

Άνοια τύπου ALZHEIMER: η πρόκληση του 21ου αιώνα

Μαγδαληνή Τσολάκη

*Νευρολόγος-Ψυχίατρος, Θεολόγος, Αναπλ. Καθηγήτρια Νευρολογίας,
Γνωστικής Ψυχολογίας και Νευρογλωσσολογίας
Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Νόσου Alzheimer,
Member of Executive Committee of Alzheimer Disease International,
Μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου της Alzheimer Europe*

ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ

Η άνοια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που οφείλεται σε τουλάχιστον 100 αίτια και ορίζεται ως σοβαρή διαταραχή των ανωτέρων νοητικών λειτουργιών, με αποτέλεσμα να δημιουργείται αρχικά διαταραχή στην επαγγελματική και κοινωνική δραστηριότητα του ασθενούς και στη συνέχεια αδυναμία ακόμη και στην αυτοεξυπηρέτησή του. Οι ασθενείς με αυτό το σύνδρομο παρουσιάζουν διαταραχές μνήμης, λόγου, οπτικο-χωρικές δυσκολίες καθώς επίσης προβλήματα στις αριθμητικές πράξεις, στη συγκέντρωση και στην αφαιρετική ικανότητα. Το επίπεδο της συνείδησης παραμένει ανέπαφο μέχρι και τα τελικά στάδια του συνδρόμου. Δεν υπάρχει κλινική και νευροπαθολογική διαφορά μεταξύ της γεροντικής (> 65 ετών) και της προγεροντικής άνοιας (< 65 ετών).

ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ

Αν και υπάρχουν πολλά αίτια του συνδρόμου, η νόσος Alzheimer (ΝΑ) φτάνει το 60% των περιπτώσεων. Μικτές άνοιες, όπως ΝΑ και Parkinson ή ΝΑ και αγγειακή άνοια φτάνουν το 10%. Η αγγειακή άνοια από μόνη της αποτελεί το 5% των ανοιών.

Πρόσφατα, στο 2ο Παγκόσμιο Συνέδριο αγγειακής άνοιας, συζητήθηκε η άποψη ότι μάλλον η πιο συχνή άνοια είναι η μικτού τύπου άνοια, διότι οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν συγχρόνως και αγγειακές διαταραχές του τύπου της αθηρωμάτωσης ή ισχαιμικές αλλοιώσεις λόγω υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, υπερλιπιδαιμίας ή καπνίσματος. Άλλες εκφυλιστικού τύπου άνοιες, όπως η νόσος του Pick, άνοια του μετωπιαίου λοβού, φτάνουν το 5%. Η νόσος με σωματία LEWY είναι επίσης μια συχνή άνοια που χαρακτηρίζεται από άνοια, εξωπυραμδικά, οπτικές ψευδαισθήσεις και διακυμάνσεις. Το 10% των ασθενών με άνοια είτε σταθεροποιούνται είτε βελτιώνονται έπειτα από θεραπεία, όπως οι ασθενείς με υποσκληρίδιο αιμάτωμα, χαμηλής τάσεως υδροκέφαλο, επιληπτικές κρίσεις, χρόνιες φλεγμονές, όγκους και κατάχρηση αλκοόλης (θεραπεύσιμες άνοιες). Το 5% των ανοιών, ιδιαίτερα εκείνες που οφείλονται σε τοξικότητα φαρμάκων, κατάθλιψη και μεταβολικές διαταραχές –όπως ηπατική νόσο, υπονατρίαμια, διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου, έλλειψη βιταμίνης B12 και νόσο του θυρεοειδούς– είναι πλήρως ή μερικώς αναστρέψιμες, ανάλογα με τον χρόνο που γίνεται η θεραπευτική παρέμβαση.

ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER (ΝΑ)

Επιδημιολογικά στοιχεία: Η ΝΑ είναι η πλέον σημαντική άνοια, εξαιτίας της μεγάλης συχνότητάς της. Σήμερα πάσχουν 18 εκ. άνθρωποι σε όλο τον κόσμο ενώ τα επόμενα 20 χρόνια αναμένεται ο αριθμός αυτός να διπλασιαστεί. Στις ΗΠΑ, το 5-10% των ηλικιωμένων (>65 ετών) πάσχουν από τη νόσο. Το 1992 έπασχαν 4 εκατομμύρια άνθρωποι και το κόστος της φροντίδας τους έφτανε τα 90 δισ. δολάρια τον χρόνο. Στην Ελλάδα, το 9% των ηλικιωμένων άνω των 70 ετών πάσχουν από άνοια, ενώ το 6% πάσχουν από άνοια τύπου Alzheimer, σύμ-

φωνα με επιδημιολογική μελέτη που έγινε πόρτα-πόρτα στην Πυλαία Θεσσαλονίκης. Υπολογίζεται ότι σε λίγα μόλις χρόνια ο αριθμός των ασθενών με άνοια στην Ελλάδα θα είναι 200.000.

Οι επιδημιολόγοι πιστεύουν ότι οι μελέτες στις οποίες συγκρίνονται ασθενείς με ομάδες ελέγχου –Case control studies– είναι οι πιο αξιόπιστες μέθοδοι για το προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου. Και οι ασθενείς και η ομάδα ελέγχου έχουν την ίδια ηλικία, το ίδιο φύλο και την ίδια κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, επομένως αυτά τα χαρακτηριστικά δεν μπορούν να ανιχνευθούν ως παράγοντες κινδύνου. Μπορεί, ωστόσο, να διαπιστωθεί η συνύπαρξη άλλων νοσημάτων και το ιστορικό έκθεσης των ασθενών και των ατόμων της ομάδας ελέγχου σε ποικίλους εξωγενείς παράγοντες.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΝΑ

Η ΝΑ ίσως είναι μια διαδικασία ολόκληρης ζωής. Οι επιδημιολογικές μελέτες προσέφεραν σημαντικές πληροφορίες για την κατανόηση των παραγόντων κινδύνου αλλά και των προφυλακτικών παραγόντων, όμως ακόμη υπάρχουν σημεία αμφιλεγόμενα.

Από το πλήθος των μελετών που έχουν γίνει μέχρι τώρα, κάποιες υποστηρίζουν ότι παράγοντας κινδύνου είναι το οικογενειακό ιστορικό, το οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου Down, η κρανιοεγκεφαλική κάκωση, η μεγάλη ηλικία της μητέρας, οι ιογενείς λοιμώξεις, κάποιες τοξικές ουσίες, οι παθήσεις του θυρεοειδούς κ.ο.κ. Πρόσφατη μελέτη στην Ιαπωνία για την επίπτωση της άνοιας έδειξε ότι η ηλικία και το χαμηλό αποτέλεσμα σε νοητική κλίμακα ήταν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για τη ΝΑ, ενώ η άσκηση και η γυμναστική ήταν ένας προστατευτικός παράγοντας 15.

Η αιτιολογία της άνοιας, ωστόσο, είναι πολυπαραγοντική. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συνθέτουν το παζλ της άνοιας. Ο καθορισμός των περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου είναι πολύ σημαντικός, διότι θα είναι δυνατή μελλοντικά η προφύλαξη από την άνοια με την τροποποίηση αυτών των παραγόντων.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΓΕΝΙΚΑ ΑΠΟΔΕΚΤΟΙ

1. ΗΛΙΚΙΑ

Η άνοια είναι ένα από τα πιο συχνά προβλήματα υγείας του ηλικιωμένου πληθυσμού. Είναι γνωστό σε όλους μας ότι ο επιπολασμός της άνοιας αυξάνεται με την ηλικία. Μάλιστα υποστηρίζεται ότι το ποσοστό διπλασιάζεται κάθε πέντε χρόνια μετά την ηλικία των 65 ετών.

Πρόσφατη ανάλυση του επιπολασμού και της επίπτωσης της ΝΑ στην Ευρώπη έδειξε ότι αυξάνεται η επίπτωση με την ηλικία, έτσι ώστε στην ηλικία των 90 ή και περισσότερο ο αριθμός των νέων ασθενών να είναι 63,5 ανά 1000 άτομα τον χρόνο.

Είναι γνωστό ότι η πλειονότητα των ασθενών έχει ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών. Η ΝΑ και οι άλλες άνοιες σχετίζονται με την ηλικία. Αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις της ΝΑ και στις ηλικίες των 30, 40 και 50 ετών, η πλειονότητα των περιπτώσεων ασθενών παρατηρείται πάνω από την ηλικία των 65. Επομένως η ηλικία είναι ο πλέον αποδεκτός παράγοντας κινδύνου για τη ΝΑ.

2. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Από τις δεκαετίες του '20 και του '30 έχουν περιγραφεί οικογένειες στις οποίες αναφέρονται πολλά μέλη με ΝΑ. Στις πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με ΝΑ έχουν πιο συχνά έναν τουλάχιστον συγγενή με ΝΑ –γονέα, αδελφό, γιο ή θυγατέρα– απ' ό,τι οι ηλικιωμένοι χωρίς άνοια. Οι παρατηρήσεις αυτές αποτέλεσαν τη βάση της γενικής αποδοχής ότι ηλικιωμένοι με ιστορικό συγγενών που πάσχουν από ΝΑ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τους ηλικιωμένους με ελεύθερο κληρονομικό ιστορικό. Αυτό βέβαια δε σημαίνει ότι εάν κάποιος έχει συγγενή με ΝΑ πρόκειται οπωσδήποτε να πάθει ΝΑ.

Η παρατήρηση ότι πολλά μέλη μιας οικογένειας πάσχουν από ΝΑ θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει στη σκέψη ότι τα μέλη αυτής της οικογένειας εκτέ-

θηκαν στους ίδιους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες ή στη σκέψη της γενετικής αιτιοπαθογένειας, η οποία και τροφοδοτεί την έρευνα της ΝΑ τα τελευταία χρόνια με πολλά και θαυμαστά αποτελέσματα. Είναι πολύ ενδιαφέρον ότι μελέτες που γίνονται για να εξετάσουν άτομα υψηλού κινδύνου επικεντρώνουν την ερευνητική τους σκέψη σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό και θετικό APOE ε4 αλληλόμορφο γονίδιο.

Μελέτη στην Ελλάδα –Case control study– για την ανεύρεση παραγόντων κινδύνου αποκάλυψε ότι το οικογενειακό ιστορικό είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου, παρατήρηση που συμφωνεί με παρόμοιες μελέτες σε άλλες χώρες της Ευρώπης, της Αμερικής ή της Ανατολής, στις οποίες εξετάστηκαν ασθενείς με πρώιμη έναρξη της ΝΑ. Το οικογενειακό ιστορικό είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου και στη ΝΑ με όψιμη έναρξη. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Στη δική μας μελέτη υπήρχαν 12 ασθενείς από τους 30 που ανέφεραν έναρξη της νόσου πριν από την ηλικία των 70 ετών και όλοι αυτοί οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν συγγενή με άνοια. Οι 35 ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου δεν ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό, αυτό όμως δεν σημαίνει και ότι δεν υπήρχε. Πολλοί άνθρωποι πέθαιναν σε μικρή ηλικία και επομένως κανείς δεν ξέρει αν θα παρουσίαζαν άνοια στην περίπτωση που θα ζούσαν περισσότερα των 65 χρόνια. Επιπλέον, η διάγνωση της άνοιας τότε ήταν μάλλον αδύνατη για πολλούς λόγους.

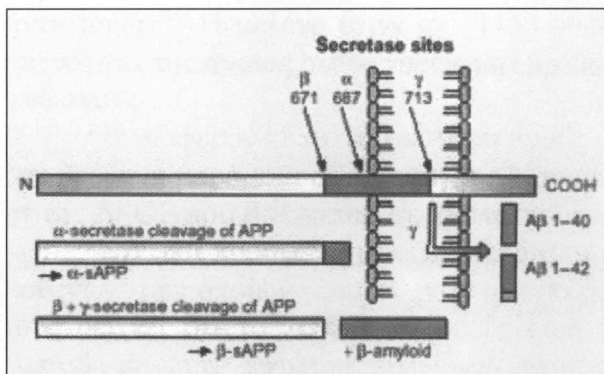
3. ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Πρόσφατες έρευνες στη μοριακή γενετική έδειξαν ότι αρκετά γονίδια είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση της οικογενούς μορφής της νόσου. Μερικές οικογένειες με ΝΑ παρουσιάζουν την εικόνα μιας κληρονομούμενης νόσου. Από μελέτες σε τέτοιες οικογένειες οι ερευνητές βρήκαν περιοχές τεσσάρων χρωματοσωμάτων που σχετίζονται με τη ΝΑ, όπως είναι τα χρωμοσώματα 21, 14, 19 και 1.

Αν και τα προβλήματα στα χρωμοσώματα 21 και 14 παρουσιάζονται σε μέλη σχετικά σπάνιων οικογενειών με πρόωμη έναρξη, φαίνεται ότι δεν ενοχοποιούνται για τη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με ΝΑ που παρατηρείται σε ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών (όψιμη έναρξη).

Μεταλλάξεις σε οποιοδήποτε γονίδιο από τα τρία υπεύθυνα χρωμοσώματα, 1, 14 και 21, μπορεί να προκαλέσει αυτοσωματική, κυρίαρχη, πρόωμης έναρξης –προγεροντική– ΝΑ. Τα τρία γονίδια είναι το γονίδιο της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (Amyloid Precursor protein-APP) στο χρωμόσωμα 21, το γονίδιο της προσενιλίνης 1 στο χρωμόσωμα 14 και το γονίδιο της προσενιλίνης 2 στο χρωμόσωμα 1. Μεταλλάξεις σε οποιοδήποτε σημείο αυτών των γονιδίων προκαλούν διαταραχές του μεταβολισμού της APP, έτσι ώστε να παράγεται περισσότερο Αβ 42 αμυλοειδές. Τα ένζυμα που προκαλούν τη διάσπαση της APP είναι οι α, β και γ σεκρετάσες (σχ. 1). Η σεκρέταση α είναι καλή σεκρέταση, διότι διασπά το β-αμυλοειδές σε κομμάτια διαλυτά που απομακρύνονται από τον εγκέφαλο, ενώ οι σεκρετάσες β και γ απομονώνουν το Αβ-42 αμυλοειδές, που είναι αδιάλυτο και εναποτίθεται στο μεσοκυττάριο χώρο. Το πεπτιδίο αυτό εναποτίθεται στις πλάκες του εγκεφάλου των ασθενών. Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στην κύρια υπόθεση για την παθογένεια της ΝΑ που είναι η «Amyloid cascade hypothesis» –η υπόθεση του αμυλοειδούς– η οποία υποστηρίζει την υπερπαραγωγή ή την αδυναμία αποδόμησης του Αβ 42 αμυλοειδούς.

Τον Αύγουστο του 1995 περιγράφεται για πρώτη φορά συσχέτιση της πρόωμης μορφής της ΝΑ με ένα νέο γονίδιο (E5-1) στο χρωμόσωμα 1 που έχει την ίδια ακολουθία αμινοξέων με το γονίδιο S182 στο χρωμόσωμα 14q24.3. Οι παρατηρήσεις αυτές συνηγορούν στο ότι και το γονίδιο E5-1 στο χρωμόσωμα 1 και το γονίδιο S182 στο χρωμόσωμα 14 είναι μέλη μιας οικογένειας γονιδίων (προσενιλίνες) με ανάλογες λειτουργίες. Οι δύο αυτές προσενιλίνες φαίνεται ότι παίζουν τον ρόλο εκείνων των σεκρετασών που απελευθερώνουν το αδιάλυτο β-αμυλοειδές, το οποίο εναποτίθεται στον εγκέφαλο των ασθενών.



Σχήμα 1
Διάσπαση της APP από τις α, β, γ-σεκρετάσες

ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ Ε (ΑΡΟΛΙΡΟΠΡΟΤΕΙΝ Ε-ΑΡΟΕ)

Πρόσφατα, οι επιστήμονες ανακάλυψαν ότι το γονίδιο της Απολιποπρωτεΐνης Ε (ΑΡΟΕ) και μάλιστα το αλληλότιπο ε4 είναι πολύ πιο συκνό στους ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου. Η ανακάλυψη αυτή αφορά τις οικογενείς όσο και τις σποραδικές μορφές της νόσου. Πολλά εργαστήρια γενετικής στον κόσμο έχουν επιβεβαιώσει αυτή την αλήθεια και όλη η πρόσφατη έρευνα περιστρέφεται γύρω από το γεγονός αυτό, με πολλές αναφορές που περιγράφονται στο κεφάλαιο «προστατευτικοί παράγοντες».

Το γονίδιο της ΑΡΟΕ στο χρωμόσωμα 19 αναγνωρίζεται ως ο κύριος γενετικός παράγοντας κινδύνου για τη γεροντική και τη σποραδική μορφή της ΝΑ. Πρόσφατη ανακοίνωση έδειξε ότι το αλληλόμορφο γονίδιο ε4 της ΑΡΟΕ δεν σχετίζεται μόνο με τη ΝΑ αλλά και με την Ήπια Νοτική Διαταραχή (Mild Cognitive Impairment) όπως και με την κατάθλιψη με όψιμη εμφάνιση. Δεν βρέθηκε, ωστόσο, τέτοια συσχέτιση σε ασθενείς με αγγειακή άνοια, με Ήπια Νοτική Διαταραχή αγγειακής προέλευσης ή με κατάθλιψη πρώιμης έναρξης. Με άλλα λόγια, η παρουσία Ήπιας Νοτικής Διαταραχής ή όψιμης έναρξης κατάθλιψης σε ασθενείς με αλληλόμορφο γονίδιο ε4 θέτει την υποψία πρώιμης φάσης της ΝΑ.

Πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι η παρουσία τουλάχιστον ενός αλληλόμορφου ε4 αυξάνει τον κίνδυνο για ΝΑ σε πρώτου βαθμού συγγενείς, ανεξάρ-

τητα της κατάστασης υγείας των συγγενών, σε Αφρικανο-αμερικανούς, Ισπανούς της Καραϊβικής και λευκό πληθυσμό.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ APOE ε4 –ένα ή δύο– σε απογόνους ασθενών με άνοια και σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό (13% και 10% αντίστοιχα). Η μελέτη έγινε σε 1.153 εθελοντές, ηλικίας 59-71 ετών. Εξετάσθηκε η συχνότητα της άνοιας στους γονείς και βρέθηκε ότι οι 245 από τους 2.164 γονείς έπασχαν από άνοια.

Ενδιαφέρον είναι ότι σε Αφρικανούς στη Νιγηρία και σε Άραβες του Ισραήλ δεν βρέθηκε παρόμοια συσχέτιση της νόσου και του αλληλόμορφου γονιδίου ε4 της APOE που βρίσκεται σε Καυκάσιους.

Σχετικά πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1998 και εξετάζει μεγάλο δείγμα ασθενών, των οποίων οι εγκέφαλοι εξετάστηκαν νευροπαθολογικά μετά τον θάνατό τους, δείχνει ότι το APOE ε4 ως δείκτης για τη ΝΑ δεν παρουσιάζει ούτε υψηλή ευαισθησία ούτε υψηλή εξειδίκευση και επομένως δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστος δείκτης.

Πρόσφατη μελέτη, που ανακοινώθηκε στο Παγκόσμιο Συνέδριο των Νευροεπιστημών στην Αμερική τον Νοέμβριο του 2001, αναφέρει ότι Γερμανοί, Έλληνες και Ελβετοί ασθενείς με ΝΑ παρουσιάζουν μετάλλαξη στο γονίδιο της υδροξυλάσης της κοληστερόλης στο χρωμόσωμα 14, γεγονός που εξηγεί γιατί το 85% περίπου των ασθενών παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα κοληστερόλης.

Σήμερα, εξετάζονται 90 τουλάχιστον περιοχές σε διαφορετικά χρωμοσώματα για την ανίχνευση γονιδίων υπεύθυνων για τη νόσο (World Alzheimer Congress, Washington, 2000).

Σύνδρομο Down

Εκτός από τους ανωτέρω αναφερθέντες γενετικούς παράγοντες, πρέπει να σημειωθεί ότι άτομα με σύνδρομο Down διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να πάθουν ΝΑ και μάλιστα πάνω από την ηλικία των 35 ετών.

Δίδυμοι με ΝΑ

Οι ερευνητές μελετούν τους διδύμους για να μπορέσουν να εξακριβώσουν και να ξεχωρίσουν τις επιδράσεις από τη γενετική και το περιβάλλον. Οι μέχρι σήμερα μελέτες στους διδύμους υποστηρίζουν ότι άνθρωποι που είναι γενετικά ταυτόσημοι μπορεί να παραμείνουν διαφορετικοί όσον αφορά τον χρόνο της εκδήλωσης της νόσου (ο ένας να εμφανίσει τη νόσο τώρα και ο άλλος σε διαφορετικό χρόνο, ίσως και δέκα χρόνια μετά). Το γεγονός ότι και οι δύο αναπτύσσουν τη νόσο υποστηρίζει την άποψη ότι είναι γενετική νόσος και ευθύνονται τα γονίδια γι' αυτή. Το γεγονός ότι εμφανίζουν τη ΝΑ σε διαφορετικούς χρόνους υποστηρίζει την επίδραση του περιβάλλοντος, έτσι ώστε κάποιοι παράγοντες να επιταχύνουν την εμφάνιση της νόσου ή κάποιοι άλλοι να επιβραδύνουν την εμφάνισή της. Έτσι, οι ερευνητές πιστεύουν ότι θα βρεθούν ειδικοί παράγοντες, οι οποίοι θα καθορίζουν τον χρόνο εμφάνισης της νόσου και τροποποιώντας τους θα προκαλείται καθυστέρηση στην εμφάνισή της.

4. ΗΠΙΑ ΝΟΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ (MILD COGNITIVE DECLINE OR IMPAIRMENT)

Οι περισσότεροι υγιείς ηλικιωμένοι δεν παραπονούνται για νοητικές διαταραχές. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με συνδυασμό της παρουσίας APOE ε4 με αθηροσκλήρυνση, περιφερική αγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για νοητικές διαταραχές από εκείνους χωρίς APOE ε4 ή υποκλινική εγκεφαλική αγγειακή νόσο. Αυξημένος δείκτης αθηρωμάτωσης αυξάνει τις νοητικές διαταραχές, ανεξάρτητα από τον γονότυπο της APOE.

Οι ήπιες νοητικές διαταραχές αυξάνουν τον κίνδυνο για ΝΑ. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ πάσχουν 2,7 εκ. άνθρωποι από Ήπιες Νοητικές Διαταραχές, σύνδρομο που μπορεί είτε να προηγείται της ΝΑ είτε να είναι αγγειακού τύπου (MCI of Alzheimer type ή Mild Cognitive Impairment of vascular type).

Αν και υπάρχουν πολλές μελέτες που χρησιμοποιούν διαφορετικά κριτήρια, διαφορετικές νευροψυχολογικές κλίμακες, μικρό αριθμό εξεταζόμενου πληθυσμού, πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούν σχεδόν παρόμοια δια-

γνωστικά κριτήρια, παρόμοιες νευροψυχολογικές κλίμακες και μεγάλο αριθμό υποκειμένων αναφέρουν ότι ασθενείς με ήπιες νοπτικές διαταραχές φαίνεται ότι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ΝΑ με ρυθμό 10-15% τον χρόνο, ενώ το ανάλογο ποσοστό για τους φυσιολογικούς ηλικιωμένους είναι 1-2%.

5. ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο επιδεινώνει σημαντικά τις νοπτικές λειτουργίες στα πρώιμα στάδια της ΝΑ.

6. ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα φάρμακα είναι ένας σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας κυρίως για το παραλήρημα αλλά και την άνοια. Αρκετοί παράγοντες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο των νοπτικών διαταραχών που προκαλούνται στους ηλικιωμένους: 1. Οι διαταραχές στην ισορροπία των νευροδιαβιβαστών (π.χ. στην ακετυλοχολίνη). 2. Οι μεταβολές στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των φαρμάκων. 3. Η χρήση μεγάλων δόσεων φαρμάκων.

Σχεδόν κάθε φάρμακο μπορεί να προκαλέσει νοπτικές διαταραχές σε ευαίσθητα άτομα. Ένας αριθμός από συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα προκαλεί διαταραχές μνήμης με ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, από βαριά εγκεφαλοπάθεια με παραλήρημα μέχρι, ανεπαίσθητες αντικειμενικά, μεταβολές της γνωστικής λειτουργίας. Ο κίνδυνος διαταραχής της μνήμης αυξάνεται σε συγκεκριμένους τύπους φαρμάκων, στην πολυφαρμακία, στα ηλικιωμένα άτομα, στους ασθενείς με άνοια ή μεταβολικές ανωμαλίες. Οι μακράς δράσεως βενζοδιαζεπίνες είναι τα φάρμακα που συχνότερα προκαλούν ή επιδεινώνουν την άνοια. Φάρμακα υψηλού κινδύνου είναι επίσης τα τρικυκλικά αντικαταθληπικά και τα κλασικά νευροληπτικά σε υψηλή δόση. Ένας μεγάλος αριθμός φαρμάκων –στον οποίο περιλαμβάνονται κατασταλτικά, φάρμακα ενεργοποιητές (activating) ντοπαμίνης, αντιεπιληπτικά, αναστολείς υποδοχέων ισταμίνης H₂, δακτυλίτιδα και αναλγητικά– σχετίζονται σπανιότερα με προκαλούμενη

άνοια και συνιστούν μια ομάδα φαρμάκων μεσαίου-υψηλού κινδύνου. Κάποια από αυτά τα φάρμακα δεν έχουν αντιχολινεργική δράση, αλλά *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι δεσμεύονται σε μουσκαρινικούς υποδοχείς. Επίσης, τα παλαιότερα αντιυπερτασικά, όπως η ρεζεργίνη και η κλονιδίνη, είχαν αρνητικές επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες. Η χορήγηση νέων αντιυπερτασικών, όπως τα διουρητικά, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου και οι β-αποκλειστές, προκαλεί ελάχιστες επιδράσεις. Τα νέα αντικαταθλιπτικά φάρμακα του τύπου των ανταγωνιστών της επαναπρόσληψης σεροτονίνης επίσης δεν προκαλούν νοπτικές διαταραχές.

Η προκαλούμενη από φάρμακα άνοια είναι συνήθως αναστρέψιμη με τη διακοπή του ένοχου φαρμάκου. Μπορεί να προληφθεί, αποφεύγοντας την πολυφαρμακία και επιμένοντας στην αρχή «ξεκίνα αργά και συνέχισε αργά». Μπορεί να προληφθεί επίσης με την αποφυγή φαρμάκων που είναι γνωστό ότι προκαλούν διαταραχές μνήμης και με προσεκτική χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων στα ηλικιωμένα άτομα.

ΑΜΦΙΛΕΓΟΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι ερευνητές συνεχίζουν να ερευνούν πολλούς άλλους δυνητικούς παράγοντες κινδύνου για τη ΝΑ αλλά κανένας από αυτούς δεν φαίνεται να είναι σταθερός σε όλες τις μελέτες. Η αναζήτηση αυτή όμως προκαλεί μεταξύ των ειδικών συζητήσεις, οι οποίες προάγουν την επιδημιολογική έρευνα.

1. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Υπάρχουν πολλές επιδημιολογικές μελέτες που υποστηρίζουν ότι η κατάθλιψη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την άνοια. Σχετικά πρόσφατη μελέτη της Γ΄ Νευρολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *International Psychogeriatrics*, έδειξε ότι παράγοντες κινδύνου για τη ΝΑ στην Ελλάδα είναι το οικογενειακό ιστορικό και η κατάθλιψη.

Σε αυτή τη μελέτη, 19 από τους ασθενείς με ΝΑ είχαν ιστορικό με ένα τουλάχιστον επεισόδιο κατάθλιψης ενώ μόνο δέκα είχαν παρόμοιο επεισόδιο από την ομάδα ελέγχου. Υπάρχουν ωστόσο μελέτες οι οποίες δεν βρήκαν θετική συσχέτιση κατάθλιψης ή άγχους με τη ΝΑ και πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι η κατάθλιψη ίσως είναι το πρώτο σύμπτωμα της άνοιας.

Πρόσφατες αναφορές υποστηρίζουν ότι το στρες αποτελεί σημαντικό προδιαθετικό παράγοντα για τη ΝΑ. Αναφέρονται 8 μελέτες, οι οποίες υποστηρίζουν ότι ψυχιατρικά προβλήματα, όπως η κατάθλιψη και το άγχος, αποτελούν παράγοντα κινδύνου για τη ΝΑ (Amaducci 1992, Jorm 1991, Broe 1990, French 1992, Tsoiaki 1994). Η κατάθλιψη μπορεί είτε να προηγείται της υπερπαραγωγής της κορτιζόλης είτε να είναι μια εκδήλωση των διαταραχών στον έλεγχο του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επιμνεφρίδια. Σε κάθε περίπτωση (που αφορά την υπόθεση της αλληλουχίας γεγονότων των γλυκορτικοειδών) θα μπορούσε κανείς να πει ότι οι διαταραχές στον τρόπο απάντησης του άξονα στο στρες μπορεί να προδιαθέτουν τα άτομα για κατάθλιψη ή ΝΑ.

2. ΦΥΛΗ ΚΑΙ ΦΥΛΟ

Από τις μέχρι σήμερα μελέτες φαίνεται ότι οι Εβραίοι που γεννήθηκαν στην Ευρώπη ή την Αμερική παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση της ΝΑ από τους Εβραίους που γεννήθηκαν στην Αφρική και την Ασία, αλλά τα αποτελέσματα αφορούν μικρό δείγμα πληθυσμού.

Οι Μαύροι ηλικιωμένοι στην Αμερική αυξάνονται πολύ περισσότερο από ότι οι λευκοί. Πρόσφατη μελέτη σε 113 Αφρικανο-αμερικανούς με ΝΑ και 79 με Αγγειακή Άνοια έδειξε ότι οι ασθενείς με ΝΑ ήταν μεγαλύτεροι από εκείνους με Αγγειακή Άνοια, περισσότερο συχνά είχαν οικογενειακό ιστορικό με Parkinson, ΝΑ, άνοια, κρανιοεγκεφαλική κάκωση και πιο σοβαρή διαταραχή των νοητικών λειτουργιών και των σύνθετων καθημερινών δραστηριοτήτων. Οι ασθενείς με Αγγειακή Άνοια είχαν μεγαλύτερη συχνότητα καρδιαγγειακών προδιαθετικών παραγόντων και εστιακών νευρολογικών σημείων καθώς επίσης μεγαλύτερη δυσκολία στις καθημερινές δραστηριότητες και μεγαλύτερη συχνότητα λήψης φαρμάκων.

Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο επιπολασμός της ΝΑ είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες.

Το πρόγραμμα RAQUID και το πρόγραμμα EURODEM βρήκαν ότι αυξάνεται ο κίνδυνος στις γυναίκες ενώ αρκετές μελέτες δεν μπόρεσαν να υποστηρίξουν με τα αποτελέσματά τους την ίδια άποψη. Ίσως οι διαφορές του φύλου να οφείλονται στις βιολογικές διαφορές και στη διαφορά του χρόνου επιβίωσης, ο οποίος, ως γνωστό, είναι διεθνώς μεγαλύτερος στις γυναίκες.

3. ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Μεγάλη δημοσιότητα έχει δοθεί στο παράδοξο εύρημα των μικρών επιδημιολογικών μελετών ότι το ιστορικό του καπνίσματος έχει αρνητική σχέση με τη συχνότητα εμφάνισης της ΝΑ και της νόσου Parkinson. Το εύρημα έχει προκαλέσει συζητήσεις στους κλινικούς γιατρούς, οι οποίοι αφενός αναρωπιούνται εάν πρέπει να προτρέπουν τους ηλικιωμένους να καπνίζουν και αφετέρου προσπαθούν να συσχετίσουν τη νικοτίνη, την ακετυλοχολίνη και τη ΝΑ.

Προσφάτως οι Ferini-Strambi και οι συνεργάτες τους ανέφεραν αρνητική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ΝΑ, βασισμένοι σε μια case-control study. Μία ολλανδική μελέτη με 198 ασθενείς με πρώιμη μορφή έναρξης της νόσου ανέφερε επίσης αρνητική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ΝΑ. Αυτό σημαίνει ότι οι φυσιολογικοί της ομάδας ελέγχου ήταν οι περισσότεροι καπνιστές και όχι οι ασθενείς με ΝΑ. Ο Shalat, ωστόσο, αναφέρει ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη ΝΑ και παρουσιάζει δείκτη επικινδυνότητας >1. Αναφέρονται ωστόσο μελέτες στις οποίες δεν έχουν βρεθεί στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, ούτε θετικές ούτε αρνητικές (τουλάχιστον 5), και δύο πρόσφατες μελέτες (οι οποίες παίρνουν θέση και προτείνουν ότι το κάπνισμα δεν πρέπει να θεωρηθεί προστατευτικός παράγοντας για τη ΝΑ). Στην case-control μελέτη μας το κάπνισμα δεν έδειξε να έχει ούτε θετική ούτε αρνητική συσχέτιση, στην επιδημιολογική μας όμως μελέτη στην Πυλαία φαίνεται ότι έχει κάποια αρνητική συσχέτιση, όχι όμως στατιστικά σημαντική.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η κατανάλωση του καπνού είναι από τους πλέον επικίνδυνους παράγοντες κινδύνου για καρδιοαγγειακά νοσήματα και νεοπλασίες στους ενήλικες και τους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς με ΝΑ έχουν λιγότερους υποδοχείς νικοτίνης στον εγκέφαλο, σε σχέση με τους φυσιολογικούς της ίδιας ηλικίας και του ίδιου φύλου. Προκειμένου να αυξηθούν οι νικοτινικοί υποδοχείς χορηγήθηκε νικοτίνη σε αρρώστους με ΝΑ και τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έδειξαν ότι η νικοτίνη μπορεί να αυξήσει την καταγραφή πληροφοριών και την προσοχή των ασθενών. Σχετικά πρόσφατες μελέτες σε μια συγκριτική έρευνα μεταξύ ασθενών και φυσιολογικών ατόμων έδειξαν αρνητική συσχέτιση του καπνίσματος και της ΝΑ. Μια εργασία που είχε ως στόχο την ανάλυση εννέα μεμονωμένων μελετών έδειξε επίσης αρνητική, στατιστικά σημαντική, συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της ΝΑ. Ωστόσο, όλα αυτά είναι μόνο ενδεικτικά, διότι υπάρχουν και μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι το κάπνισμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την προφύλαξη από τη ΝΑ.

Από την άλλη πλευρά, η εκφύλιση του ΚΝΣ προκύπτει από τον κυτταρικό θάνατο που είναι αποτέλεσμα της απόπτωσης. Η νικοτίνη φαίνεται ότι παρεμποδίζει την απόπτωση. Επομένως, φαίνεται ότι όσοι άνθρωποι γλιτώνουν από τα καρδιαγγειακά αίτια θανάτου και τις νεοπλασίες που προκαλεί το κάπνισμα, πράγματι δεν παρουσιάζουν ΝΑ ή εμφανίζουν τη νόσο καθυστερημένα.

Πολλές μελέτες στο παρελθόν έδειχναν ότι το κάπνισμα αποτελεί προφυλακτικό παράγοντα για τη ΝΑ. Είναι γνωστό ότι μετρήθηκαν λιγότεροι νικοτινικοί υποδοχείς στον εγκέφαλο των ασθενών με ΝΑ. Οι νικοτινικοί υποδοχείς, που είναι χολινεργικοί υποδοχείς διεγείρονται συνεχώς στους καπνιστές και επομένως θα μπορούσε να υποστηρίξει κανείς ότι το κάπνισμα ίσως καθυστερεί την εμφάνιση της νόσου. Είναι γνωστό ότι μεταξύ των θεραπευτικών προσπαθειών της ΝΑ αναφέρεται και η προσπάθεια για διατήρηση των χολινεργικών υποδοχέων –και ιδιαίτερα των νικοτινικών– με τη νικοτίνη, η οποία φαίνεται ότι βελτιώνει την προσοχή και τη μνήμη, όμως φαίνεται ότι φάρμακα που έχουν ανάλογη δράση με τη νικοτίνη δεν έχουν δώσει τα ανάλογα αποτελέσματα.

Μια παλιότερη άποψη, η οποία υποστηρίζει ότι το κάπνισμα δεν αποτελεί προφυλακτικό παράγοντα, είναι ότι οι επιδημιολογικές μελέτες που το υποστηρίζουν κάνουν ένα στατιστικό λάθος, διότι ο χρόνος επιβίωσης των καπνιστών είναι μικρότερος και επομένως ο πληθυσμός που εξετάζεται στις επιδημιολογικές μελέτες πόρτα-πόρτα αποτελείται κυρίως από άτομα μη-καπνιστές.

Πρόσφατη, ωστόσο, επιδημιολογική μελέτη έδειξε αυξημένο κίνδυνο για ΝΑ σε καπνιστές χωρίς οικογενειακό ιστορικό και όχι σε καπνιστές με οικογενειακό ιστορικό και τα δεδομένα αυτά είναι συμβατά με μελέτες που υποστηρίζουν ότι συνδυασμός ιστορικού καπνίσματος και παρουσίας του αλληλόμορφου γονιδίου ε4 της ΑΡΟΕ προφυλάσσει από τη ΝΑ και συστήνουν τη χορήγηση νικοτίνης ή νικοτινικών παραγόντων σε ασθενείς με τον ανωτέρω συνδυασμό, διότι υπάρχει ελπίδα μεγάλης αποτελεσματικότητας.

Ωστόσο, αφενός το γεγονός ότι οι μελέτες με φαρμακευτικές ουσίες που δρουν σε νικοτινικούς υποδοχείς δεν δημοσιεύτηκαν ποτέ και αφετέρου το γεγονός ότι το κάπνισμα ενοχοποιείται για αγγειακές διαταραχές του εγκεφάλου έχουν οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στην άποψη ότι το κάπνισμα μάλλον είναι προδιαθετικός παράγοντας για την άνοια παρά προφυλακτικός.

4. ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΚΑΚΩΣΗ

Από όλους τους δυνητικούς προδιαθετικούς παράγοντες για τη ΝΑ, η Σοβαρή Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση (ΣΚΕΚ) έχει μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλο παράγοντα σε όλο τον κόσμο. Είναι γνωστό ότι η ΣΚΕΚ μπορεί από μόνη της να προκαλέσει νοητικές διαταραχές και μερικές φορές και άνοια. Υπάρχουν, ωστόσο, ενδείξεις ότι άτομα με ένα μεμονωμένο επεισόδιο ΣΚΕΚ με απώλεια συνειδήσεως διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν ΝΑ.

Έχουν γίνει πολλές συζητήσεις στο παρελθόν για το εάν η κρανιοεγκεφαλική κάκωση αποτελεί προδιαθετικό παράγοντα για τη ΝΑ. Ο σχετικός κίνδυνος (Relative Risk) υπολογίζονταν περίπου στο 1,8. Πρόσφατη σχετικά μελέτη υποστηρίζει ότι η κρανιοεγκεφαλική κάκωση αποτελεί παράγοντα κινδύνου όταν συνδυάζεται με την παρουσία του αλληλόμορφου γονιδίου ε4 της ΑΡΟΕ και

μάλιστα δεκαπλασιάζεται ο κίνδυνος όταν υπάρχει συνδυασμός, ενώ διπλασιάζεται ο κίνδυνος όταν υπάρχει μόνο το αλληλόμορφο γονίδιο χωρίς το ιστορικό της κρανιοεγκεφαλικής κακώσεως. Μόνη της δε η κρανιοεγκεφαλική κάκωση δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη ΝΑ.

5. ΜΕΓΑΛΗ ΗΛΙΚΙΑ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ

Έχουν διατυπωθεί αντιφατικές απόψεις όσον αφορά τη σχέση της μεγάλης ηλικίας της μητέρας και του πατέρα κατά την ημέρα της γεννήσεως του ασθενούς με ΝΑ.

6. ΑΛΟΥΜΙΝΙΟ

Η συγκέντρωση του αλουμινίου στις νευροϊνιδιακές εκφυλίσεις και στις γεροντικές πλάκες στη ΝΑ είναι βέβαιη, αλλά ο ρόλος του μετάλλου αυτού ως παράγοντα κινδύνου δεν έχει ξεκαθαρισθεί. Η χρόνια λήψη αντιόξινων που περιέχουν αλουμίνιο δεν βρέθηκε να έχει κάποια σχέση με τη νόσο, αλλά οι Graves και συνεργάτες παρατήρησαν ότι υπήρχε αυξημένος κίνδυνος για ΝΑ σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν φάρμακα κατά του ιδρώτα, τα οποία περιείχαν αλουμίνιο. Θα πρέπει ωστόσο να διευκρινισθεί η βιοδιαθεσιμότητα αυτού του στοιχείου, διότι είναι γνωστό ότι μικρή ποσότητα απορροφάται από το έντερο.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΟΙΑ Ή ΚΑΙ ΤΗ ΜΙΚΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΑΝΟΙΑ

Το Πρόγραμμα Καρδιάς της Honolulu (Honolulu Heart Program), που άρχισε 1965, συνέκρινε 68 άνδρες που ανέπτυξαν αγγειακή άνοια με 106 άνδρες που υπέστησαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς να πάσχουν από άνοια και κατέληξε στα παρακάτω:

Ο πιο συχνός τύπος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται με αγγειακή άνοια είναι το κενοτοπιώδες (lacunar stroke). Η ηλικία και οι γνωστοί προδιαθετικοί παράγοντες για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι επίσης

σημαντικοί παράγοντες για την εμφάνιση της αγγειακής άνοιας σε άτομα μεγάλης ηλικίας.

1. ΥΠΟΔΙΗΘΗΣΗ

Παράγοντες που προκαλούν ελάττωση της εγκεφαλικής διήθησης μπορεί να προκαλούν άνοια, όπως χαμηλή αρτηριακή πίεση, καρδιογενές σοκ, ανακοπή.

2. ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Αυξημένη αρτηριακή πίεση στη μέση ηλικία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της γεροντικής άνοιας στους άνδρες που δεν αντιμετωπίζουν το πρόβλημα με αντιυπερτασικά.

Συμπερασματικά, αναφέρονται πολλοί παράγοντες κινδύνου για τη ΝΑ, εκ των οποίων άλλοι είναι γενικά αποδεκτοί και άλλοι χρειάζονται περισσότερη έρευνα.

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η Εργασία (Occupation), η Διατροφή (Diet) και η Μέση Κατανάλωση Κρασιού μπορεί να αποτελούν προφυλακτικούς παράγοντες για την άνοια. Πρέπει όμως να γίνουν περισσότερες μελέτες που θα στηρίξουν περισσότερο αυτή την άποψη. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης προφυλάσσει από την άνοια.

1. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Αναφέρεται δυνητική ελάττωση της επίπτωσης της άνοιας μέχρι και 50% με τη χρήση αντιυπερτασικής αγωγής και μάλιστα με τη χρήση αποκλειστών των ιόντων ασβεστίου.

2. ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι άνθρωποι που χρησιμοποιούσαν για μεγάλες χρονικές περιόδους αντιφλεγμονώδη για αρθρίτιδα παρουσίασαν ελαττωμένη επίπτωση της ΝΑ. Είναι πιθανό ότι τα φάρμακα αυτά επηρεάζουν την παθοφυσιολογία της ΝΑ, που οδηγεί στον νευρωνικό θάνατο. Αυτή τη στιγμή δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες αντιφλεγμονώδη για να αποδειχτεί η αποτελεσματική προφύλαξη που παρέχουν ή και η θεραπευτική τους ικανότητα.

3. ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη σε πληθυσμό υποστηρίζει ότι η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα ελαττώνει τον κίνδυνο της ΝΑ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Είναι πιθανό ότι τα φάρμακα αυτά επηρεάζουν την παθοφυσιολογία της ΝΑ. Όμως ακόμη δεν είναι γενικώς αποδεκτό ότι τα οιστρογόνα μπορούν να παίξουν κάποιο ρόλο στην πρόληψη ή και την αντιμετώπιση της νόσου. Αυτή τη στιγμή δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες οιστρογόνα για να επαληθευτεί και να αποδειχτεί η αποτελεσματική προφύλαξη που παρέχουν ή ακόμη και η θεραπευτική τους ικανότητα.

Διαφορική διάγνωση: Επειδή η άνοια προκαλεί διαταραχή των ανωτέρων νοητικών λειτουργιών και τα άτομα βαθμιαία γίνονται εξαρτημένα, προκαλεί προβλήματα όχι μόνο στα άτομα που πάσχουν αλλά και στις οικογένειές τους, στους φίλους τους και στους ανθρώπους που πρέπει να τους φροντίζουν. Επομένως, η διαφορική διάγνωση της άνοιας είναι πολύ χρήσιμη, διότι οι αναστρέψιμες άνοιες θεραπεύονται και οι μη θεραπεύσιμες σταθεροποιούνται.

1. Διαταραχές της μνήμης που σχετίζονται με την ηλικία (ΑΑΜΙ). Η δυσκολία στη διαφορική διάγνωση είναι στις οριακές καταστάσεις της άνοιας, μια και στις προχωρημένες μορφές της άνοιας δεν τίθεται διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Άτομα με ΑΑΜΙ παραπονούνται για σοβαρές διαταραχές μνήμης που δεν είχαν σε νεώτερη ηλικία.

2. Κατάθλιψη ή ψευδοάνοια. Μεγάλο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα για τους γιατρούς που ασχολούνται με τους ηλικιωμένους είναι η διάκριση της άνοιας από την κατάθλιψη (ψευδοάνοια). Το πόσο χρήσιμη είναι η διάγνωση είναι εύκολο να γίνει κατανοητό, επειδή η άνοια ως επί το πλείστον –προς το

παρόν- είναι αθεράπευτη, ενώ η κατάθλιψη αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά και είναι η συχνότερη αιτία θεραπεύσιμης άνοιας. Οι δύο αυτές καταστάσεις μοιάζουν στα εξής κλινικά χαρακτηριστικά: 1. Ελάττωση της κινητικότητας 2. Μείωση του ενδιαφέροντος και 3. Αδυναμία συγκέντρωσης. Η κατάθλιψη μπορεί βέβαια να εμφανιστεί πριν, ταυτόχρονα ή μετά την έναρξη της άνοιας.

3. Η έλλειψη Βιταμίνης B12.

4. Ο Υποθυρεοειδισμός. (Καταστάσεις που βελτιώνονται με την κατάλληλη φροντίδα).

Φαρμακευτική και μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της Νόσου Alzheimer:

A. Φαρμακευτική

Στην Ελλάδα κυκλοφορούν μέχρι σήμερα τέσσερα φάρμακα: η ριβαστιγμίνη (Exelon), η τακρίνη (Cognex), η ντονεπεζίλη (Aricept) και η γαλανθαμίνη (Reminyl), που διατηρούν τις νοπτικές και λειτουργικές διαταραχές, καθώς και τα φάρμακα ρισπεριδόνη (Risperdal) και ολανζαπίνη (Zyprexa), για τις διαταραχές συμπεριφοράς.

Οι αναστολές της χολινεστεράσης σήμερα αποτελούν τη μοναδική εγκεκριμένη συμπτωματική θεραπεία της ΝΑ. Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας (Neurology 2001; 56:1154-1166) αλλά και η Διεθνής Ψυχογηριατρική Εταιρεία (International Psychogeriatric Association) συμφωνούν ότι οι αναστολές της χολινεστεράσης ωφελούν τους ασθενείς με ΝΑ.

Η τακρίνη, αν και έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα στις νοπτικές λειτουργίες και στις 24 εβδομάδες και για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 24 εβδομάδων από το δεύτερο αναστολέα που κυκλοφόρησε στον κόσμο, την ντονεπεζίλη (Knapp M. Et al, 1994, Rogers SL., et al, 1998), δεν χρησιμοποιείται ευρέως, εξαιτίας της ηπατοτοξικότητας, της πιθανής αλληλοεπίδρασης με άλλα φάρμακα, της διακοπής του φαρμάκου σε μεγάλο ποσοστό ασθενών κατά την εξέλιξη της θεραπείας και της ημερήσιας χορήγησης σε τέσσερις δόσεις (Davis KL., 1995).

Από τις μελέτες που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα φαίνεται ότι η ριβαστιγμίνη βελτιώνει τις νοπτικές λειτουργίες, τις διαταραχές συμπεριφοράς

καθώς επίσης και τις δραστηριότητες στην καθημερινή ζωή ασθενών με ΝΑ. Χορηγείται μόνο δύο φορές την ημέρα και οι συνήθειες ανεπιθύμητες ενέργειες –η ναυτία και ο εμετός– είναι παροδικές, ήπιες ή μέσης βαρύτητας και συνήθως εμφανίζονται με την αύξηση της δόσης. Ελαχιστοποιούνται όταν το φάρμακο χορηγείται με το φαγητό και η αύξηση της δόσης γίνεται κάθε μήνα. Δεν υπάρχουν αλληλοεπιδράσεις τουλάχιστον με 22 κατηγορίες φαρμάκων (Grossberg G. et al, 2000).

Νοπτικές διαταραχές: Οι νοπτικές και συμπεριφορικές διαταραχές είναι αποτέλεσμα των νευροπαθολογικών και των νευροχημικών αλλοιώσεων. Η υπόθεση της χολινεργικής διαταραχής στη ΝΑ στηρίζεται στην απώλεια των χολινεργικών νευρώνων στον βασικό πυρήνα και στην ελάττωση της δραστηριότητας της ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο ασθενών με ΝΑ, καθώς επίσης και στη συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ των μεταθανάτιων μεταβολών στο χολινεργικό σύστημα και του βαθμού της νοπτικής έκπτωσης κατά τη διάρκεια της ζωής (Perry E. et al, 1978).

Οι δύο μεγάλες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί (Corey-Bloom J et al, 1998 and Rosler M. et al, 1999) και αφορούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ριβασιγμίνης (Exelon) έδειξαν ότι η βελτίωση που παρατηρήθηκε ήταν η μεγαλύτερη που παρατηρήθηκε μέχρι σήμερα στην κλίμακα ADAS-cog του ύψους των 4,94 βαθμών.

Παρόμοιες μελέτες έχουν δημοσιευτεί και για τη ντονεpezίλη (Aricept) και για τη γαλανθαμίνη (Reminyl).

Συμπεριφορά: Οι διαταραχές συμπεριφοράς είναι το πλέον ενοχλητικό για τους περιθάλποντες πυρηνικό σύμπτωμα, το οποίο αφενός οδηγεί την οικογένεια στον γιατρό, αφετέρου η μη ικανοποιητική ανταπόκριση στα συνήθη φάρμακα οδηγεί τους συγγενείς στην απόφαση της ιδρυματοποίησης του ασθενούς. Επομένως, φάρμακα τα οποία καθυστερούν την εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων ή και αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα αυτά μειώνουν τις εντάσεις στην οικογένεια και καθυστερούν την ιδρυματοποίηση.

Οι νευροϊνιδιακές εκφυλίσεις είναι πιο συχνές στο λιμβικό φλοιό και φαίνεται ότι η ψυχοκινητική διέγερση και τα ψυχωσικά συμπτώματα σχετίζονται με τον αριθμό των νευροϊνιδιακών εκφυλίσεων. Η δραστηριότητα της βουτυρυλοχολινεστεράσης αυξάνεται στις λιμβικές περιοχές και η αύξηση αυτή σχετίζεται με την ύπαρξη πλακών και νευροϊνιδιακών εκφυλίσεων. Οι κύριες μεταβολές των νευροδιαβιβαστών είναι η ελάττωση της ακετυλοχολίνης, της νοραδρεναλίνης και της 5-υδροξυτρυπαμίνης (5-HT). Υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποια διαταραχή στη χολινεργική λειτουργία μπορεί να ευθύνεται για κάποιες από τις διαταραχές συμπεριφοράς που παρατηρούνται στη ΝΑ. Υπάρχει δημοσίευση που αναφέρει ότι η διαταραχή στην κροταφική λειτουργία του νεόφλοιου και η ελάττωση της χολινεργικής δραστηριότητας στον δικτυωτό και στον έξω γονατώδη πυρήνα του θαλάμου σχετίζονται με τις ψευδαισθήσεις που παρατηρούνται στη ΝΑ αλλά και σε άλλα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως η άνοια τύπου Lewy Body και η Parkinson (Perry E., 1998). Η έλλειψη της χολινεργικής δραστηριότητας, η οποία είναι πιο εξεσημασμένη στη λιμβική περιοχή, έχει ως αποτέλεσμα την υπερδραστηριότητα του ντοπαμινεργικού συστήματος, η οποία ευθύνεται για τις παραληρητικές ιδέες. Η δυσλειτουργία του λιμβικού συστήματος προκαλεί λανθασμένη εκτίμηση του κινδύνου και μπορεί να είναι αιτία παράξενου φόβου που αποτελεί την αρχή παρανοϊκών ιδεών (Cummings J. 1998). Επιπλέον, η διαταραχή της ισορροπίας χολινεργικού-μονοαμινεργικού συστήματος εμπλέκεται στην παθογένεση των διαταραχών συμπεριφοράς (Janowsky DS, 1983). Η ελάττωση της νοραδρεναλίνης σχετίζεται με την κατάθλιψη και η ελάττωση της 5-HT σχετίζεται με την κατάθλιψη και την ψύχωση. Μελέτη με την τακρίνη, που επίσης αναστέλλει τη δράση της βουτυρυλοχολινεστεράσης, έδειξε σημαντική βελτίωση στις διαταραχές της συμπεριφοράς και τα αποτελέσματα αυτά θεωρήθηκαν περίεργα, επειδή αναμενόταν ότι τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα θα επιδειωνόταν με την ενίσχυση της χολινεργικής λειτουργίας.

Σχετικά πρόσφατα ευρήματα με τη ριβασιγμίνη, το Exelon, έδειξαν ότι η μακρόχρονη θεραπεία (δύο χρόνια) σε 98 ασθενείς με ριβασιγμίνη καθυστερεί την εξέλιξη των ψυχοπαθολογικών συμπτωμάτων στη ΝΑ (Rosler M., et al, Behavioral Neurology, 1999).

Οι Roger Bullock και συνεργάτες παρουσίασαν ανηρητημένη ανακοίνωση στην Κωνσταντινούπολη, την άνοιξη του 2001, με 184 ιδρυματοποιημένους ασθενείς που παρουσίαζαν διαταραχές συμπεριφοράς. Η εκτίμηση έγινε με το NPI-NH (Neuropsychiatric Inventory for Nursing Homes). Έπειτα από έξι μήνες θεραπείας, βελτιώθηκαν στατιστικά σημαντικά όλες οι διαταραχές –διέγερση, επιθετικότητα, άγχος, ψυχοκινητική διέγερση, απάθεια, παραληρητικές ιδέες, έλλειψη αναστολών, ψευδαισθήσεις, ευφορία, παθολογική νυχτερινή συμπεριφορά, όρεξη– πλην της κατάθλιψης.

Καθημερινές δραστηριότητες: Η αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης των ασθενών με ΝΑ καθλώνει τον συγγενή και τον παγιδεύει στο σπίτι. Μεγάλη διεθνής τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με ριβασιγμίνη και εικονικό φάρμακο μελέτη (Rosler M., et al, ΒΜΕ, 1999) έδειξε βελτίωση της ικανότητας για καθημερινές δραστηριότητες (χρησιμοποιηθείσα κλίμακα, PDS, Progressive Deterioration Scale) έπειτα από έξι μήνες. Με τα άλλα φάρμακα, τη ντονεπεζίλη και τη γαλανθαμίνη, παρατηρείται διατήρηση της λειτουργικότητας για το ίδιο χρονικό διάστημα.

Φορτίο του περιθάλποντα: Μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΝΑ φρονιζονται στο σπίτι από συγγενείς ή φίλους, με αποτέλεσμα μεγάλο οικονομικό, ψυχολογικό, κοινωνικό και ιατρικό φορτίο στον κύριο περιθάλποντα. Οι αλλαγές και οι απαιτήσεις των ασθενών αυξάνουν όλο και περισσότερο αυτό το φορτίο με την εξέλιξη της νόσου. Υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που ελαττώνουν αυτό το φορτίο, όπως η οικογενειακή βοήθεια, οι στρατηγικές επίλυσης προβλημάτων, η κοινωνική στήριξη και κάποιοι παράγοντες που αυξάνουν το φορτίο, όπως η κοινωνική απομόνωση, η έλλειψη της γνώσης για την άνοια, οι ανώριμες στρατηγικές επίλυσης προβλημάτων και οι ενοχές.

Υπάρχουν μελέτες σχεδόν με όλους τους αναστολείς για το φορτίο. Δυστυχώς οι διάφορες μελέτες χρησιμοποιούν διαφορετικές κλίμακες: Η μελέτη με τη μετριφονάτη (Wilkinson D et al, 1998) έχει χρησιμοποιήσει την κλίμακα των Poulshock and Deimling (1984), η μελέτη με τη ριβασιγμίνη (Dennler HJ, 2001), διάρκειας ενός έτους, έχει χρησιμοποιήσει την κλίμακα των Pearlin et al, (1990). Σε αυτή τη μελέτη παρατηρείται βελτίωση στο ολικό αποτέλεσμα της

κλίμακας. Η μελέτη της γαλανθαμίνης έδειξε ελάττωση του χρόνου που καταναλώνει ο περιθάλπων για τις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενή κατά μία περίπου ώρα, έξι μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Αποδείχτηκε επίσης ότι η ριβαστιγμίνη –καθώς έχει διπλό μηχανισμό δράσης– ελαττώνει τα επίπεδα του τοξικού β-αμυλοειδούς, με αποτέλεσμα την τροποποίηση της πορείας της νόσου. Το αποτέλεσμα στις νοητικές, λειτουργικές και συμπεριφορικές διαταραχές είναι δοσοεξαρτώμενο. Οι ασθενείς με σοβαρή άνοια βελτιώνονται περισσότερο, ωστόσο η άποψη που επικρατεί είναι πως η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν πιο νωρίς. Η βελτίωση ή σταθεροποίηση των νοητικών, λειτουργικών ή συμπεριφορικών διαταραχών τουλάχιστον για έναν χρόνο επιβεβαιώθηκε και εργαστηριακά με μελέτη με PET, η οποία έδειξε αύξηση του μεταβολισμού της γλυκόζης στο δεξιό προμετωπιαίο φλοιό (Nordberg, 2001).

Υπάρχουν πολλά ερωτήματα όσον αφορά την αντιμετώπιση της ΝΑ με αναστολείς της χολινεστεράσης.

1. Πόσο χρόνο μπορούν οι αναστολείς της χολινεστεράσης να βοηθήσουν;

Υπάρχουν μελέτες μέχρι και τρία χρόνια, όμως ο αριθμός των ασθενών που παραμένει στη θεραπεία είναι τόσο μικρός που δεν μπορούμε να βγάλουμε αξιόπιστα αποτελέσματα. Κλινική μελέτη διάρκειας ενός έτους που έγινε στην Γ΄ Νευρολογική Κλινική, για τη ριβαστιγμίνη και τη ντονεpezίλη, όπου δεν υπήρχε καμία προσπάθεια παραμονής του ασθενούς σε ένα φάρμακο και ακολουθούσαν η ιατρική δεοντολογία στη διατήρηση ή αλλαγή του φαρμάκου, μόνο 29 ασθενείς από τους 339 παρέμειναν στη ριβαστιγμίνη και 25 ασθενείς από τους 382 παρέμειναν στη ντονεpezίλη έπειτα από έναν χρόνο θεραπείας. Στην εργασία των Rosler et al, 1999, με διάρκεια θεραπείας δύο χρόνων με ριβαστιγμίνη, από τους 98 ασθενείς παρέμειναν οι 34. Στη μελέτη των Farlow M., et al, 2000, από τους 699 ασθενείς παρέμειναν 125 στα 6-12 mg και 151 στα 1-4 mg. Στη μελέτη της ντονεpezίλης (Doody RS, 2001), διάρκειας 3 χρόνων, από τους 395 ασθενείς παρέμειναν μόνο 9 έπειτα από τρία χρόνια!

Ωστόσο, η άποψή μου είναι ότι όσο ο ασθενής παραμένει σε μια «υποφερτή» κατάσταση χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν πρέπει να σταματάμε τη

χορήγηση των αναστολέων, διότι τότε παρατηρείται σημαντική επιδείνωση, επειδή, όπως προαναφέρθηκε, η θεραπεία είναι συμπτωματική.

2. Εάν ένας αναστολέας δεν βοηθάει μπορεί ένας άλλος αναστολέας να βοηθήσει; Υπάρχει φαρμακολογική λογική;

Η στρατηγική της αλλαγής από τον έναν αναστολέα στον άλλο, όταν ο πρώτος αποτύχει θεραπευτικά σε συνδυασμό με τις κατάλληλες ενδείξεις –όπως άλλα νοσήματα, άλλα φάρμακα– και την υπάρχουσα κλινική εμπειρία και ιατρική κρίση, μπορεί να βοηθήσει έτσι ώστε να επιτύχουμε το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Όπως είναι γνωστό, η στρατηγική της αλλαγής φαρμάκου είναι συνήθης στην καθημερινή ιατρική πράξη, ακόμη και όταν τα φάρμακα ανήκουν στην ίδια κατηγορία φαρμάκων, εάν αμφισβητείται η αποτελεσματικότητα ή παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες. Για παράδειγμα δίνουμε σε έναν ασθενή με κατάθλιψη ένα αντικαταθλιπτικό, π.χ. φλουοξετίνη, διότι πιστεύουμε ότι αυτή είναι η καλύτερή μας επιλογή. Ωστόσο, ο ασθενής παρουσιάζει διαταραχές ύπνου. Αλλάζουμε τη δοσολογία και παρ' όλα αυτά η αϋπνία συνεχίζεται. Έπειτα από αυτό αποφασίζουμε να χορηγήσουμε άλλο αντικαταθλιπτικό. Προς μεγάλη μας έκπληξη, το νέο φάρμακο είναι αποτελεσματικό και οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαφανίζονται. Οι λόγοι αυτού του αποτελέσματος μπορεί να εξηγηθούν ανάλογα με το προφίλ του φαρμάκου αλλά δεν είναι πάντα απόλυτα κατανοητοί.

Είναι γνωστό ότι όλοι οι αναστολείς δεν ανήκουν σε μία κατηγορία φαρμάκων και διαφέρουν χημικά. Ως εκ τούτου παρουσιάζουν διαφορές στις φαρμακολογικές τους και φαρμακοκινητικές ιδιότητες καθώς και στον τρόπο δράσης τους. Έχει γίνει πολύς λόγος για την πιθανή επίδραση αυτών των διαφορών στην κλινική βελτίωση των ασθενών.

Όλοι οι αναστολείς δρουν εκλεκτικά στον εγκέφαλο, ωστόσο η ριβασιγμίνη δρα εκλεκτικά και στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, με ιδιαίτερη προτίμηση τον ιππόκαμπο και τον φλοιό (Enz A., et al, 1993). Είναι δε το μόνο φάρμακο που αδρανοποιείται με τη συνένωσή του με την ακετυλοχολινεστεράση και αποβάλλεται εξ ολοκλήρου από τους νεφρούς. Έτσι, εκμηδενίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα, διότι ο

μεταβολισμός της ριβασιγμίνης είναι πλήρως ανεξάρτητος από το ηπατικό μικροσωματικό ενζυμικό σύστημα και συνδέεται ελάχιστα με τις πρωτεΐνες. Όλα τα φάρμακα αναστέλλουν τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης αλλά μόνο η ριβασιγμίνη και η τακρίνη αναστέλλουν και τη βουτυρυλοχολινεστεράση. Είναι γνωστό ότι όσο εξελίσσεται η νόσος τόσο ελαπώνεται η δραστηριότητα και η ποσότητα της ακετυλοχολινεστεράσης και αυξάνεται η δραστηριότητα και η ποσότητα της βουτυρυλοχολινεστεράσης. Η αναστολή της δεύτερης σε ζώα και ανθρώπους έδειξε ότι σχετίζεται με τη βελτίωση των νοπτικών λειτουργιών.

Η αναφορά του Bijan Etemad (Pennsylvania, Philadelphia, USA) με τη στρατηγική της αλλαγής τονίζει ότι η εμπειρία του κυρίως περιορίζεται στην αλλαγή της ντονεπεζίνης με ριβασιγμίνη και τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση στους 82 από τους 102 ασθενείς. Ο Roger Bullock (Swindon, UK) άλλαξε τη θεραπεία σε 18 ασθενείς που παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες και σε 22 ασθενείς που δεν παρουσίασαν βελτίωση σε δύο μήνες. Η τιτλοποίηση της ριβασιγμίνης έγινε κανονικά με αλλαγή της δόσης κάθε 4 εβδομάδες. Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση στις νοπτικές λειτουργίες και στη σφαιρική εκτίμηση. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών με τη ντονεπεζίνη δεν καθόριζε την εμφάνιση προβλημάτων και με τη ριβασιγμίνη.

Στην Γ΄ Νευρολογική Κλινική χορηγήθηκε ριβασιγμίνη σε ασθενείς που δε βελτιώθηκαν με ντονεπεζίνη και το αντίθετο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ριβασιγμίνη βελτίωσε τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν βελτίωση με τη ντονεπεζίνη. Τα αποτελέσματα αλλαγής από ριβασιγμίνη σε ντονεπεζίνη δεν είναι ακόμη έτοιμα.

Τέλος, ανάλυση των αποτελεσμάτων πρόσφατης μελέτης με γαλανθαμίνη έδειξε ότι τα αποτελέσματα με τη γαλανθαμίνη είναι παρόμοια στους ασθενείς που έπαιρναν προηγουμένως αναστολές με τους ασθενείς που δεν έπαιρναν (Morris J, 2001).

Ένα υποερώτημα σε αυτό το θέμα, που προκύπτει ειδικά για τους αναστολές της χολινεστεράσης, είναι: Πώς θα μπορούσαμε να ξεχωρίσουμε τους ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία από εκείνους που δεν ανταποκρί-

νονται (responders/non-responders); Εάν στους πρώτους τρεις μήνες θεραπείας με έναν αναστολέα ο ασθενής και/ή ο κύριος περιθάλπων αναφέρουν βελτίωση στις νοπτικές λειτουργίες, στις καθημερινές δραστηριότητες, στις διαταραχές συμπεριφοράς και αναφέρουν ελάττωση του φορτίου του περιθάλποντα σε συνδυασμό με βελτίωση ή σταθεροποίηση στα scores των επικρατέστερων εργαλείων (MMSE, IADL, NPI, Zarit), συνεχίζουμε με τον ίδιο αναστολέα.

Η επιτυχία της αλλαγής κρίνεται με τις ίδιες κλίμακες τουλάχιστον τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με τη μεγαλύτερη αποτελεσματική δόση, μια και το αποτέλεσμα με τη ριβασιγμίνη είναι δοσοεξαρτώμενο.

3. Ποιος είναι ο πλέον αποτελεσματικός αναστολέας;

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα συγκριτικές μελέτες σωστά σχεδιασμένες. Ο L. Sneider στη Νίκαια τον Σεπτέμβριο του 2001 παρουσίασε συγκριτικά αποτελέσματα από την Cochrane Library με επτά μελέτες της γαλανθαμίνης και 3.587 ασθενείς και οκτώ μελέτες της ντονεπεζίλης με 2.664 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν αποτελεσματικότητα στη νοπτική και σφαιρική λειτουργία και με τα δύο φάρμακα, τις ίδιες περίπου ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά το συμπέρασμά του ήταν ότι χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.

Η εμπειρία μας στην Γ΄ Νευρολογική Κλινική έδειξε ότι οι ασθενείς που έπαιρναν ντονεπεζίλη πήγαν καλύτερα στις καθημερινές δραστηριότητες το πρώτο τρίμηνο, στη συνέχεια όμως οι ασθενείς σε ριβασιγμίνη βελτιώθηκαν σημαντικά σε σχέση με τη ντονεπεζίλη, κυρίως στις νοπτικές λειτουργίες, δώδεκα μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

4. Ποιος αναστολέας παρουσιάζει τις πιο πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες;

Συνήθως οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά την αύξηση της δόσης στη διαδικασία της τιτλοποίησης. Επομένως, φυσιολογικά θα αναμενόταν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στα φάρμακα που χρησιμοποιούν περισσότερες δόσεις στην τιτλοποίησή τους μέχρι να φτάσουμε στην πλέον αποτελεσματική δόση. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα δημοσιευμένες αξιόλογες μελέτες που να ρίχνουν φως στο θέμα αυτό.

5. Μπορούν οι αναστολές να βοηθήσουν στη σοβαρή άνοια;

Αναφέρεται μελέτη, η οποία έδειξε ότι η βελτίωση των ασθενών με σοβαρή άνοια έφτασε τους 8 βαθμούς στην κλίμακα ADAS.

Στη μελέτη των Roger Bullock, 2001, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με σοβαρή άνοια (MMSE = $10,8 \pm 3,6$) παρουσιάζουν βελτίωση και στις νοητικές λειτουργίες. Το MMSE έγινε έπειτα από έξι μήνες $11,5 \pm 5,9$ ($p=0.06$).

Συμπερασματικά, οι αναστολές βελτιώνουν τις νοητικές λειτουργίες, τη συμπεριφορά, τις ικανότητες για τις καθημερινές δραστηριότητες και παράλληλα ελαττώνουν το φορτίο των περιθαλπόντων των ασθενών με άνοια τύπου Alzheimer.

B. Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Στην Ελλάδα, δυστυχώς, δεν υπάρχουν ψυχογηριατρικά κέντρα, όπου οι ασθενείς θα μπορούσαν να παραμένουν για μικρά χρονικά διαστήματα, ανάλογα με τις ανάγκες των συγγενών τους, ούτε κέντρα ημέρας, όπου η απασχόληση των ασθενών θα βελτίωνε την ποιότητα ζωής τόσο των ασθενών όσο και των συγγενών.

Η Ελληνική Εταιρεία Νόσου Alzheimer, με έδρα τη Θεσσαλονίκη, έχει στόχο την εκπαίδευση και τη φροντίδα των συγγενών και την εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας για τη φαρμακευτική και μη φαρμακευτική φροντίδα των ασθενών. Η Ελληνική Εταιρεία Νόσου Alzheimer έχει ιδρύσει τρία κέντρα ημέρας στο Χαρίσειο Γηροκομείο, στην Κοινωνία Αγάπης, στη Φλέμιγκ και στο Β' ΚΑΠΗ Συκεών με εθελοντές επαγγελματίες υγείας, τα οποία όμως χρειάζονται πολύ προσωπικό και πολύ καλή οργάνωση. Στο Χαρίσειο Γηροκομείο λειτουργεί Φροντιστήριο για επαγγελματίες υγείας και περιθάλποντες, καθώς επίσης και για ομάδες στήριξης περιθαλπόντων κάθε Τρίτη πρωί. Στην Κοινωνία Αγάπης, στην οδό Φλέμιγκ 5, λειτουργούν προγράμματα αποκατάστασης των ασθενών (λόγου και μνήμης) καθώς επίσης και ομάδες στήριξης των συγγενών. Έχουν ιδρυθεί ανάλογοι σύλλογοι στον Βόλο, στην Ξάνθη, στα Χανιά, στην Άρτα, στην Κέρκυρα, στον Πειραιά και στην Αθήνα και ετοιμάζονται στις Σέρρες, στα Γιάννενα, στη Βέροια, στη Λάρισα και

στην Καλαμάτα. Η Εταιρεία εκδίδει εξαμηνιαίο περιοδικό, το οποίο είναι στη διάθεση κάθε ενδιαφερόμενου, έχει μεταφράσει και εκδίδει πρακτικό οδηγό για τους συγγενείς καθώς και ένα παραμύθι για τα εγγόνια των ασθενών από πρωτότυπα βιβλία της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Νόσου Alzheimer, τα οποία μπορούν να τα προμηθευτούν όλα τα μέλη μας. Κάθε ενδιαφερόμενος μπορεί να γίνει μέλος της Εταιρείας συνεισφέροντας το ποσό των 5.000 δρχ. ετησίως και δωρεές είναι ευπρόσδεκτες. Το τηλέφωνό της είναι 925802 το πρωί και η γραμμή βοήθειας είναι 909000, 24 ώρες το 24ωρο τις εργάσιμες ημέρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Walter RA., Amaducci L., «The etiology of Alzheimer's disease: An epidemiologic point of view», *Neurobiol Aging* 1989;10:440-441.
- Launer LJ., Andersen K et al., and the EURODEM Incidence Research Group and Work Groups, «Rates and risk factors for dementia and AD: Results from EURODEM pooled analyses», *Neurology*, 1999;52:78.
- Smith CD, Andersen AH, Kryscio RJ, Schmitt FA, Kindy MS, Blonder LX, Avison MJ, «Altered brain activation in cognitively intact individuals at high risk for Alzheimer Disease», *Neurology*, 1999;53:1391-6.
- Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B., «Risk factors for late onset Alzheimer's disease: A population-based, case-control study», *Ann Neurol*, 1993;33:258-266.
- Breitner JCS, Silverman JM, Mohs RC, Davis KL., «Familial aggregation in Alzheimer's disease: comparison of risk among relatives of early -and late- onset cases, and among male and female relatives in successive generations», *Neurology*, 1988;38:207-212.
- Button M., Perez-Tur J., Hardy J., «Genetics of Alzheimer's Disease», *Essays Biochem* 1998;33:117-31.
- Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, et al., «Familial Alzheimer's Disease in Kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene», *Nature* 1995;376:775-777.

- Traykou L., Rigaud AS., Caputo L., Couderc R., Coste J., et al., «Apolipoproteine E e4 Allele frequency in demented and cognitively Impaired Patients with and Without Cerebrovascular Disease», *Neurology* 1999;52;S2, S16.004.
- Devi G., Ottman R., Tang M., Marder K., Stern Y., Tycko B., Mayeux R., «Influence of APOE genotype on familial aggregation of AD in an urban population», *Neurology*, 1999;53:789-94.
- Danet S., Brousseau T, Richard F., Amouyel P, Berr C., «Risk of dementia in parents of probands with and without the apolipoproteine E4 allele. The EVA study», *J Epidemiol Community Health*, 1999;53:393-8.
- Ogunniyi A., Baiyewu O., Gureje O., Unverzagt F., Hall KS and Hendrie HC., *Epidemiology of Dementia in Africa : The Nigerian Experience*, World Federation of Neurology Johannesburg, 1999.
- Friedland RP., Bowirrat A., Chapman J., Korczyn AD., *The high Prevalence of Alzheimer's Disease in an Israeli Arab population is not caused by high apolipoprotein e4 allele frequency*, World Federation of Neurology Johannesburg, 1999.
- Breitner JCS, Gatz M, Bergem JC et al, «Use of twin cohorts for research in Alzheimer's disease», *Neurology*, 1993;43:261-267.
- Haan MN., Shemanski L., Jagust WJ., Manolio TA., Kuller L., «The role of APOE e4 in modulating effects of other risk factors for Cognitive Decline in Elderly persons», *JAMA*, 1999;282:40-46.
- Friedrich MJ., «Mild Cognitive Impairment raises Alzheimer's Disease risk», *JAMA*, 1999;282:621-2.
- Ferris S., «Mild Cognitive Impairment: an early stage of Alzheimer's Disease», *Alzheimer Insights* 1999;5:7-9.
- Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnetson L, Smith AD., «Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's Disease», *Lancet* 1999;354:919-20.
- Gray SL., Lai KV, Larson EB., «Drug induced cognition disorders in the elderly: Incidence, prevention and management», *Drug Saf*, 1999;21:101-22.
- Kokmen E., Beard CM, O' Brien PC, Kurland LT., «Epidemiology of dementia in Rochester, Minnesota», *Mayo Clin Proc*, 1996; 71:275-82.

- Tsolaki M, Fountoulakis K., Chantzi E., Kazis A., «Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's Disease: A case-control study of a Greek population», *Int Psychogeriatr* 1997;9:327-341.
- Shalat S, Seltzer B, Pidcock C, Baker E., «Risk factor for Alzheimer's disease: A case control study», *Neurology*, 1987;37:1630-1637.
- Jorm A, Van Duijn C, Chandra V, Fratiglioni L, Graves A, Heyman A, Kokmen Kondo K, Mortimer J, Rocca W, Shalat S, Soinen H, Hofman A, for the Eurodem Risk Factors Research Group, «Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case control studies», *Inter J Epidemiol*, 1991;20:(2)Suppl. 2:43-47.
- Orrell MW, O' Dwyer AM., «Dementia, ageing and the stress control system», *The Lancet*, 1995;345:666-667.
- Rocca WA., Amaducci L., «Epidemiology of Alzheimer's Disease», *Neuroepidemiology*, 1991;55-96.
- Corelick PB, Freels S, Harris S, Dollear BS, Billingsley M, Brown N., «Epidemiology of vascular and Alzheimer's Dementia among African Americans in Chicago, Il. Baseline frequency and comparison of risk factors», *Neurology*, 1994;44:1391-1396.
- Brenner DE, Kukull WA, van Belle G, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Larson EB., «Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population - based case - control study», *Neurology*, 1993;43:293-300.
- Ferini-Strambi L, Smirna S, Garancini P, Pinto P, Franceschi M., «Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease with presenile onset: a case control study», *Neuroepidemiology*, 1990;9:39-49.
- Brenner DE, Kukull WA, van Belle G, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Larson EB.
- Amaducci L, Fratiglioni L, Rocca W, Fieschi C, Livrea P, Pedone P, Bracco L, Lippi A, Ganadolfo C, Bino G, Prancipe M, Bonatti M, Girotti F, Carella F, Tavolato B, Ferla S, Lenzi G, Carolei A, Campi A, Grogoleto F, Schoenberg B., «Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: A case control study of an Italian population», *Neurology*, 1986;36:922-931.
- Tsolaki M, Fountoulakis K, Chanzi E, Paylopoulos I, Kotanidis A, Kazis A., «Prevalence of Dementia in Greece. 14o Hellenic Congress of Neurologists, Athens 1995. *American Journal of Alzheimer's Disease*», 1999; 14:138-148.

- Kellar KJ, Whitehouse PJ, Martino-Barrows AM, Marcus K, Price DL., «Muscarinic and nicotinic cholinergic binding sites in Alzheimer's Disease cerebral cortex», *Brain Res*, 1987; 436:62-68.
- 16Perry EK, Perry RH, Smith CJ et al., «Nicotinic receptor abnormalities in Alzheimer's and Parkinson disease», *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987;50:806-809.
- Sahakian B, Jones G, Levy R, Gray J, Warburton D, «The effects of nicotine on attention, information processing and short term memory in patients with dementia of Alzheimer type», *Br J Psychiatry*, 1989;154:797-800.
- Newhouse PA, Sunderland T, Tariot PN, Blumhardt CL, Weingartner H, Mellow, «Intravenous nicotine in Alzheimer's Disease: a pilot study», *Psychopharmacology*, 1988;95:171-175.
- Wilson AL, McCarten JR, Langley LK, Bauer TD., «Transdermal nicotine administration in Alzheimer's Disease: Effects on cognition, behavior, and cardiac function», *Neurobiology of Aging*, 1994;15 (Suppl 1:333):S81.
- Ferini-Strambi L, Smirna S, Garancini P, Pinto P, Franceschi M., «Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease with presenile onset: a case control study», *Neuroepidemiology*, 1990;9:39-49.
- Van Duijn CM, Hofman A., «Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease», *BMJ*, 1991;302:1491-1494.
- Amaducci L, Fratiglioni L, Rocca W, Fieschi C, Livrea P, Pedone P, Bracco L, Lippi A, Ganadolfo C, Bino G, Prancipe M, Bonatti M, Girotti F, Carella F, Tavolato B, Ferla S, Lenzi G, Carolei A, Campi A, Grogoleto F, Schoenberg B., «Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: A case control study of an Italian population», *Neurology*, 1986;36:922-931.
- Shalat S, Seltzer B, Pidcock C, Baker E, Risk factor for Alzheimer's disease: A case control study», *Neurology*, 1987;37:1630-1637.
- French RL, Schuman LM, Mortimer JA, Hutton JT, Boatman RA, Christians B, «A case control study of dementia of the Alzheimer type», *Am J Epidemiol*, 1985;121:414-421.
- Kokmen E, Chandra V, Schoenberg BS., «Trends in incidence of illness in Rochester, Minnesota, in three quinquennial periods, 1960-1974», *Neurology*, 1988;38:975-980.

- Graves A, White E, Koepsell T, Reifler B, Van Belle G, Larson E, Raskind M, «A case control study of Alzheimer's disease», *Ann Neurol* 1990;28:766-774.
- Broe G, Henderson A, Creasey H, McCusker E, Korten A, Jorm A, Longley W, Anthony J., «A case control study of Alzheimer's disease in Austria», *Neurology*, 1990;40:1698-1707.
- Chandra V, Philipose V, Bell P, Lazaroff A. Schoenberg B, «A case control study of late onset probable Alzheimer's disease», *Neurology*, 1987;37:1295-1300.
- Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA et al., «Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects», *Ann Neurol*, 1984;15:335-41.
- Hofman A, Van Duijn CM., «Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease and smoking. (abstract) *Neurobiol Aging*», 1990;11:295.
- Tsolaki M, Fountoulakis C Chanzi H, Kazis A., «Risk factorw for clinically diagnosed Alzheimer's Disease. A case control study of a Greek population», *A Greek Conference on Alzheimer's Disease*, Thessaloniki, 1994.
- Carson DA, Ribeiro JM, «Apoptosis and disease», *Lancet*, 1993;341:1251-54.
- Wright SC, Zheng H, Zhong J, Larrick JW., «Nicotine inhibition of apoptosis suggests a role in tumor promotion», *FASEB J*, 1993;7:1045-51.
- Van Duijn CM., Havekes LM., Van Broeckhoven C., De Knijff P., Hofman A., «Apolipoprotein E genotype and association between smoking and early onset Alzheimer's Disease», *?MJ*, 1995;310:627.
- Mortimer JA, «The epidemiology of Alzheimer's disease: Beyond risk factors», *Fourth International Conference on Alzheimer's disease*, Minneapolis, 1994: *Neurobiology of Aging* 1994;15 (Suppl 1) S39.
- Mayeux R., Ottman R, Maestre G., Ngai BS, Tang X., Ginsberg H., Chun M., Tycko B., Shelanski M, «Synergistic effects of traumatic head injury and APOE -e4 in patients with Alzheimer's Disease», *Neurology*, 1995;45:555.
- Roberts WR, Leigh PN, and Weinberger DR, *Neuropsychiatric Disorders*, Mosby Wolfe Medical Publishing, London, 1993.
- Ross GW, Petrovitch H., White LR., Li CY, Curb JD, Yano K., Rodriguez BL., Foley DJ., Blanchette PL., Havlic R., «Chara cterization of risk factors for vascular dementia: The Honolulu-Asia Aging Study», *Neurology*, 1999;53:337-343.

- De la Torre JC, «Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: can it cause Alzheimer's Disease?», *Ann N Y Acad Sci*, 2000;903:424-36.
- Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ., «Midlife blood pressure and dementia: The Honolulu-Asia aging study», *Neurobiol Aging*, 2000;21:49-55.
- Forette F., Seux ML., Thys L., Staessen JA, «Prevention of Dementia and treatment of Systolic Hypertension: Syst-Eur Trial in Research and Practice in Alzheimer's Disease Serdi Publisher (Paris), Springer Publishing Company (New York) Vol 2», 1999; 26-29.
- Waring SC., Rocca WA., Petersen RC., O'Brien PC., Tangalos EG., and E, Kokmen, «Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: A population – based study», *Neurology*, 1999;52:965.