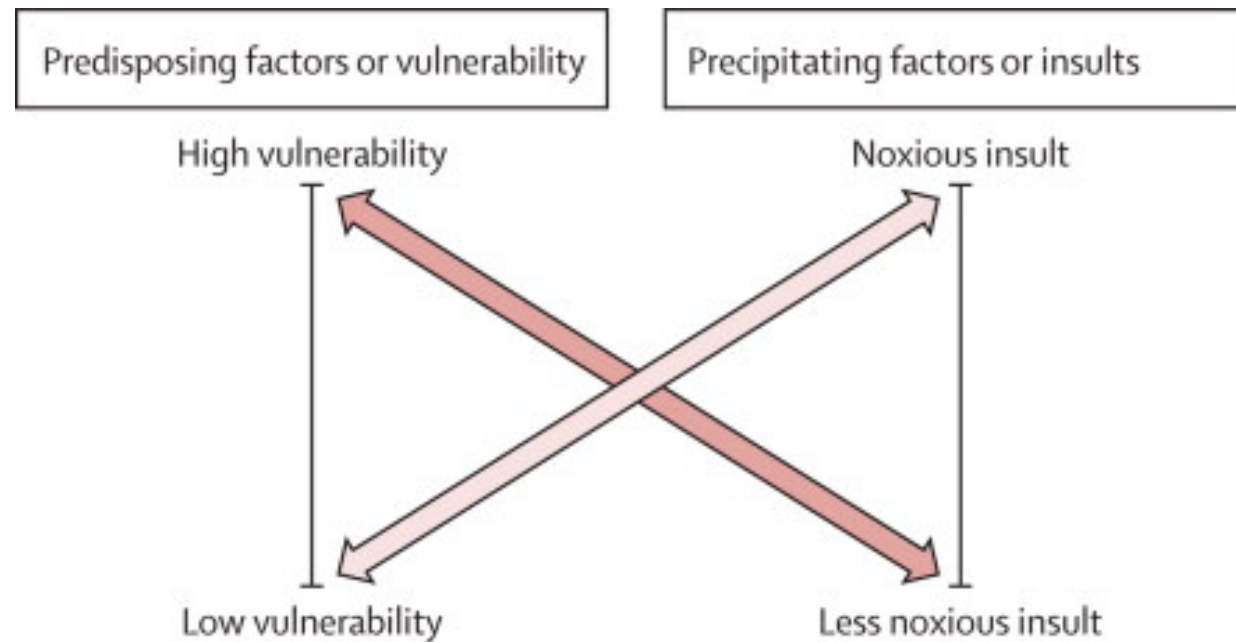
Delirium: epidemiologie

- Bij ouderen:
 - Prevalentie bij opname in ziekenhuis: 14-24%
 - Prevalentie tijdens hospitalisatie: 6-56%
 - Prevalentie post-operatief: 15-53%
 - Prevalentie tijdens opname IZ: 70-87%
 - Tot 60% van de residenten in nursing homes heeft een delirium doorgemaakt
- Mortaliteit: 22-76% (= mortaliteit sepsis of myocardinfarct)

Inouye, N Engl J Med 2006



Delirium: etiopathogenese



Inouye et al., Lancet 2014



Delirium: etiopathogenese

- Multifactorieel: interactie tussen kwetsbare patiënt (met voorbeschikkende factoren) en uitlokkende factoren
- Patiënt met veel voorbeschikkende factoren: beperkte uitlokkende factoren volstaan om delirium te ontwikkelen (bv opstarten van slaapmedicatie)
- Patiënt met weinig voorbeschikkende factoren: meer uitlokkende factoren nodig om delirium te doen ontstaan



Delirium: risicofactoren

- Hoge leeftijd
- Cognitieve stoornissen
- Depressie
- Dehydratatie, malnutritie
- Polyfarmacie (niet enkel psychotrope farmaca)
- Alcohol
- Multiële pathologieën
- ...



Delirium: uitlokkende factoren

- Farmaca:
 - Polyfarmacie
 - Psychotrope farmaca
- Fixatie
- Blaassonde
- Infectie
- Elektrolytenstoornissen
- Nierinsufficiëntie
- Heelkunde
- Ziekenhuisopname
- ...



	General medicine	Surgery		Intensive- care unit
		Non-cardiac	Cardiac	
Predisposing factors				
Dementia	2.3-4.7	2.8	..	..
Cognitive impairment	2.1-2.8	3.5-4.2	1.3	..
History of delirium	..	3.0	..	..
Functional impairment	4.0	2.5-3.5	..	..
Visual impairment	2.1-3.5	1.1-3.0	..	..
Hearing impairment	..	1.3	..	..
Comorbidity or severity of illness	1.3-5.6	4.3	..	1.1
Depression	3.2	..	1.2	..
History of transient ischaemia or stroke	..	..	1.6	..
Alcohol misuse	5.7	1.4-3.3	..	..
Older age (≥75 years)	4.0	3.3-6.6	..	1.1
Precipitating factors				
Drugs				
Several drugs used	2.9	..	..	..
Psychoactive drugs	4.5	..	..	..
Sedatives or hypnotics	..	..	..	4.5
Use of physical restraints	3.2-4.4	..	..	..
Use of bladder catheter	2.4	..	..	..
Physiological				
Increased serum urea	5.1	..	..	1.1
Increased BUN:creatinine ratio	2.0	2.9	..	..
Abnormal serum albumin	..	..	1.4	..
Abnormal sodium, glucose, or potassium	..	3.4	..	..
Metabolic acidosis	..	..	..	1.4
Infection	..	..	..	3.1
Any iatrogenic event	1.9	..	..	..
Surgery				
Aortic aneurysm	..	8.3	..	..
Non-cardiac thoracic	..	3.5	..	..
Neurosurgery	..	..	..	4.5
Trauma admission	..	..	..	3.4
Urgent admission	..	..	..	1.5
Coma	..	..	..	1.8-21.3

Data are relative risks. Some data are reported as ranges. The appendix contains a complete list of references.
BUN=blood urea nitrogen.

Table 2: Risk factors for delirium from validated predictive models

Inouye et al.,
Lancet 2014



Nazicht bij delirium

- Anamnese:
 - Veranderingen in cognitief functioneren?
 - Recente ziekten?
 - Recente medicatiewijzigingen?
 - Gebruik van alcohol en sedativa?
- Vitale parameters: bloeddruk, pols, glycemie
- Algemeen fysiek / klinisch neurologisch onderzoek: infectie, deshydratatie, DVT, meningeale prikkeling, neurologische uitval?



Nazicht bij delirium

- Labo: bloed, UMO, evt RX thorax, ABG
- EEG: uitsluiten epilepsie
- Beeldvorming van de hersenen bij tekens van meningeale prikkeling of neurologische uitval
- LP: igv vermoeden menigitis / meningoencefalitis



Aanpak van delirium

- Psychotrope farmaca:
 - Afbouw of stoppen als mogelijk
 - Vervangen door minder toxische farmaca
 - Niet-farmacologische interventies
- Behandeling van acute medische problemen: infectie, elektrolytenstoornissen, deshydratatie, hypoxie
- Heroriëntatie strategieën: familie betrekken, vermijd sensorische deprivatie (bril...)



Aanpak van delirium

- Veilige mobiliteit: vermijd fixatie, regelmatig lichaamsbeweging
- Herstellen dag-nacht ritme: licht overdag, geen prikkels 's nachts
- Farmacologische behandeling: enkel bij zeer storend (agitatie, hallucinaties & angst, ...) of gevaarlijk gedrag



Farmacologische behandeling: algemene aanbevelingen

- Bekijk de medicatielijst vóór het starten van nieuwe medicatie
- Begin met een lage dosis, pas geleidelijk aan en herevalueer de behandeling regelmatig ("start low, go slow")
- Vermijd ABC !
 - A: Anticholinergica
 - B: Benzodiazepines
 - C: Combinatie van antipsychotica



Casuïstiek



Casus 3

74 jarige patiënte met dementie (?):

- Van Marokkaanse origine, spreekt geen Nederlands / Frans
- Probeert geregeld afdeling te verlaten
- Onrust bij beperken van bewegingsvrijheid met dan ook agressie naar verpleging toe
- Agressie tijdens het ochtendtoilet en bij het slapengaan
- Bij nader inzien: depressieve stemming, zeer angstig, wanen in verband met kinderen
- Behandeling met antidepressiva en anxiolytica



Inhoud

- Inleiding
- De geriatrische patiënt
- Acute verwardheid...
- **Depressie...**
- ... en / of dementie?
- Besluit



Depressie

- Depressie op oudere leeftijd kan zowel een voorbode als een risicofactor voor dementie zijn
- Geriatrische patiënten met depressie gepaard met cognitieve symptomen: 5 x hoger risico om dementie te ontwikkelen
- MCI patiënten met depressie: verdubbeling van het risico op conversie naar dementie



Depressie bij ouderen

- 25-50% van geïstitutionaliseerde of opgenomen ouderen hebben depressie
- Atypisch klinisch beeld door somatische maskering (somatisatie), passiviteit en regressie, slaap- en gedragsproblemen
- Vaker gepaard met cognitieve stoornissen dan in een niet-geriatrie populatie
- Overlap tussen symptomen van dementie en depressie...
- Depressie of dementie?

Eeckhout & Vandenbulcke, Tijdschrift voor Geneeskunde 2008, 64: 170-175



Depressie bij dementie

- Tenminste de helft van de dementerenden maakt 1 majeure depressie door
- Prevalentie van depressie bij AD: 24%
- Prevalentie van depressie bij cognitief gezonde bejaarden: 15%
- Neurochemische hersenveranderingen bij dementie: voorbeschikkende rol bij ontwikkelen van depressie



Depressie bij ouderen: diagnose

- Gebruik van depressieschalen
- Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD):
 - Werd ontwikkeld voor dementerenden
 - 19 items, score afwezig (0), mild of intermittent (1), ernstig (2)
 - Totale score van 8 of meer: significante depressieve symptomen
- Geriatrische depressieschaal:
 - Werd ontwikkeld voor cognitief gezonde ouderen
 - 30 ja-neen vragen
 - Totale score van 12 of meer: kans op majeure depressie



Geriatrische depressieschaal

- Werd ontwikkeld voor cognitief gezonde ouderen...
- Ook bruikbaar bij cognitieve deterioratie?
- Bij MCI patiënten werd de validiteit voor diagnose depressie behouden (sensitiviteit 95% en specificiteit van 67%)
- Te lage sensitiviteit / specificiteit bij dementie

Debruyne et al. Int J Geriatr Psychiatry 2009



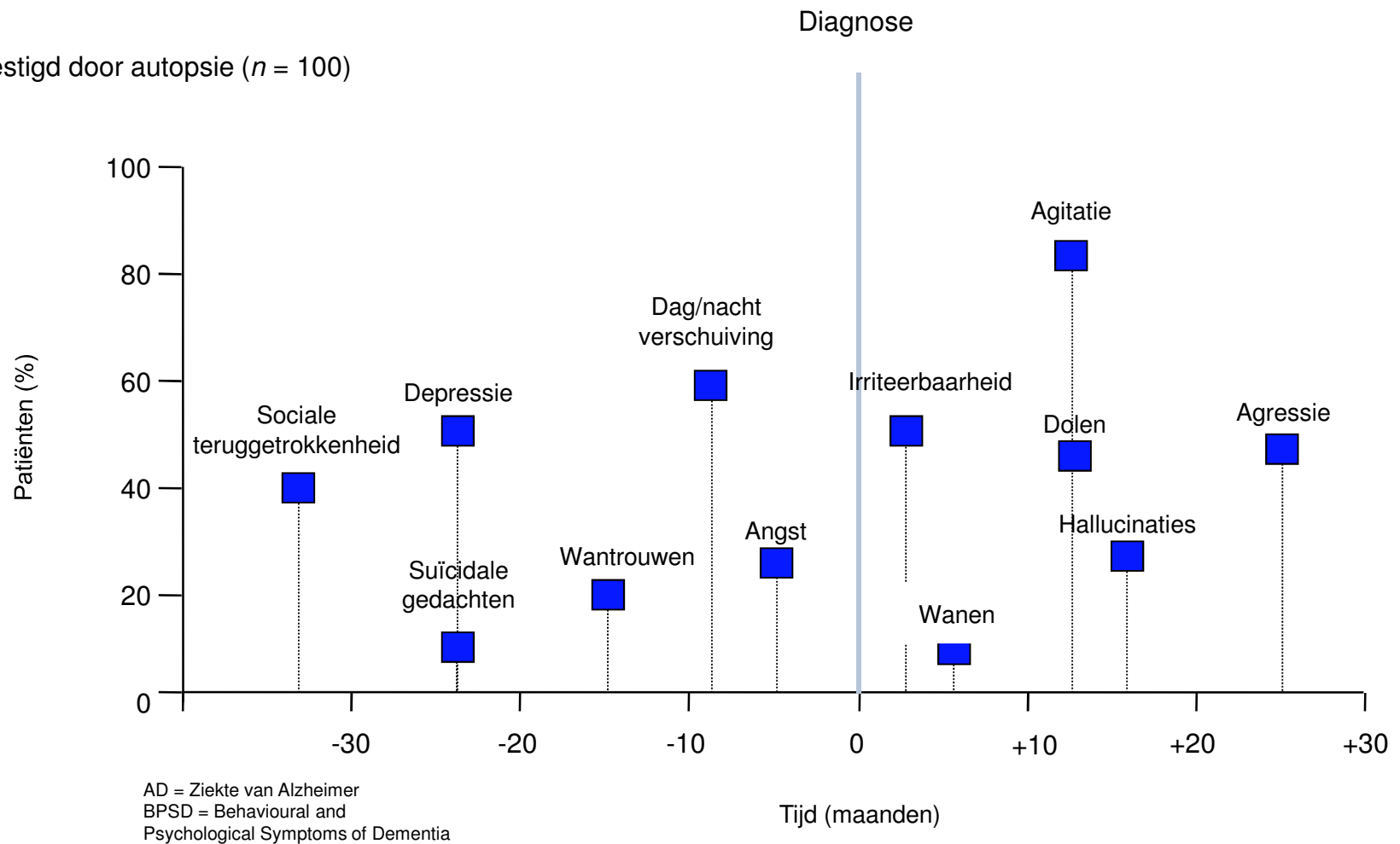
Inhoud

- Inleiding
- De geriatrische patiënt
- Acute verwardheid...
- Depressie...
- ... en / of dementie?
- Besluit



Voorkomen van gedragsstoornissen in de tijd bij patiënten met dementie

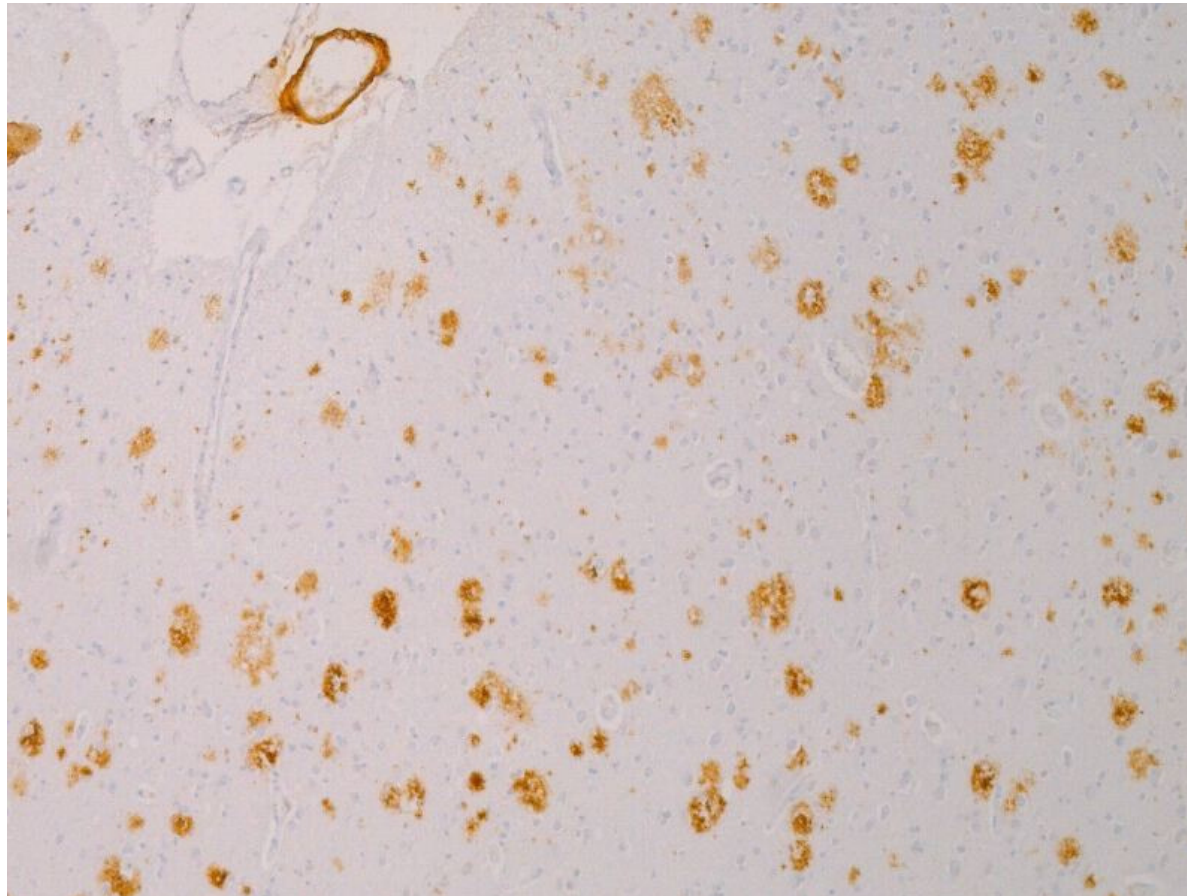
Bevestigd door autopsie ($n = 100$)



Jost BC, Grossberg GT. J Am Geriatr Soc 1996; 44: 1078-81

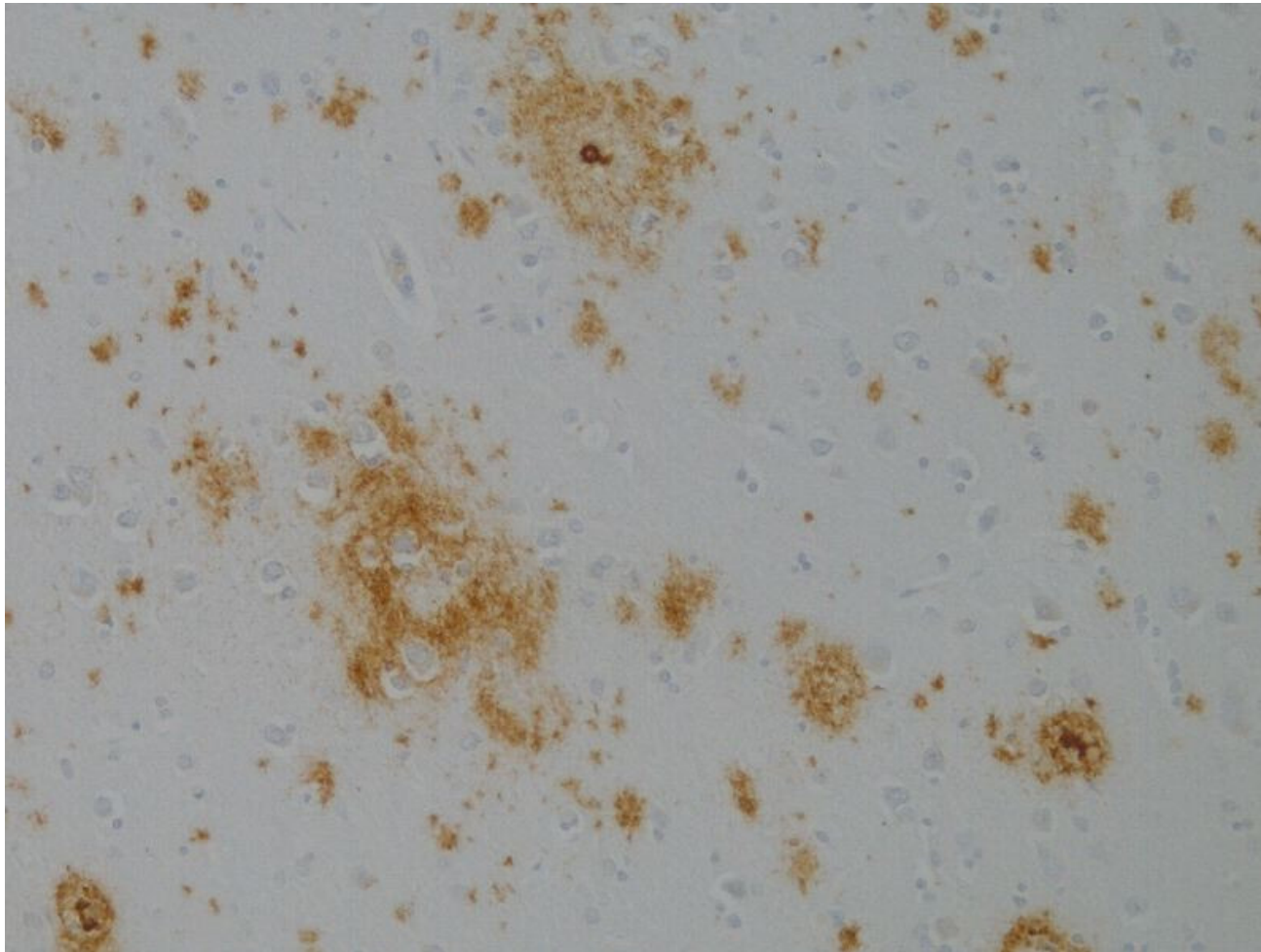


Ziekte van Alzheimer: seniele plaques



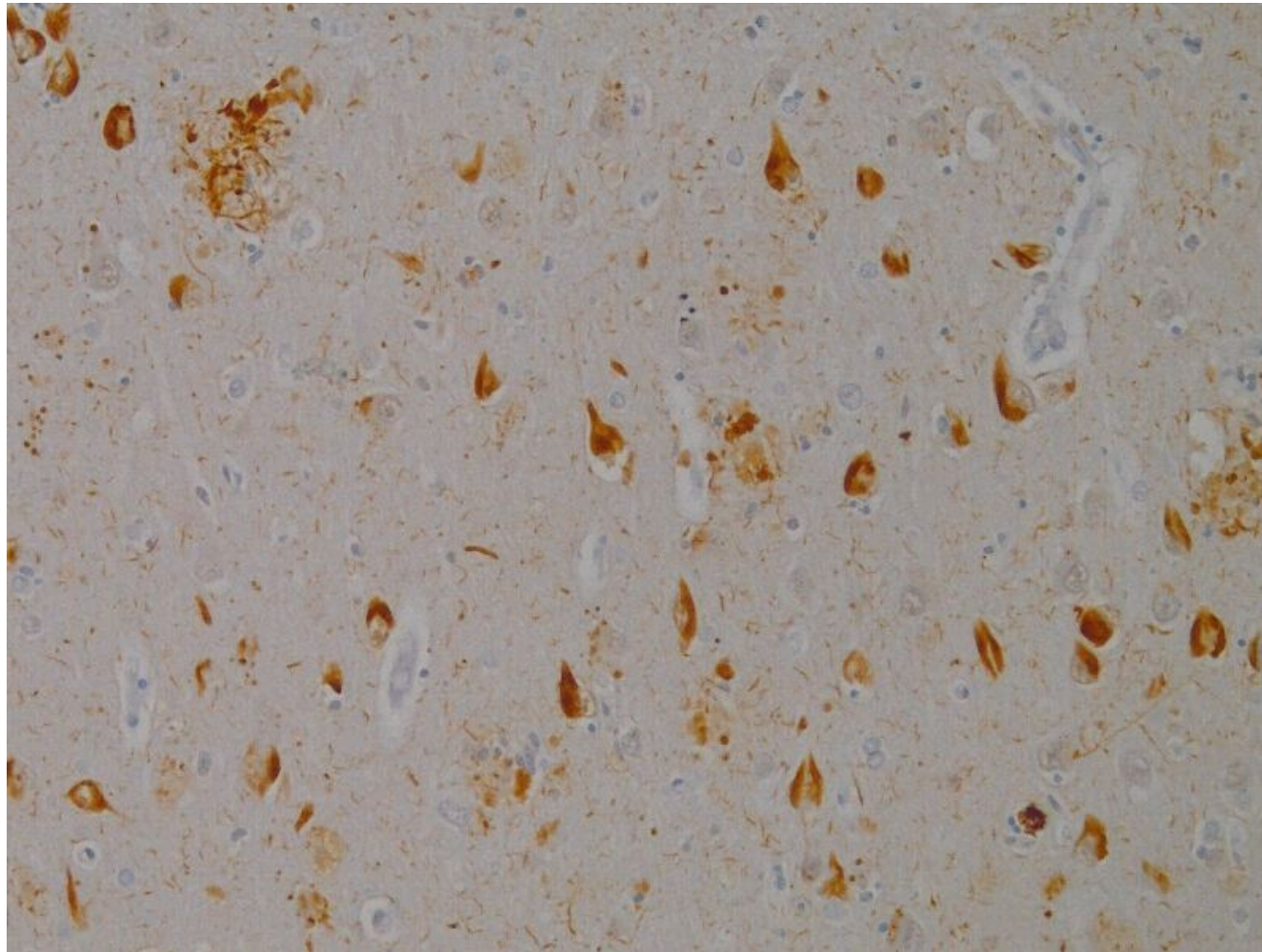


Ziekte van Alzheimer: seniele plaques



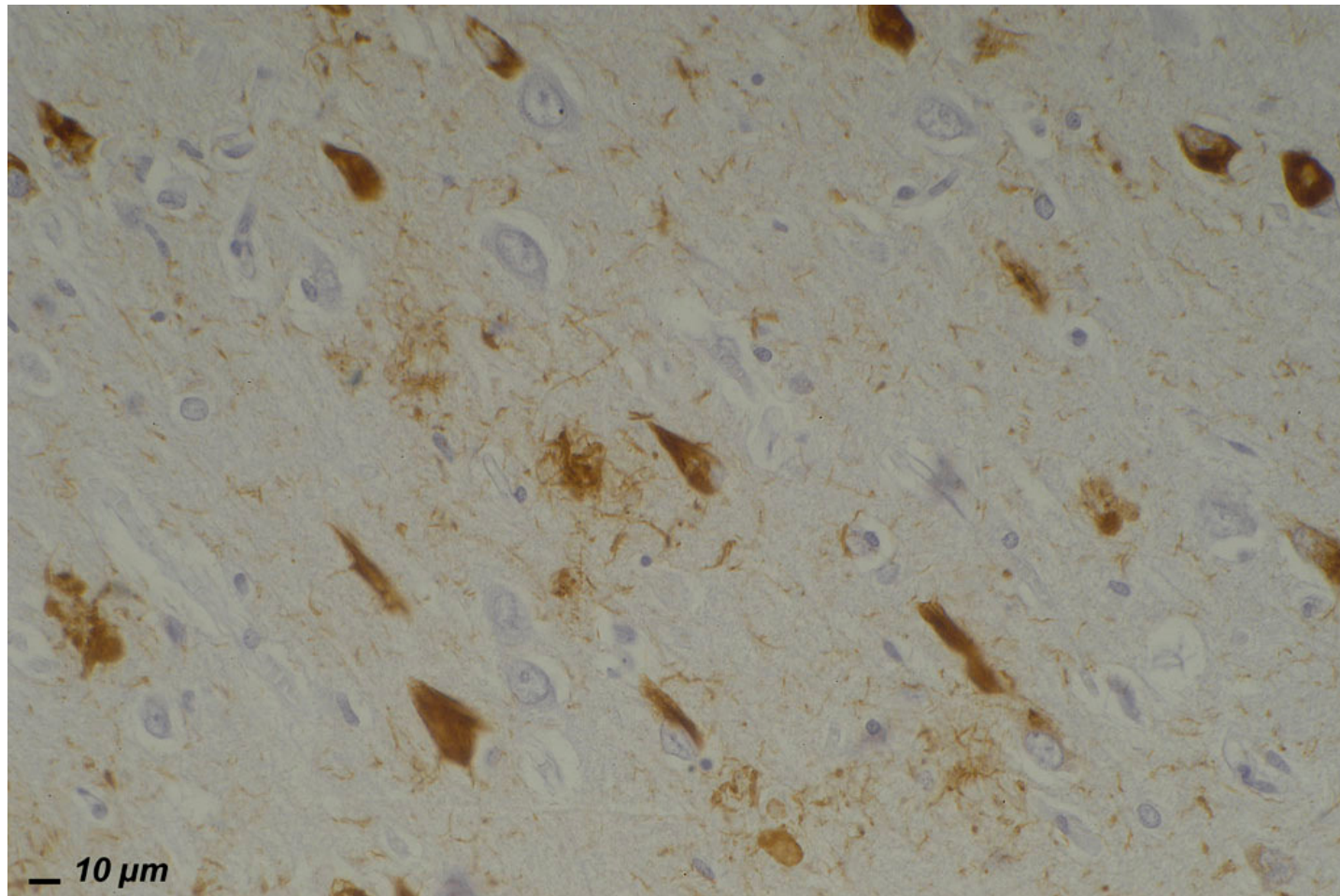


Ziekte van Alzheimer: neurofibrillaire kluwens



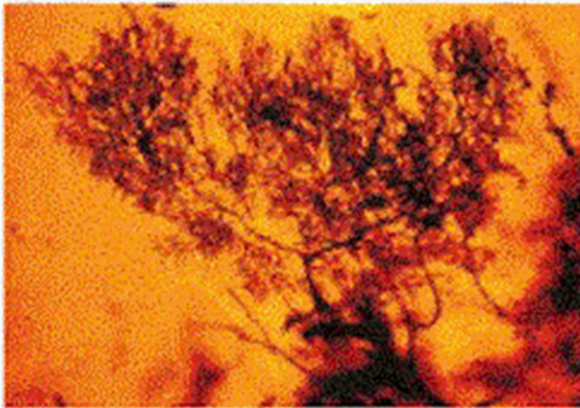


Ziekte van Alzheimer: neurofibrillaire kluwens

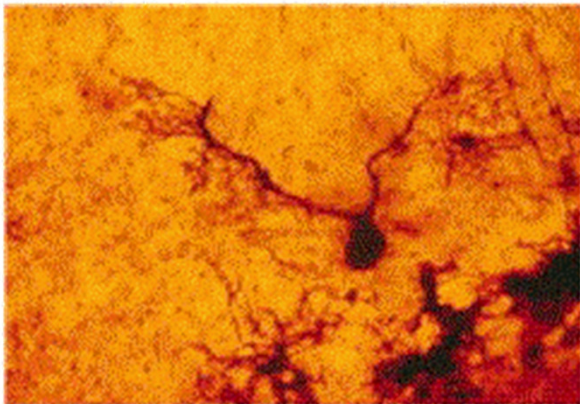




Neuronaal en synaptisch verlies bij de ziekte van Alzheimer



Normaal neuron



Neuron bij de ziekte van
Alzheimer

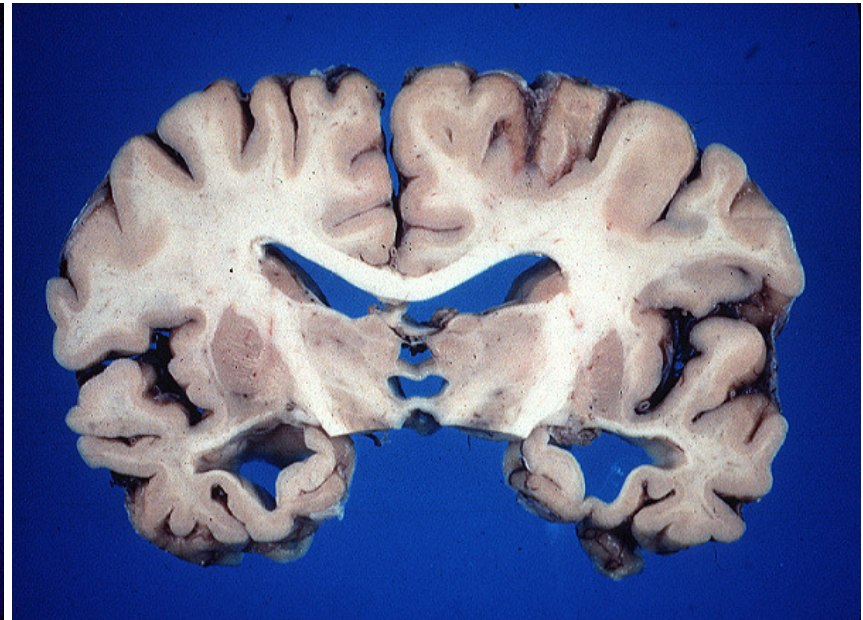


Dementie: atrofie





Dementie: atrofie





Verspreiding van eiwitneerslagen in de hersenen bij de ziekte van Alzheimer

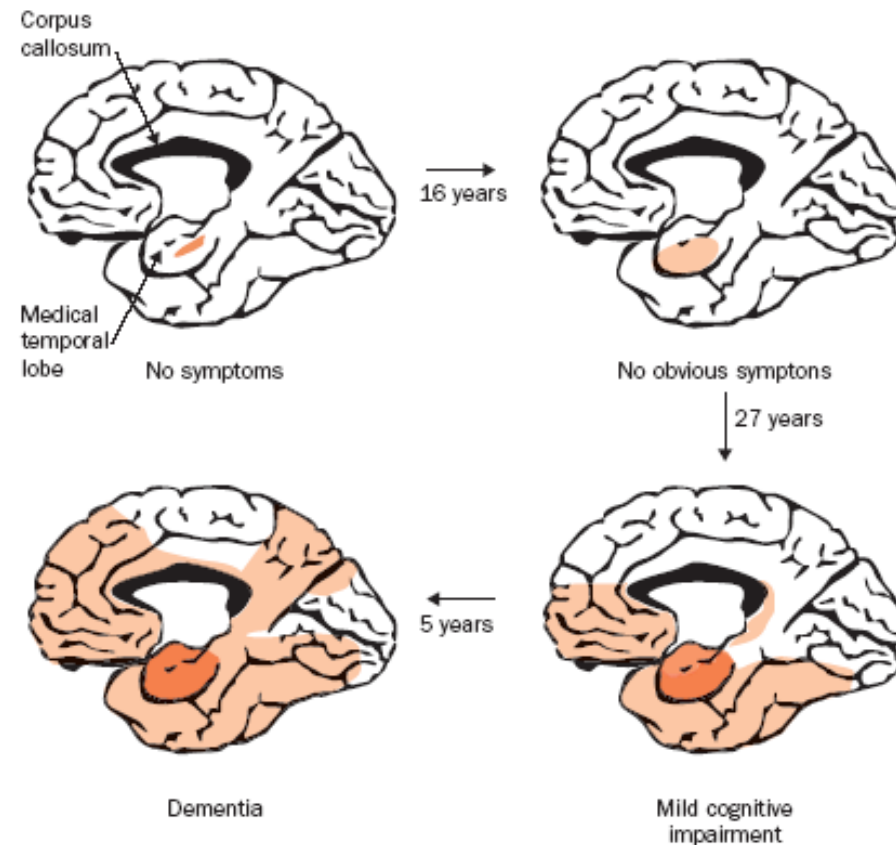
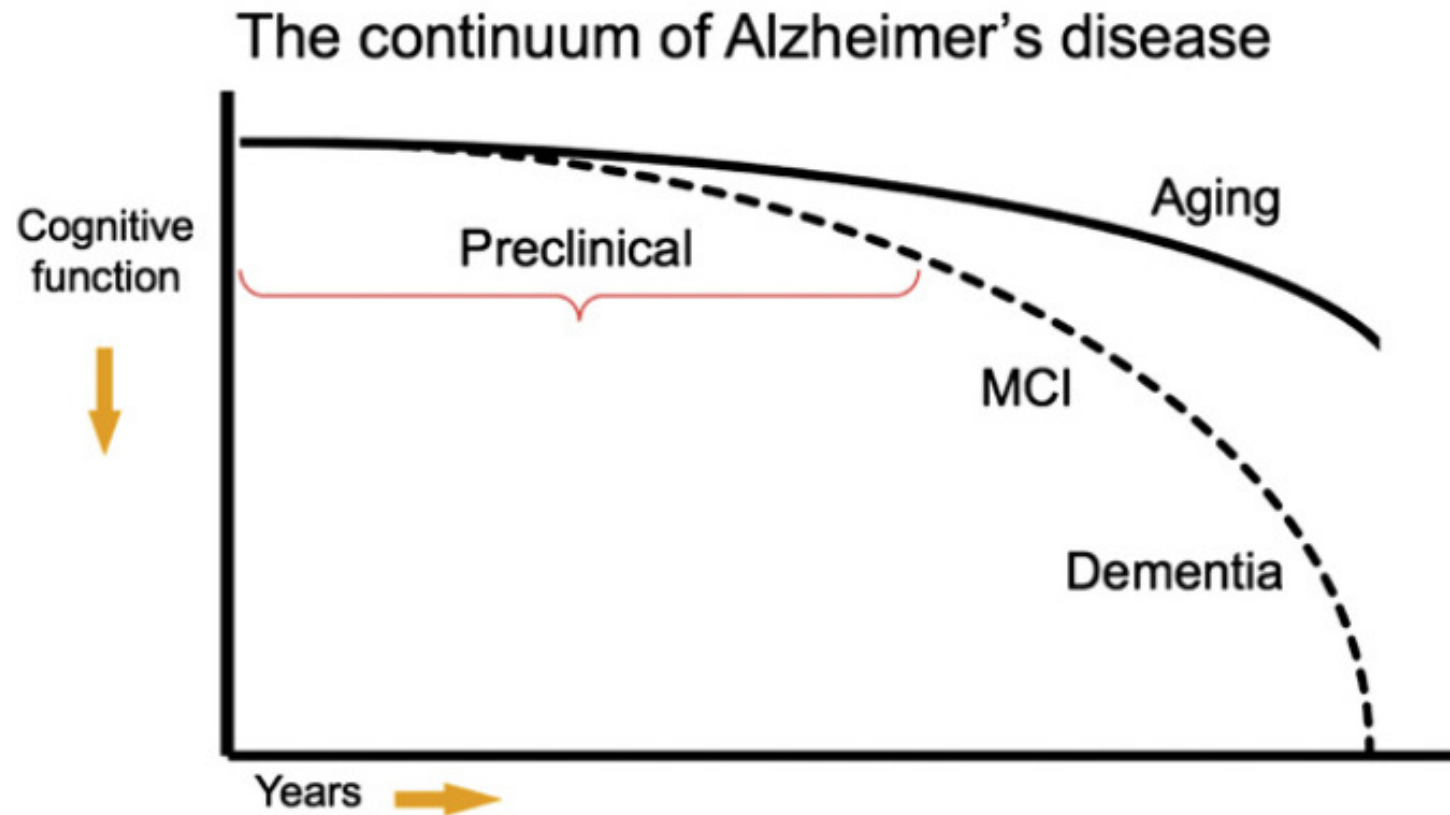


Figure 4: Sagittal view of medial aspect of cerebral cortex showing postulated spatial sequence of spread of pathology in Alzheimer's disease from medial temporal lobe to sensory association cortices.

The postulated temporal sequence is also shown indicating the prolonged incubation period of this disease. The depth of colour is in proportion to the density of pathology. Reproduced with permission from Smith DA, *Proc Natl Acad Sci* 2002; **99**: 4135-37.



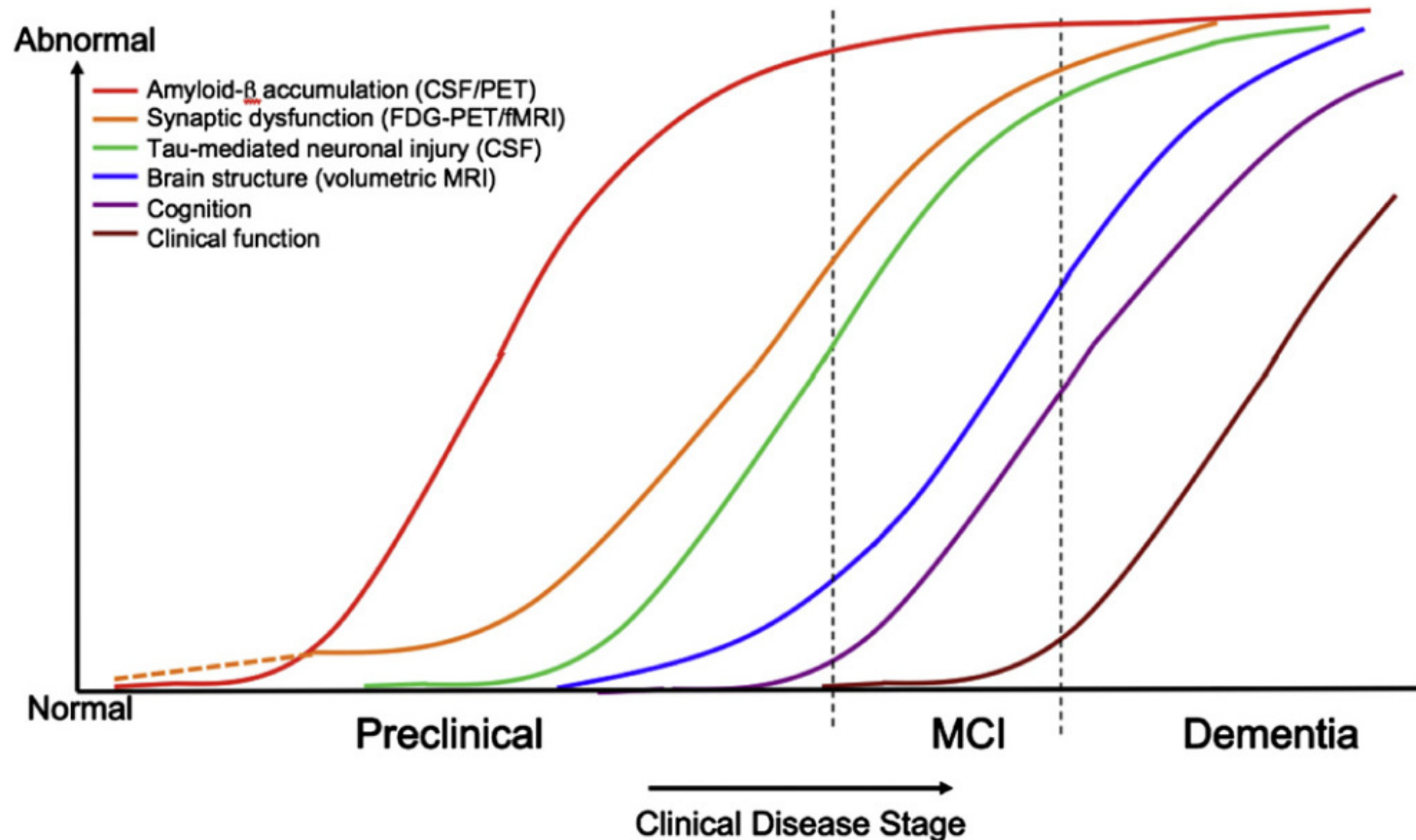
Ziekte van Alzheimer: een continuüm



Sperling et al. Alzheimer's & Dementia 2011, 7: 280-292



Ziekte van Alzheimer: een continuüm

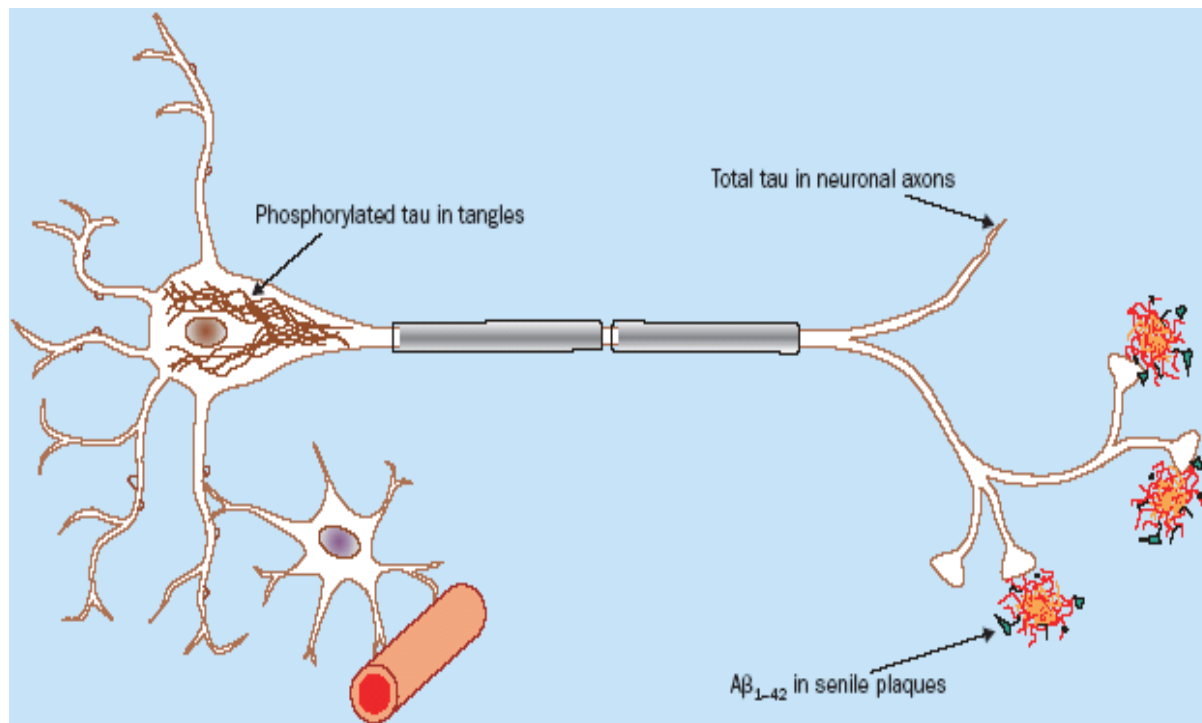


Sperling et al. Alzheimer's & Dementia 2011, 7: 280-292



CSV biomarkers

β -amyloid peptide ($A\beta_{1-42}$), totaal tau-proteïne (T-tau),
tau gefosforyleerd op threonine 181 (P-tau_{181P})





Cerebrospinaal vocht (CSV)

- CSV: in nauw contact met de hersenen
- Hersenmetabolisme wordt weerspiegeld in CSV
- CSV wordt bekomen door lumbale punctie (LP)





Lumbale punctie

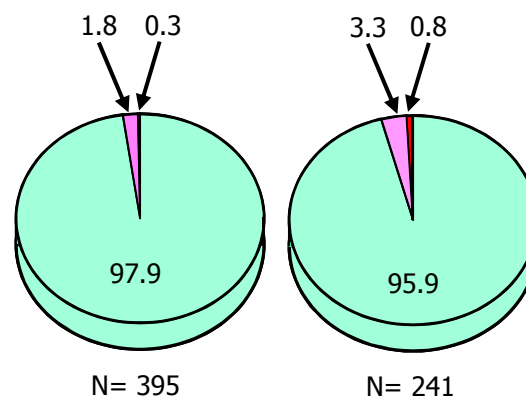
A



B

Severity of post-lumbar
puncture headache:

- No
- Mild
- Moderate / severe



Blennow et al, 1993

Andreasen et al, 2001

Andreasen and Blennow. Clin Neurol Neurosurg 2005, 107: 165-173



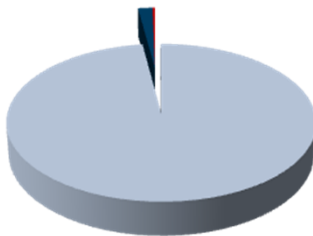
Frequentie van post-LP hoofdpijn

Blennow et al., 1993 (n=395)

■ No: 97.9%

■ Mild: 1.8%

■ Moderate-severe:
0.3%

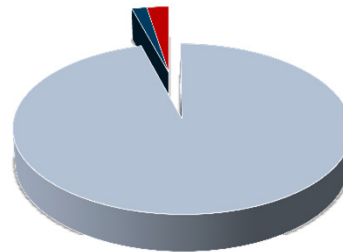


Andreasen et al., 2001 (n=241)

■ No: 95.8%

■ Mild: 1.7%

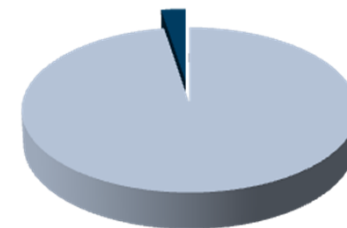
■ Moderate-severe:
2.5%



Zetterberg et al., 2010 (n=1089)

■ No: 97.4%

■ Mild: 2.6%





Diagnostische accuraatheid van CSV biomarkers

	Biomarker diagnose van AD	Biomarker diagnose van NONAD	Totaal
AD (autopsie)	35	1	36
NONAD (autopsie)	8	8	16
Total	43	9	52

Accuraatheid van biomarker diagnose: $(35+8) / 52 = 83\%$

Engelborghs et al. Neurobiol Aging 2008, 29: 1143-1159



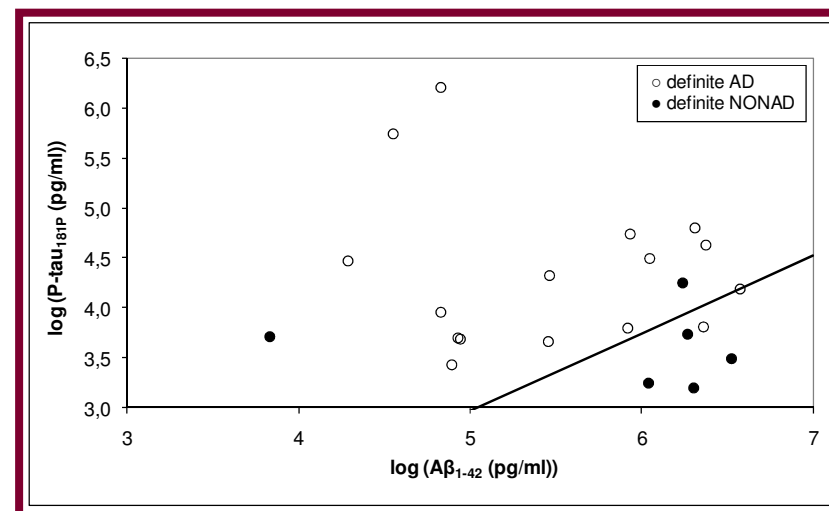
Biomarker diagnosen bij patiënten met een ambigue dementiediagnose (AD or NONAD)

	AD (autopsie)	NONAD (autopsie)	Totaal
Biomarker diagnose van AD	14	2	16
Biomarker diagnose van NONAD	2	4	6
Totaal	16	6	22

Gebruik makend van biomarkers zou in 14/16 en 4/6 autopsie-geconfirmeerde AD en NONAD patiënten met een ambigue klinische diagnose, een correcte diagnose gesteld geweest zijn

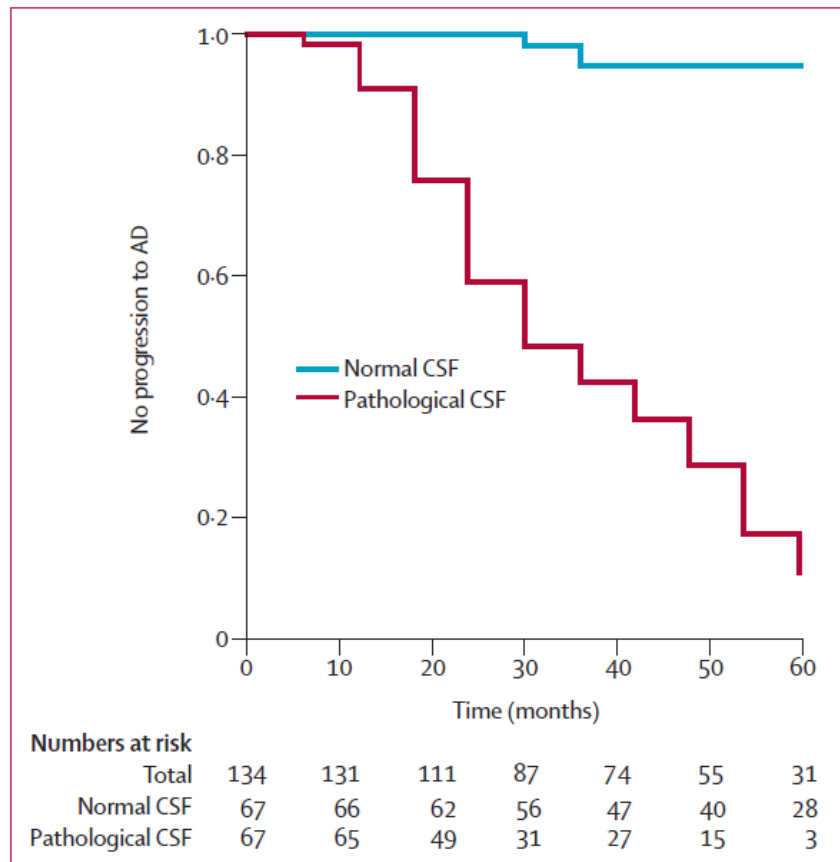
Le Bastard et al. Neurobiol Aging
2010, 31: 1867-1876

Universiteit Antwerpen





CSV biomarkers voor vroegtijdige diagnose van AD?



Een combinatie CSV T-tau en $A\beta_{1-42}$, kan bij MCI patiënten een ziekte van Alzheimer identificeren met een sensitiviteit van 95% en een specificiteit van 83%

Hansson et al. Lancet Neurol 2006, 5: 228-234



CSF biomarkers for early dementia diagnosis?

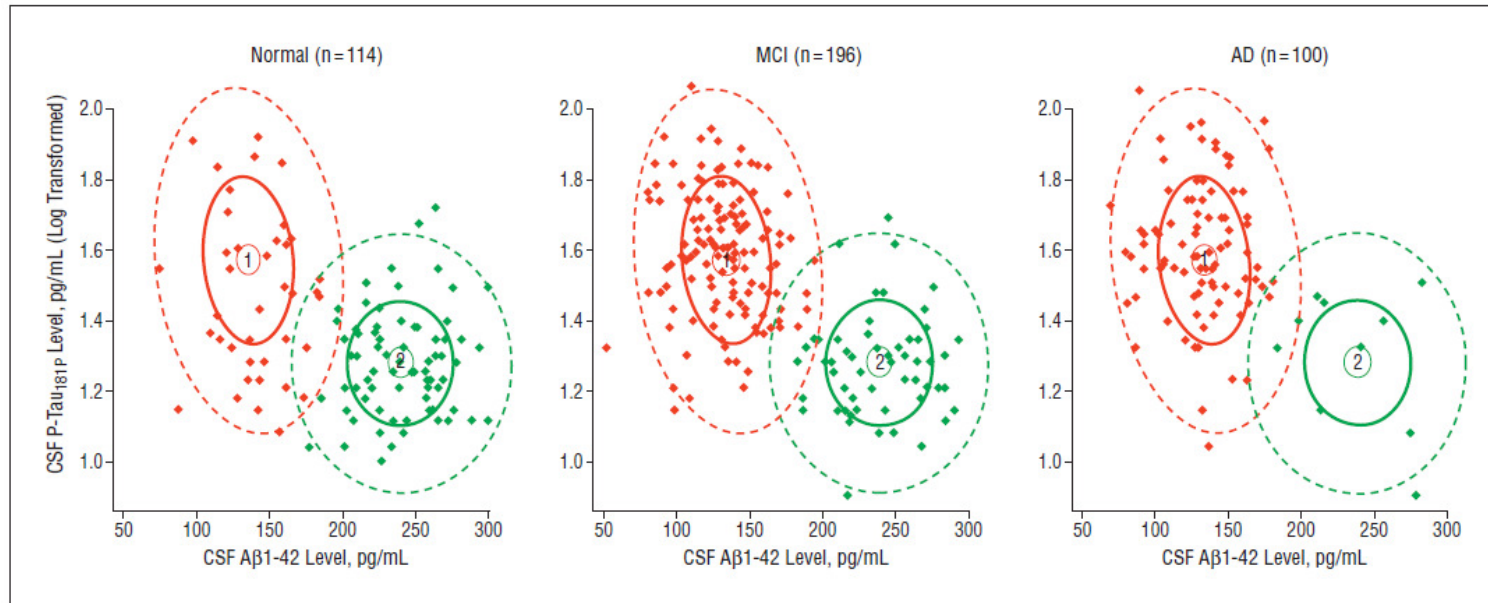


Figure 4. A combined cerebrospinal fluid-derived β -amyloid protein 1-42 (CSF A β 1-42)/CSF phosphorylated tau_{181P} (CSF P-Tau_{181P}) mixture model applied to the subject groups. Densities of each signature are represented with confidence ellipses, and signature membership of the subject based on the mixture is indicated with the corresponding color (signature 1 is the Alzheimer disease [AD] signature [red]; signature 2 is the healthy signature [green]). MCI indicates mild cognitive impairment.

Pathological biomarker profile (A β ₁₋₄₂ & P-tau_{181P}):

- AD: 90%
- MCI: 72%
- Controls: 36%

De Meyer et al. Arch Neurol, 2010



Inhoud

- Inleiding
- De geriatrische patiënt
- Acute verwardheid...
- Depressie...
- ... en / of dementie?
- **Besluit**



Besluit

- Verwardheid is een vaak voorkomend probleem bij ouderen
- Kenmerken van de geriatrische patiënt vormen tevens de risicofactoren
- Vaakst voorkomende oorzaken: 3 D's: delirium, depressie, dementie
- Delirium, depressie en dementie komen ook vaak samen voor!



Table 1 Prominent features and overlap of symptoms in delirium, dementia, and depression

Prominent features	Delirium	Dementia	Depression
Memory problems ^a	+++	+++	+
Sleep disturbance	+++	+/-	+
Poor attention	+++	+/-	+/-
Mood disturbance	+/-	+/-	+++
Sensory or perceptual disturbance	+++	+/-	+/-
Disorientation	+++	++	-
Acute onset	++	-	-
Slow progression	-	+	+/-
Somatic complaints	-	+/-	+
Anhedonia or apathy	+/-	++	++
Fluctuating symptoms	++	-	-
Risk for poor health outcomes ^b	++	+++	+/-

Downing et al., Curr Psychiatry Rep 2013



Sebastiaan.Engelborghs@uantwerpen.be