

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το 1901 ένας Γερμανός Ψυχίατρος, ο Alois Alzheimer, παρατήρησε μία ασθενή 51 ετών που νοσηλευόταν στο Άσυλο της Φρανκφούρτης και παρουσίαζε απώλεια πρόσφατης μνήμης και διαταραχές συμπεριφοράς. Όταν η ασθενής πέθανε μετά από 5 έτη ο Δρ. Alzheimer απέστειλε τον εγκέφαλό της για βιοψία οπότε και αναγνωρίστηκαν αμυλοειδικές πλάκες και νευροινιδιακοί κόμβοι (tangles). Τα ευρήματα αυτά που συνδυάζουν για πρώτη φορά τη συγκεκριμένη κλινική εικόνα με τις χαρακτηριστικές παθολογοανατομικές βλάβες δημοσίευσε το 1907 και περιέγραφαν αυτό που σήμερα ονομάζουμε νόσο Αλτσχάιμερ. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde. In: *Allgemeine Zeitschrift fur Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin*. 64. 1907:146-148.

Ως **άνοια** ορίζεται η προοδευτική έκπτωση προηγουμένως φυσιολογικών γνωστικών λειτουργιών χωρίς την παρουσία διαταραχών επιπέδου συνείδησης. Οι γνωστικές λειτουργίες που θίγονται είναι η μνήμη, οι λειτουργίες του λόγου, η ικανότητα σχεδιασμού και εκτέλεσης κινητικών δραστηριοτήτων, η αναγνώριση και ταυτοποίηση προσώπων, αντικειμένων και εννοιών, ο προσανατολισμός σε χώρο και χρόνο, η αντίληψη, η προσοχή, η συγκέντρωση, η κρίση, η εκτέλεση σύνθετων λειτουργιών (σ'υνθεση, αφαίρεση) και οι κοινωνικές δεξιότητες. Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της άνοιας θα πρέπει τα συμπτώματα να επηρεάζουν την κοινωνική και επαγγελματική δραστηριότητα του ατόμου. Σε ένα 15% των περιπτώσεων άνοιας το υποκείμενο αίτιο είναι θεραπεύσιμο και τα συμπτώματα αναστρέψιμα.

Η **νόσος Αλτσχάιμερ** (NA) αποτελεί τη συχνότερη μορφή άνοιας. Είναι μία προοδευτική εκφυλιστική νόσος του εγκεφάλου που διαταράσσει τις γνωστικές λειτουργίες και τη συμπεριφορά. Τα τελευταία 20 έτη έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των μηχανισμών πρόκλησης της νόσου. Έχουν ήδη ταυτοποιηθεί 4 διαφορετικά γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση της . Η διάγνωση γίνεται κλινικά βάσει κριτηρίων, αλλά η οριστική διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο ιστοπαθολογικά (με βιοψία εγκεφάλου ή νεκροτομικά). Έως σήμερα οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές αφορούν μόνο στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Στις ΗΠΑ, στα άτομα άνω των 65 ετών, το 5% του πληθυσμού εμφανίζει σοβαρή μορφή άνοιας και το ποσοστό αυτό αυξάνει κατά 5% ανά 5ετία, ενώ ήπιας μορφής άνοιας παρουσιάζει το 15% του πληθυσμού. Από αυτούς τους ασθενείς, το 50-60% πάσχει από NA.

Η NA μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε περίοδο της ενήλικης ζωής. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών εμφανίζει τη νόσο σε μεγάλη ηλικία, μετά την 6η δεκαετία και δε συνδέεται με προφανή γενετικό παράγοντα. Περίπου 5% των ατόμων 65 ετών πάσχουν από NA ενώ σε πληθυσμό ηλικίας 85% φθάνει το 15-25%. Ένα μικρό ποσοστό που νοσεί σε νεαρότερη ηλικία πιθανότατα συνδέεται με κάποιο γενετικό παράγοντα καθώς έχει την τάση να εμφανίζεται σε αρκετά μέλη της ίδιας οικογένειας.

Οι γυναίκες προσβάλλονται λίγο πιο συχνά από τους άνδρες. Κανένας παράγοντας κινδύνου (πλην της γενετικής επιβάρυνσης) δεν έχει τεκμηριωθεί ασφαλώς ότι προκαλεί τη νόσο (π.χ. σειρά γέννησης, ηλικία μητέρας κατά τη γέννηση, κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή χαμηλό μορφωτικό επίπεδο) ή αντίστροφα ότι κάποιος άλλος παράγοντας ασκεί προστατευτική δράση (επαγγέλματα με αυξημένες γνωσιακές απαιτήσεις).

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ

Η NA παρουσιάζει ειδικές μακροσκοπικές και μικροσκοπικές ανατομικές βλάβες. **Μακροσκοπικώς** παρατηρείται ατροφία κροταφικού και βρεγματικού λοβού, λόγω απώλειας νευρώνων κυρίως χολινεργικών, το μέγεθος της οποίας συνάδει με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Σε προχωρημένα στάδια παρατηρείται διάχυτη ατροφία όλου του

εγκεφάλου. Μικροσκοπικώς παρουσιάζονται δύο ειδών βλάβες. Οι **αμυλοειδικές πλάκες** που προέρχονται από τον παθολογικό μεταβολισμό μίας πρωτεΐνης, της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς και οι **νευροινδιακοί κόμβοι** που είναι ενδοκυττάριοι και σχηματίζονται από την περιέλιξη μιας υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης, της **tau**.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η NA διακρίνεται στη σποραδική μορφή και την οικογενή. Και οι δύο μορφές έχουν παρόμοια κλινική και ιστοπαθολογική εικόνα. Η **σποραδική** μορφή είναι η πιο συχνή, προσβάλλει κυρίως άτομα άνω των 65 ετών και δεν είναι κληρονομική. Η **οικογενής** (δηλαδή αυτή όπου υπάρχει τουλάχιστον ένα ακόμη προσβεβλημένο μέλος στην οικογένεια) αφορά σε ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων (7%) και οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες.

Μεταλλάξεις σε 3 γνωστά γονίδια αναμφίβολα προκαλούν τη νόσο. Το ένα γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 21 και κωδικοποιεί έναν λανθασμένο πρόδρομο της πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (**APP**: Amyloid Precursor Protein). Το γονίδιο αυτό ευθύνεται για το 5% των οικογενών περιπτώσεων. Το γονίδιο οι μεταλλάξεις του οποίου ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό των οικογενών μορφών NA εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 14 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη **πρεσενιλίνη 1**. Το τρίτο γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη **πρεσενιλίνη 2**. Οι περιπτώσεις NA που οφείλονται σε μεταλλάξεις στα προαναφερθέντα γονίδια έχουν **πρώιμη έναρξη**. Υπάρχουν εντούτοις και περιπτώσεις οικογενούς NA με πρώιμη έναρξη που δεν οφείλεται σε κάποιο από τα προαναφερθέντα γονίδια. Προφανώς υπάρχουν και άλλα γονίδια που δεν έχουν ακόμα ταυτοποιηθεί και που οι μεταλλάξεις τους προκαλούν τη νόσο.

Η NA με **όψιμη έναρξη** έχει συνδεθεί με το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E (**ApoE**) στο χρωμόσωμα 19. Η ApoE θεωρείται μείζων παράγοντας κινδύνου για εκδήλωση της νόσου. Η ApoE έχει 3 ισομορφές E2, E3, E4. Η παρουσία της E4 και του αντίστοιχου αλληλίου γονιδίου ε4 σχετίζεται με τριπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης όψιμης έναρξης NA. Αν ένα άτομο 75 ετών έχει δύο αλληλία γονίδια ε2-ε2 τότε έχει μικρή πιθανότητα εμφάνισης της νόσου (20%), ενώ ένα άτομο με δύο αλληλία γονίδια ε4-ε4 έχει υψηλή (95%). Παρόλο που η παρουσία δύο αλληλίων ε4 καθιστά σχεδόν βεβαία την εμφάνιση της νόσου σε μεγάλη ηλικία εντούτοις NA εμφανίζουν και άτομα χωρίς το αλληλίο ε4.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η έναρξη της νόσου είναι ύπουλη, τόσο που ούτε ο ασθενής ούτε η οικογένεια μπορούν να την τοποθετήσουν χρονικά. Συνήθως επισύρει την προσοχή με αφορμή κάποιο άλλο περιστατικό, όπως εμπύρετη νόσος, χειρουργική επέμβαση, λήψη κάποιου φαρμάκου ή ελαφρά κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Το προεξάρχων σύμπτωμα είναι η απώλεια μνήμης. Γεγονότα της καθημερινής ζωής είναι δύσκολο να ανακληθούν, όπως και μη συχνά χρησιμοποιούμενα ονόματα και λέξεις. Οι ερωτήσεις επαναλαμβάνονται καθώς ο ασθενής ξεχνάει το περιεχόμενο της συζήτησης που προηγήθηκε. Το λεξιλόγιο περιορίζεται και η λεκτική εκφραστικότητα γίνεται στερεότυπη και σταδιακά διαταράσσεται και η κατανόηση του προφορικού λόγου. Τελικά υπάρχει αδυναμία ομιλίας με ολοκληρωμένες προτάσεις και παρατηρείται μια διαρκής επανάληψη κάθε φράσης. Ομοίως, παρατηρείται αδυναμία εκτέλεσης αριθμητικών υπολογισμών. Ελλειμματικός είναι και ο οπτικοχωρικός προσανατολισμός. Ο ασθενής δυσκολεύεται να βρει το δρόμο για το σπίτι του, να φορέσει τα ρούχα του, να κατανοήσει απλές οδηγίες ή να αντιγράψει απλά σχήματα. Στην πορεία της νόσου δυσκολεύεται να χρησιμοποιήσει κοινά αντικείμενα, όπως ο αναπτήρας ή τα σκεύη σίτισης και τελικά διατηρούνται μόνο αυτόματες κινήσεις. Καθώς αυξάνονται τα γνωσιακά ελλείμματα του ασθενούς επηρεάζεται η συμπεριφορά του και η κοινωνική του

δεξιότητα σε βαθμό που γίνονται πλέον αντιληπτά και από το περιβάλλον. Αμελείται η προσωπική υγιεινή, ο ασθενής γίνεται άλλοτε ανήσυχος και ευερέθιστος και άλλοτε αδιάφορος και νωθρός. Μπορεί να εκδηλώσει παραληρητική διαταραχή (παράλογες ιδέες που τις υποστηρίζει παρά τη ύπαρξη αποδείξεων για το μη αληθές αυτών), όπως π.χ. ότι τον απατά ο/η σύντροφος ή ψευδαισθήσεις (συνήθως οπτική αντίληψη πραγμάτων ή ολόκληρων σκηνών που δεν υπάρχουν). Σε προχωρημένα στάδια εκδηλώνεται άρση αναστολών με συχνά απρεπή σεξουαλική συμπεριφορά, απώλεια ελέγχου σφικτήρων, παραμέληση βασικών λειτουργιών και τελικά καταλήγουν σε κατάσταση ακινησίας και αλαλίας.

Η πορεία της νόσου είναι προοδευτική με μέση διάρκεια ζωής από την έναρξη συμπτωμάτων τα 8,5 έτη (2-10 έτη). Ο θάνατος οφείλεται σε άλλη αίτια, συνηθέστερα πνευμονία εξ εισροφίσεως.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται σε κλινικά κριτήρια και τίθεται μόνο ως πιθανή. Απαραίτητα είναι η διαπίστωση διαταραχών μνήμης και τουλάχιστον μίας ακόμα διαταραχής γνωσιακής λειτουργίας (λόγος, ικανότητα εκτέλεσης κινητικών δραστηριοτήτων, ικανότητα ταυτοποίησης αντικειμένων, εκτέλεση σύνθετων λειτουργιών με δεδομένη άθικτη την κινητική και αισθητηριακή λειτουργία. η λοιπή νευρολογική εξέταση οφείλει να είναι φυσιολογική (να μη διαπιστώνονται ελλείμματα στην κινητική ή αισθητική λειτουργία)

Είναι σημαντική η διάκριση της νόσου από άλλες μορφές άνοιας και ιδιαίτερα από αυτές που είναι **αναστρέψιμες**. Η έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος, η νευροσύφιλη, η λοίμωξη από τον ιό HIV, ο υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, τα χρόνια υποσκληρίδια αιματώματα, τοξικά αίτια (αλκοολισμός), ενδοκρινικές-μεταβολικές διαταραχές (εγκεφαλοπάθεια θυρεοειδίτιδας Hashimoto, Cushing), όγκοι μετωπιαίου και κροταφικού λοβού, αγγειίτιδα ΚΝΣ και η κατάθλιψη είναι κάποια από τα αίτια που προκαλούν άνοια και δύναται να αντιμετωπισθούν.

Στη διαφορική διάγνωση ανήκουν επίσης και άλλα **εκφυλιστικά** νοσήματα του εγκεφάλου, όπως η νόσος με σωματία Lewy, η μετωποκροταφική άνοια, η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση, η φλοιοβασικογαγγλιονική εκφύλιση, η νόσος Parkinson, η χορεία του Huntington για τα οποία επίσης δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία. Τέλος πρέπει να αναφερθούμε στην **αγγειακή άνοια**, που αποτελεί και τη δεύτερη πιο συχνή μορφή άνοιας μετά τη ΝΑ και οφείλεται σε διάχυτη προσβολή εγκεφαλικών αγγείων. Αφορά συνήθως σε άτομα με προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη αγγειακής νόσου (αρτηριακή υπέρταση, αυξημένη χοληστερίνη, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα). Οι ασθενείς αυτοί παράλληλα με τα συμπτώματα της γνωσιακής έκπτωσης παρουσιάζουν και εστιακά νευρολογικά ελλείμματα και στον απεικονιστικό έλεγχο αναδεικνύονται πολλαπλά έμφρακτα στο φλοιό και τη ν υποφλοιώδη λευκή ουσία. Σε ένα ποσοστό 10-15% των ασθενών αυτών συνυπάρχει ΝΑ.

Δεν υπάρχει εξέταση διαγνωστική της ΝΑ παρά μόνο η ιστοπαθολογική εξέταση του εγκεφαλικού φλοιού, είτε με βιοψία είτε νεκροτομικά. Οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι σημαντικές προς αποκλεισμό αναστρέψιμων αιτιών άνοιας που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η **αξονική και μαγνητική τομογραφία** χρησιμοποιούνται ευρέως για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών άνοιας, όπως οι όγκοι εγκεφάλου. Σε προχωρημένα στάδια παρατηρείται διάχυτη ατροφία φλοιού στην αλλά το εύρημα αυτό δεν είναι παθογνωμονικό της ΝΑ. Το **DAT scan** μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διακρίνει ανάμεσα στη ΝΑ και τη νόσο με σωματία Lewy. Ακόμα πιο εξελιγμένες λειτουργικές απεικονιστικές μέθοδοι, όπως το **SPECT** (Single-photon emission computed tomography) και το **FDG-PET** βοηθούν στην πρώιμη διάκριση της νόσου. Η αξία του SPECT είναι μεγαλύτερη για τους ασθενείς με αρχόμενη άνοια και ήπια συμπτωματολογία όταν υπάρχουν αμφιβολίες για τη

διάγνωση. Το PET εξελίσσεται σε ένα πολύ ισχυρό εργαλείο για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου και τη διάκρισή της από άλλες μορφές άνοιας με ευαισθησία 94% και ειδικότητα 73%. Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό η μέτρηση της ταυ πρωτεΐνης και του αμυλοειδούς έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα αλλά δεν χρησιμοποιούνται ως εξετάσεις ρουτίνας παρά μόνο για ερευνητικούς σκοπούς. Ο **γενετικός έλεγχος** για το αλληλίο της ApoE4 δεν έχει διαγνωστική αξία αλλά καθορίζει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Σε οικογένειες με ιστορικό πρώιμης έναρξης NA γίνεται έλεγχος για τα γονίδια της πρεσινιλίνης 1 και 2 και του APP, κατόπιν γενετικής συμβουλής.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η κύρια θεραπευτική γραμμή για την ήπια και μέτριας βαρύτητας NA περιλαμβάνει τους **αναστολείς χολινεστεράσης**. Πολλές έρευνες αποδεικνύουν ότι το χολινεργικό σύστημα ρυθμίζει τη διαχείριση των πληροφοριών στον ιππόκαμπο και το νεοφλοιό και το σύστημα αυτό είναι που πρωταρχικά βλάπτεται στη NA. Θεωρείται λοιπόν πως κάποια από τα πρώιμα συμπτώματα της NA οφείλονται ακριβώς στην απώλεια χολινεργικής νεύρωσης του φλοιού. Η κεντρικός δρώσα αναστολή χολινεστεράσης εμποδίζει τη διάσπαση της ακετυλοχολίνης και ενισχύει τον παραπάνω μηχανισμό. Τα φάρμακα που κυκλοφορούν και δρουν με αυτόν τον τρόπο είναι η donepezil (Aricept), η rivastigmine (Exelon) και η galantamine (Reminyl). Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτήν την αγωγή παρουσιάζουν βραδύτερο ρυθμό προόδου της νόσου. Τα οφέλη όμως είναι παροδικά καθώς η αγωγή αυτή δεν επηρεάζει την υποκείμενη αιτία της νόσου. Συζητείται κατά πόσο η εντατική νοητική εργασία (σταυρόλεξα) μπορεί να έχει προφυλακτικό ρόλο ή να μειώσει το ρυθμό εξέλιξης της νόσου σε ήδη πάσχοντες. Στη σοβαρή μορφή NA χορηγείται ο μερικώς **ανταγωνιστής NMDA** (*N*-methyl-D-aspartate), η memantine (Ebixa) παράλληλα και με τους ανταγωνιστές χολινεστεράσης.

Συμπληρωματικά χορηγούνται φάρμακα για τον έλεγχο των διαταραχών της συμπεριφοράς και του συναισθήματος, όπως αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά, νευροληπτικά και υπναγωγά.

Κάποιες μελέτες προτείνουν ότι έντονη φλεγμονή παρατηρείται στον εγκέφαλο ασθενών με NA και υπέθεσαν ότι χρόνια αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη θα ασκούσε προστατευτική δράση. Τα αποτελέσματα όμως σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες άνω 6 μηνών δεν υποστήριξαν τα ευρήματα.

Υπάρχουν τέλος και θεραπείες πειραματικές. Αυτές περιλαμβάνουν αντιαμυλοαδική θεραπεία, τα αντιοξειδωτικά (Βιταμίνη E), ορμόνες (οιστρογόνα), και το *Ginkgo biloba*. Νοσηλεία χρήζουν οι ασθενείς που για οποιοδήποτε λόγο αποσταθεροποιούνται ή τίθεται η ασφάλεια τους σε κίνδυνο. Δυστυχώς οι μελέτες δεν έχουν δώσει ακόμα ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Δεν υπάρχουν κάποιοι ιδιαίτεροι διαιτητικοί περιορισμοί για τους ασθενείς. Ήπια φυσική δραστηριότητα μπορεί να έχει κάποια προστατευτική δράση στον εγκέφαλο. Η άσκηση πρέπει να εξατομικεύεται και να γίνεται σε περιβάλλον ασφαλές και οικείο για τον ασθενή. Προτείνεται η όσο το δυνατόν διατήρηση σταθερών προγραμμάτων στην καθημερινότητα του ασθενούς προκειμένου να μειώνεται το άγχος του. Σε τελικό στάδιο σημασία έχει η προσωπική φροντίδα στοιχειωδών αναγκών του ασθενή και η ασφάλειά του.