

ΜΑΡΤΙΟΣ-ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2012 ΤΟΜΟΣ 101 ΤΕΥΧΟΣ 2

ιατρική

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



ΑΦΙΕΡΩΜΑ ΣΤΗΝ ΑΝΟΙΑ (Μέρος Α')
 Προσκεκλημένος εκδότης: *Αντώνιος Μούγιας*

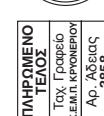
Πρόληψη και παράγοντες κινδύνου
 Παθογένεια της άνοιας
 Κλινική εικόνα των ανοϊκών συνδρόμων
 Διαγνωστικά κριτήρια και βιολογικοί δείκτες
 Φαρμακευτική αντιμετώπιση της άνοιας

Protective and risk factors
 Pathogenesis of dementia
 Clinical picture of dementia syndromes
 Diagnostic criteria and biological markers
 Pharmaceutical management of dementia



iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES
 MARCH-APRIL 2012 VOLUME 101 No 2



ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 1816 ΚΕΜΠΑ
 Κωδικός 014142

ΒΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Κατεχάκη & Αθριανείου 3 - 115 25 ΑΘΗΝΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

BIMONTHLY PUBLISHED BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα
Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258
FAX: (210) 69 94 258
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr
www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:



BETA Ιατρικές Εκδόσεις
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ

ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ

115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)

☎ 210-67 14 371 – 67 14 340

FAX : 210-67 15 015

E-mail: BetaMedArts@hol.gr

E-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου
Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα
Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία

Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2012

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί	60 €
Φοιτητές	40 €
Εταιρείες-Όργανισμοί-Βιβλιοθήκες	130 €
Ευρωπαϊκή Ένωση	90 €
Λοιπές Χώρες	120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Δ. Δημητρουλόπουλος

Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Στάμου

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Χρ. Καλαντζής

Π. Κληρίδης

Ε. Μαραγκουδάκης

Χ. Πανόπουλος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Γ. Ανδρούτσος

Π. Καλοχαιρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλίδης

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

EDITED BY THE

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,
GR-115 26 Athens, Greece
Tel. +30210-69 82 950 – 69 94 258
FAX: +30210-69 94 258
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR

Ι. Καραϊτιανός

EDITING

Subscription and
Advertising Enquiries:



BETA Medical Publishers Ltd

3, ADRIANIΟΥ STR.

GR-115 25 ATHENS - GREECE

☎ +30210-67 14 371 – 67 14 340

FAX : +30210-67 15 015

E-mail: BetaMedArts@hol.gr

E-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Printing supervision

Α. Vassilakou
3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens
Tel. +30210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2012 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6,5% included)

Greece	
Personal edition	60 €
Student edition	40 €
Library edition	130 €
European Union	90 €
Other Countries	120 €

ADVISORY BOARD

President

Ι. Καραϊτιανός

Vice President

Κ. Μαυρανδονίσης

Secretary General

Δ. Dimitroulopoulos

Dep. Secretary General

Κ. Stamou

Treasurer

Π. Athanassiou

Members

Chr. Kalantzis

P. Kliridis

E. Maragoudakis

Ch. Panopoulos

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Α. Pefanis

Dep. Editor in Chief

Δ. Tiniakos

Members

Α. Adamopoulos

Α. Alexopoulou

Γ. Androutsos

Π. Athanassiou

Π. Kalocheritis

Α. Karaitianou-Velonaki

Ι. Karaitianos

Α. Karafoulidou

Α. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

Η. Migdalis

Ν. Papantoniou

Th. Peppas

Λ. Rallidis

Γ. Sakorafas

Κ. Syrigos

Π. Tzardis

Περιοχόμενα

Πρόλογος. Αντ. Μούγιας	91
Άνοιες και Νόσος Alzheimer. Πρόληψη και παράγοντες κινδύνου. Ν. Σκαρμέας	92
Παθογένεια της άνοιας. Η κληρονομικότητα των πιο συχνών ανοιών. Ο. Γκατζήμα, Μ. Τσολάκη	97
Η κλινική εικόνα των συχνότερων ανοϊκών συνδρόμων. Α. Μούγιας, Αθ. Μούγιας	106
Η συμβολή των βιολογικών δεικτών και των διαγνωστικών κριτηρίων στη διάγνωση της νόσου Alzheimer. Μ. Σιαπέρα, Μ. Τσολάκη	112
Φαρμακευτική αντιμετώπιση της άνοιας. Μ. Τσολάκη, Ι. Μαυρουδής	128

Contents

Preface. Ant. Mougias	91
Dementia-Alzheimer's disease. Prevention and risk factors. N. Scarmeas	92
Pathogenesis of dementia. Hereditary types of dementia. O. Gatzima, M. Tsolaki	97
Clinical picture of most common dementia syndromes. A. Mougias, Ath. Mougias	106
The role of biological markers and diagnostic criteria in the diagnosis of Alzheimer's disease. M. Siapera, M. Tsolaki	112
Pharmaceutical management of dementia. M. Tsolaki, I. Mavroudis	128

Έως πριν από κάποια χρόνια οι διαταραχές μνήμης θεωρούνταν, ακόμη και μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, ως ένα φυσιολογικό επακόλουθο του γήρατος. Τα τελευταία χρόνια, η νόσος του Alzheimer και οι άλλες μορφές άνοιας έχουν προσελκύσει το ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον. Σημαντικό ρόλο σε αυτό διαδραμάτισε η αύξηση του προσδόκιμου ζωής στον γενικό πληθυσμό, με την συνεπακόλουθη αύξηση του συνολικού αριθμού των ασθενών με άνοια. Υπολογίζεται πως υπάρχουν παγκοσμίως περισσότεροι από 25 εκατομμύρια ασθενείς, οι οποίοι θα αυξηθούν σε περισσότερους από 100 εκατομμύρια το 2050. Στη χώρα μας, υπολογίζεται πως υπάρχουν περίπου 160.000 ασθενείς με άνοια.

Η φροντίδα των ασθενών με άνοια παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες. Μελέτες δείχνουν πως η επιβάρυνση από την άνοια σε όσους παρέχουν φροντίδα είναι μεγαλύτερη σε σχέση με άλλες νόσους. Οι διαταραχές συμπεριφοράς, η σταδιακή μείωση στη λειτουργικότητα, η αλλαγή στον χαρακτήρα των ασθενών προκαλούν σημαντική επιβάρυνση στους συγγενείς των ανοϊκών. Μεγάλη είναι όμως και η επιβάρυνση που προκαλείται στους επαγγελματίες

υγείας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια μιας νοσηλείας. Καθώς οι ασθενείς με άνοια γίνονται ολοένα και συχνότερα λήπτες υπηρεσιών υγείας, η ανάγκη παροχής αξιοπρεπούς περίθαλψης κρίνεται επιτακτική.

Το περιοδικό ΙΑΤΡΙΚΗ, αναγνωρίζοντας την ανάγκη καλύτερης γνώσης και μελέτης των γνωστικών διαταραχών σε όλους τους τομείς της ιατρικής, αποφάσισε να αφιερώσει ένα ολόκληρο τεύχος στην άνοια. Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού, κύριο Πεφάνη και τον Πρόεδρο της Εταιρείας Ιατρικών Σπουδών κύριο Καραϊτιανό για την απόφασή τους αυτή και την πολύτιμη συνεισφορά τους στην έκδοση του τεύχους. Επίσης, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους τους συγγραφείς, όχι μόνο για την συνεισφορά τους στο παρόν τεύχος, αλλά και για την εν γένει προσφορά τους στη φροντίδα των ανοϊκών ασθενών.

Ο προσκεκλημένος εκδότης

Αντώνης Μούγιας
Ψυχίατρος

Γενικός Γραμματέας Ελληνικής Γεροντολογικής
και Γηριατρικής Εταιρείας

Άνοιες και Νόσος Alzheimer Πρόληψη και παράγοντες κινδύνου

N. Σκαρμέας

Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Οι αιτίες που προκαλούν τη νόσο Alzheimer (NA) δεν είναι γνωστές. Φαίνεται ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν 3 γονίδια που μεταδίδονται με πιθανότητα 50% από τους γονείς στα παιδιά. Ωστόσο τα γονίδια αυτά αφορούν στη σπάνια «οικογενή» μορφή της νόσου που αντιπροσωπεύει το 2–3% και που αρχίζει σε πολύ νεαρά ηλικία (π.χ. ηλικία 50, 40 ή και 30 ετών). Γενετικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν κάποιο, αλλά μικρότερο, ρόλο και στη συχνή «σποραδική» μορφή της νόσου από την οποία πάσχει το 97–98% των ασθενών. Ωστόσο, στην παρούσα φάση αλλά και στο άμεσο μέλλον οι γενετικοί αυτοί παράγοντες δεν είναι ούτε πλήρως γνωστοί ούτε τροποποιήσιμοι. Ταυτόχρονα, μη γενετικοί-περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί συμπεριλαμβάνουν: ηλικία, φύλο, σύνδρομο Down, καρδιαγγειακούς παράγοντες (διαβήτη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία), κάπνισμα, τραυματικές κακώσεις, κατάθλιψη, φάρμακα (ορμόνες όπως οιστρογόνα, αντιυπερτασικά, αντιδυσλιπιδαιμικά, αντιφλεγμονώδη κ.λπ.), παράγοντες επηρεάζοντες το νοητικό απόθεμα (IQ, εκπαίδευση, επάγγελμα, πνευματικές και κοινωνικές δραστηριότητες, φυσική άσκηση κ.λπ.) και διατροφικούς παράγοντες.

Λέξεις ευρετηρίου Άνοια, νόσος Alzheimer, πρόληψη, παράγοντες κινδύνου.

Αλληλογραφία: N. Σκαρμέας, Λεωφ. Βασιλίσσης Σοφίας 72, 115 28 Αθήνα
e-mail: ns@columbia.edu

Dementia-Alzheimer's disease Prevention and risk factors

N. Scarmeas

Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, "Aiginition" Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT The causes of the vast majority of Alzheimer's disease (AD) cases are not known. It seems that genetic factors play an important role. These factors include 3 genes that are transmitted in an autosomal dominant pattern with a probability of 50% from parents to children. However these deterministic genes relate to the rare "familial" form of the disease that represents less than 2–3% and starts at a very young age. Susceptibility genetic factors appear to play some, but lesser, role in the common "sporadic" form of the disease (97–98% of AD patients). Simultaneously, non-genetic-environmental factors appear to influence the likelihood of developing the disease. These factors include the following: age, sex, Down syndrome, cardiovascular factors (diabetes, hypertension, dyslipidemia, obesity), smoking, trauma, depression, medications (hormones such as estrogens, anti-hypertensives, anti-dyslipidemic, anti-inflammatory, etc.), factors affecting the cognitive reserve (IQ, education, occupation, intellectual activities, social activities, physical exercise, etc.) and dietary factors. We briefly summarize the evidence relating to such factors. Whether they have an etiologic relation with dementia and AD and whether their modification may result in disease prevention, remains to be demonstrated.

Key words Dementia, Alzheimer's disease, prevention, risk factors.

Corresponding author: N. Scarmeas, 72 Vasilissis Sofias Ave., GR-115 28 Athens, Greece
e-mail: ns@columbia.edu

Άνοια=α+νους, δηλαδή απώλεια του νου ή αλ-λιώς προοδευτική μείωση των νοητικών λειτουργιών του ατόμου. Άρα άνοια είναι η κλινική εκδή-λωση της απώλειας πνευματικών ικανοτήτων που προϋπήρχαν, ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Η δυσλειτουργία αυτή μπορεί να οφείλεται με τη σειρά της σε μια σειρά από νευρολογικές νόσους εκ των οποίων συχνό-τερη είναι η νόσος Alzheimer (NA) η οποία είναι υπεύθυνη για το 70% των ανοϊκών συνδρόμων, ειδικότερα των ηλικιωμένων. Άλλες νοσολογικές οντότητες που οδηγούν σε άνοια είναι η αγγεια-κή άνοια (άνοια λόγω εγκεφαλικών επεισοδίων), η Παρκινσονική άνοια (άνοια ως αποτέλεσμα της νόσου του Parkinson), η άνοια με σωματίδια Lewy, η μετωποκροταφική άνοια κ.λπ. Επίσης είναι δυ-νατόν η άνοια να προκαλείται από τη συνύπαρξη περισσότερων της μίας νευρολογικών νόσων: π.χ. μικτή άνοια από NA και αγγειακές βλάβες.

Μια συχνή παρανόηση είναι ότι η απώλεια των νοητικών ικανοτήτων αποτελεί τμήμα της φυσιολογικής διαδικασίας της γήρανσης. Είναι σήμερα γνωστό ότι αυτό δεν είναι σωστό, όσο μεγαλώ-νουμε ορισμένοι από εμάς θα νοσήσουν και ορι-σμένοι δεν θα νοσήσουν από άνοια. Ωστόσο ο κίνδυνος για ανάπτυξη άνοιας αυξάνεται με τη γήρανση και η νόσος είναι εξαιρετικά συχνή στις μεγάλες ηλικίες, 2% του πληθυσμού ηλικίας 65–74 πάσχει από άνοια, ποσοστό που ανεβαίνει στο 19% για τις ηλικίες 75–84 και στο 42% για τους μεγαλύτερους των 85 ετών. Αυτή τη στιγμή στις ΗΠΑ πάνω από 5 εκατομμύρια πάσχουν από τη NA, νούμερο που αναμένεται να ανέλθει σε πάνω από 13 εκατομμύρια το 2050.¹ Το ετήσιο κόστος για τη φροντίδα των ασθενών με NA στις ΗΠΑ είναι συγκρίσιμο με το ετήσιο κόστος του πολέ-μου στο Ιράκ. Με τη γήρανση του πληθυσμού και εν τη απουσία προληπτικών ή θεραπευτικών με-θόδων, η συχνότητα της NA βαίνει αυξανόμενη. Οι προβλέψεις δε αναφέρουν ότι στις επόμενες δεκαετίες είναι πιθανόν το κόστος αυτό να επτα-πλασιαστεί.

Συνεπώς, η μελέτη (και η πιθανή τροποποίηση) των παραγόντων που ίσως να επιδρούν στη NA, είναι σημαντικότερη ως εργαλείο βαθύτερης γνώ-σης της παθογένειας της νόσου, αλλά και για λό-γους κοινωνικούς, πολιτικούς και οικονομικούς.

Η αιτίες της NA δεν είναι γνωστές. Φαίνεται ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρό-λο. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν 3 γονί-δια που μεταδίδονται με πιθανότητα 50% από τους γονείς στα παιδιά. Ωστόσο τα γονίδια αυτά αφορούν στη σπάνια «οικογενή» μορφή της νό-σου που αντιπροσωπεύει το 2–3% και που αρ-χίζει σε πολύ νεαρά ηλικία (π.χ. ηλικία 50, 40 ή και 30 ετών). Γενετικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν κάποιον, αλλά μικρότερο, ρόλο και στη συχνή «σποραδική» μορφή της νόσου από την οποία πάσχει το 97–98% των ασθενών. Ωστόσο, στην παρούσα φάση αλλά και στο άμεσο μέλλον οι γενετικοί αυτοί παράγοντες δεν είναι ούτε πλή-ρως γνωστοί ούτε τροποποιήσιμοι. Ταυτόχρονα, μη γενετικοί – περιβαλλοντικοί παράγοντες φαί-νεται να επηρεάζουν την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν: ηλικία, φύλο, σύνδρομο Down, καρδιαγγειακοί παράγοντες (διαβήτης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία), κάπνισμα, τραυματικές κακώσεις, κατάθλιψη, φάρμακα (ορμόνες όπως οιστρογό-να, αντιυπερτασικά, αντιδυσλιπιδαιμικά, αντι-φλεγμονώδη κ.λπ.), παράγοντες επηρεάζοντες το νοητικό απόθεμα (IQ, εκπαίδευση, επάγγελμα, πνευματικές και κοινωνικές δραστηριότητες, φυ-σική άσκηση κ.λπ.) και διατροφικοί παράγοντες.² Εξ αυτών η αύξηση της ηλικίας, το γυναικείο φύ-λο (αμφισβητούμενος παράγων κινδύνου)³ και το σύνδρομο Down είναι προφανώς μη τροποποιή-σιμοι.

Ως προς του καρδιαγγειακούς παράγοντες εί-ναι σαφές ότι προδιαθέτουν για αγγειακά εγκε-φαλικά επεισόδια και αγγειακή άνοια (ένα είδος άνοιας διαφορετικής από τη NA). Ωστόσο το εάν συνιστούν παράγοντες κινδύνου για τη NA αφ' εαυτή παραμένει ασαφές στη βιβλιογραφία. Φαίνεται ότι ο διαβήτης,^{4,5} η υπέρταση,^{6–8} η δυσ-λιπιδαιμία^{9,10} και η παχυσαρκία στη μέση ηλικία¹¹ πιθανώς να αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου μερικές δεκαετίες μετά. Ωστόσο, αν και εν μέρει οξύμωρο, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία λίγα έτη πριν την εμφάνιση της νόσου δεν φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου. Ο διαβήτης φαίνεται να έχει την ισχυ-ρότερη συσχέτιση γιατί έχει συνδεθεί με τη NA όχι μόνο σε επιδημιολογικές μελέτες, αλλά και σε

μελέτες βασικής έρευνας (υπάρχουν κοινοί μηχανισμοί ανάμεσα στη βιολογία της ινσουλίνης και αυτή του αμυλοειδούς – της βασικής παθολογοανατομικής βλάβης που προκαλεί τη ΝΑ).

Με βάση την πιθανή συσχέτιση καρδιαγγειακών παραγόντων (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία κ.λπ.) με τη ΝΑ, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι φάρμακα που θεραπεύουν τις παθήσεις αυτές (αντιυπερτασικά,¹² στατίνες¹³ κ.λπ.) πιθανόν να προστατεύουν. Επίσης, επειδή η ΝΑ χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων και από υψηλά επίπεδα φλεγμονής, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι στεροειδή αντιφλεγμονώδη (κορτιζόνη), αλλά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη¹⁴ (φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως σε καθημερινή βάση για την αντιμετώπιση μυοσκελετικών και άλλων παθήσεων) πιθανόν να προστατεύουν. Ωστόσο, οι μέχρι τώρα μελέτες είναι αντικρουόμενες και δεν υπάρχει σαφής βοήθεια ως προς τη ΝΑ από τα φάρμακα αυτά.

Παλαιότερες μελέτες είχαν υποστηρίξει ότι το κάπνισμα πιθανώς να είναι προστατευτικό ως προς τη ΝΑ. Ωστόσο, νεότερες καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες, με λιγότερα μεθοδολογικά σφάλματα, δείχνουν ότι το κάπνισμα σαφώς αυξάνει την πιθανότητα ΝΑ.^{15,16}

Οι εγκεφαλικές τραυματικές κακώσεις φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα όχι μόνο για άνοια εκ τραυματικής κάκωσης (dementia pugilistica, ένα είδος άνοιας διαφορετικό από τη ΝΑ), αλλά και για ΝΑ αφ' εαυτής. Αυτό φαίνεται να ισχύει για εγκεφαλικές τραυματικές κακώσεις σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά ειδικότερα για σοβαρότερες κακώσεις που είχαν οδηγήσει σε διάσειση και απώλεια συνείδησης για μεγάλο χρόνο (π.χ. μεγαλύτερο των μερικών λεπτών ή του ημιώρου).

Η κατάθλιψη πιθανώς να σχετίζεται με άνοια και ΝΑ μέσω πολλαπλών βιολογικών μηχανισμών.¹⁷ Παλαιότερες μελέτες έδειχναν ότι η ύπαρξη κατάθλιψης αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ΝΑ λίγα έτη αργότερα. Ωστόσο, είναι σαφώς διαπιστωμένο ότι οι ασθενείς με ΝΑ δεν εκδηλώνουν μόνο συμπτώματα από τη νοητική σφαίρα, αλλά και συμπεριφορικά-ψυχιατρικά, ένα από τα συχνότερα των οποίων είναι η κατάθλιψη. Για τον λόγο αυτόν δεν είναι σαφές αν

η κατάθλιψη πράγματι αυξάνει τον κίνδυνο για ΝΑ ή απλώς αντιπροσωπεύει μια πρώιμη εκδήλωση της ίδιας της νόσου. Παρά ταύτα, νεότερες μελέτες δείχνουν ότι κατάθλιψη στη μέση ηλικία πιθανώς να οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα για ΝΑ πολλές δεκαετίες αργότερα.^{18,19}

Οι γυναίκες έχουν ελαφρώς αυξημένες πιθανότητες για ΝΑ σε σχέση με τους άνδρες.³ Αυτό έχει αποδοθεί είτε στη μεγαλύτερη μακροβιότητα των γυναικών (άρα και περισσότερες ευκαιρίες να αναπτύξουν τη νόσο) είτε στις θηλυκές ορμόνες όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη. Με βάση πολλές μελέτες, τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη πιθανώς να δρουν προστατευτικά στον εγκέφαλο και τις νοητικές λειτουργίες. Όταν, λοιπόν, οι γυναίκες με την εμμηνόπαυση χάσουν την προστασία τους, ο κίνδυνος για ΝΑ πιθανώς να αυξάνει. Ωστόσο, μια μεγάλη πρόσφατη πολυετής κλινική μελέτη έδειξε ότι υποκατάσταση με οιστρογόνα ή προγεστερόνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όχι μόνο δεν προστατεύει από τη ΝΑ ή αλλά νοητικά προβλήματα, αλλά πιθανώς να δρα και επιβαρυντικά.²⁰⁻²² Το εάν η χρήση τους, έτη νωρίτερα, στην περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο, βοηθά, δεν είναι ξεκάθαρο.

Η θεωρία του «νοητικού αποθέματος» προτείνει ότι υπάρχουν διαφορές από άτομο σε άτομο ως προς τη δυνατότητα καταπολέμησης της ΝΑ.²³⁻²⁵ Παραδείγματος χάριν, σημαντικό ποσοστό των ανθρώπων που έχουν παθολογοανατομικές βλάβες τύπου ΝΑ στον εγκέφαλό τους δεν έχουν συμπτώματα της ΝΑ. Υποστηρίζεται ότι άνθρωποι με μεγαλύτερο νοητικό απόθεμα πιθανώς να μπορούν να αντιρροπούν βλάβες τύπου ΝΑ στον εγκέφαλό τους (π.χ. χρησιμοποιώντας υγιείς – μη προσβεβλημένες περιοχές του εγκεφάλου ή λόγω πιο «αποτελεσματικής» λειτουργίας του εγκεφάλου) ώστε να εκδηλώνουν τη νόσο αργότερα ή και καθόλου. Παράγοντες που επηρεάζουν το νοητικό απόθεμα και επομένως και τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΝΑ περιλαμβάνουν το νοητικό πηλίκιο (IQ), το επάγγελμα, την εκπαίδευση και τις γενικότερες βιωματικές εμπειρίες. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι άνθρωποι με υψηλότερο νοητικό πηλίκιο, υψηλότερη εκπαίδευση, πιο απαιτητικά επαγγέλματα και περισσότερες δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου^{26,27} (συμπεριλαμβανομένων πνευματικών,

κοινωνικών, αλλά και φυσικών-σωματικών δραστηριοτήτων^{28,29}) έχουν μικρότερες πιθανότητες ανάπτυξης ΝΑ. Το αν οι συσχετίσεις αυτές είναι πραγματικά αιτιολογικές (δηλαδή υπάρχει πραγματική προστασία) ή απλώς μεθοδολογικά σφάλματα επιστημονικών μελετών είναι αντικείμενο διαφωνίας στην επιστημονική κοινότητα.

Από την πληθώρα των περιβαλλοντικών παραγόντων που έχουν συσχετιστεί με τη ΝΑ, δεν μπορούσε να λείπει και η διατροφή. Τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα.³⁰ Υψηλότερη πρόσληψη διαφόρων βιταμινών όπως C, E, B6, B12, φυλλικού οξέος, φλαβονοειδών, ακόρεστων λιπαρών και ψαριών και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (καθώς και μια σειρά άλλων αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών συμπληρωμάτων διατροφής, τροφών και θρεπτικών συστατικών) έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ΝΑ ή με βραδύτερη νοητική έκπτωση. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι ο κίνδυνος για ΝΑ ή νοητική έκπτωση δεν συσχετίζεται με την πρόσληψη των ανωτέρω. Μια από τις πιθανές αιτίες των παραπάνω αντικρουόμενων ερευνών είναι και το γεγονός ότι εξετάζουν διατροφικά στοιχεία μεμονωμένα και όχι ως μέρη μιας συνολικής δίαιτας. Η εξέταση συνολικών διατροφικών σχημάτων παρέχει τα πλεονεκτήματα της συνεκτίμησης πολλών διατροφικών στοιχείων ταυτόχρονα, ενσωματώνοντας πιθανές αλληλεπιδράσεις τους και της αποφυγής πολλαπλών συγκρίσεων.³¹ Ένα τέτοιο διατροφικό σχήμα είναι η Μεσογειακή Δίαιτα. Η Μεσογειακή Δίαιτα χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη λαχανικών, οσπρίων, φρούτων, δημητριακών, μέτρια προς υψηλή πρόσληψη ψαριών, υψηλή πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (κυρίως υπό τη μορφή ελαιολάδου), χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, χαμηλή πρόσληψη

κρεατοκομικών και γαλακτοκομικών προϊόντων και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, κυρίως υπό τη μορφή κρασιού και συνήθως κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Η Μεσογειακή Δίαιτα έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων, αρκετών ειδών καρκίνου και συνολικής θνησιμότητας.^{32,33} Νεότερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι πιθανώς να σχετίζεται και με μειωμένη πιθανότητα για ΝΑ.^{28,34} Ωστόσο γενικότερα, τα υφιστάμενα δεδομένα ως προς τη διατροφή δεν επαρκούν ώστε να μπορούν να συσταθούν με υψηλό βαθμό επιστημονικής βεβαιότητας συγκεκριμένες διατροφικές συνήθειες.

Συνοψίζοντας, οι σαφώς και χωρίς καμία αμφιβολία διαπιστωμένοι παράγοντες κινδύνου για ΝΑ είναι η γενετική προδιάθεση και η αύξηση της ηλικίας, δηλαδή είναι παράγοντες μη τροποποιήσιμοι. Ο ρόλος των τροποποιήσιμων παραγόντων παραμένει ασαφής και δεν υπάρχει επιστημονικό consensus ως προς τη σημασία τους. Ωστόσο, με δεδομένο (α) τις επιπτώσεις ως προς άλλα προβλήματα υγείας και παθήσεις και (β) την έστω και αμφισβητούμενη πιθανότητα προστασίας από τη ΝΑ, θα ήταν σάφρον να αποφεύγονται οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και το κάπνισμα, να προλαμβάνονται και να θεραπεύονται ο διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία ήδη από τη μέση ή και τη νεαρά ηλικία, να επιδιώκονται υψηλή εκπαίδευση και απαιτητικά επαγγέλματα, να διατηρείται πνευματική, κοινωνική και σωματική δραστηριότητα και να ακολουθείται η παραδοσιακή, αλλά περιθωριοποιημένη στις μέρες μας, μεσογειακή διατροφή. Εντατικές μελέτες είναι εν εξελίξει ως προς το θέμα αυτό και τα επόμενα έτη θα μας δώσουν, ελπίζουμε, όχι μόνο αποτελεσματικότερες θεραπείες, αλλά και καλύτερες τακτικές πρόληψης της ΝΑ, μιας μάστιγας της εποχής μας.

Βιβλιογραφία

1. Alzheimer's A. *Alzheimer's Disease Facts and Figures*, 2011. Available from: http://www.alz.org/downloads/Facts_Figures_2011.pdf
2. NIH. *NIH consensus development conference statement on preventing Alzheimer's disease and cognitive decline*, 2010. Available from: http://consensus.nih.gov/2010/docs/alz/ALZ_Final_Statement.pdf
3. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 2007, 29:125-132
4. Forum AR. *Alz Risk Factor Overview Diabetes Mellitus*. (cited 2012), Available from: <http://www.alzrisk.org/riskfactorview.aspx?rfid=3>

5. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009, 4:e4144
 6. Forum AR. *Alz Risk Factor Overview Blood Pressure*. (cited 2012), Available from: <http://www.alzrisk.org/riskfactorview.aspx?rfid=1>
 7. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996, 347:1141–1145
 8. Stewart R, Xue QL, Masaki K et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension* 2009, 54:233–240
 9. Beeri MS, Ravona-Springer R, Silverman JM et al. The effects of cardiovascular risk factors on cognitive compromise. *Dialog Clin Neurosci* 2009, 11:201–212
 10. Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol* 2011, 68:1239–1244
 11. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E et al. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005, 330:1360
 12. McGuinness B, Todd S, Passmore P et al. *Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia*. Cochrane Database Syst Rev. 2009:CD004034
 13. McGuinness B, Craig D, Bullock R et al. *Statins for the prevention of dementia*. Cochrane Database Syst Rev. 2009: CD003160
 14. Martin BK, Szekely C, Brandt J et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol* 2008, 65:896–905
 15. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A et al. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007, 166:367–378
 16. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP et al. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med* 2011, 171:333–339
 17. Butters MA, Young JB, Lopez O et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialog Clin Neurosci* 2008, 10:345–357
 18. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S et al. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2010, 75:35–41
 19. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 2010, 75:27–34
 20. Shumaker SA, Legault C, Kuller L et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004, 291:2947–2958
 21. Shumaker SA, Legault C, Rapp S et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003, 289:2651–2662
 22. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004, 291:2959–2968
 23. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003, 25:625–633
 24. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve: Implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004, 4:374–380
 25. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002, 8:448–460
 26. Scarmeas N, Levy G, Tang MX et al. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001, 57:2236–2242
 27. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol* 2003, 60:359–365
 28. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009, 302:627–637
 29. Sofi F, Valecchi D, Bacci D et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011, 269:107–117
 30. Luchsinger JA, Noble JM, Scarmeas N. Diet and Alzheimer's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007, 7:366–372
 31. Gu Y, Scarmeas N. Dietary patterns in Alzheimer's disease and cognitive aging. *Curr Alzheimer Res* 2011, 8:510–509
 32. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003, 348:2599–2608
 33. Sofi F, Cesari F, Abbate R et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008, 337:1344
 34. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006, 59:912–921
-

Παθογένεια της άνοιας Η κληρονομικότητα των πιο συχνών ανοιών

Ο. Γκατζήμα, Μ. Τσολάκη

Γ' Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου»,
Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσα-
λονίκης, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η παθογένεια της άνοιας είναι πολυ-
παραγοντική. Ένας πολύ σημαντικός, ωστόσο, παρά-
γοντας κινδύνου στην άνοια είναι η κληρονομικότητα.
Στην άνοια που οφείλεται στη Νόσο Alzheimer, υπάρ-
χουν γονίδια υπεύθυνα για την εκδήλωση της ασθένει-
ας στην οικογενή της μορφή, τα οποία είναι το γονίδιο
της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (Amyloid
Precursor protein, APP) στο χρωμόσωμα 21, το γονίδιο
της προσενιλίνης 1 (Presenilin 1, PSEN1) στο χρωμό-
σωμα 14 και το γονίδιο της προσενιλίνης 2 (Presenilin
2, PSEN2) στο χρωμόσωμα 1, καθώς και προδια-
θεσικά γονίδια στη σποραδική μορφή της, όπως το
γονίδιο της Απολιποπρωτεΐνης Ε (Apolipoprotein E-
APOE), το γονίδιο της κλαστερίνης (CLU), το γονί-
διο του υποδοχέα του συμπληρώματος 1 (CR1) και
το γονίδιο της πρωτεΐνης Phosphatidylinositol binding
clathrin assembly (PICALM). Στην αγγειακή άνοια
τα υπεύθυνα γονίδια μπορεί να προδιαθέτουν ή να
προστατεύουν από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο,
όπως στο χρωμόσωμα 12 (12p13). Ακόμη το γονίδιο
της απακετυλάσης της ιστόνης 9 (HDAC9), καθώς
και ένα καινούργιο γονίδιο στο χρωμόσωμα X κοντά
στο γονίδιο του υποδοχέα των ανδρογόνων (androgen-
receptor gene AR) σχετίζονται με την εμφάνιση της νό-
σου. Στη μετωποκροταφική άνοια τα κυριότερα γο-
νίδια βρίσκονται στο χρωμόσωμα 17 (της πρωτεΐνης
microtubule-associated protein tau) (MAPT) και στο
χρωμόσωμα 9. Στην περίπτωση της άνοιας με σωμά-
τια Lewy, υπάρχουν ενδείξεις για το γονίδιο της α-συ-
νουκλεΐνης (SNCA) και της προσενιλίνης-1 (PSEN1).

Λέξεις ευρετηρίου Απολιποπρωτεΐνη Ε, προδιαθεσικά
γονίδια, νόσος Alzheimer, APP, PS1, PS2 μεταλλάξεις.

Αλληλογραφία: Μ. Τσολάκη, ΓΝ «Γ. Παπανικολάου», ΑΠΘ,
570 10 Εξοχή, Θεσσαλονίκη
e-mail: tsolakim1@ath.forthnet.gr

Pathogenesis of dementia Hereditary types of dementia

O. Gatzima, M. Tsolaki

3rd Neurology Department, “G. Papanikolaou” Gene-
ral Hospital, Medical School, Aristotle University of
Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT Although dementia is a multifactorial dis-
ease, genes can be very important risk factors. Particularly
in Alzheimer’s disease (AD), which is the most common
form of dementia, in the familial form of the disease,
the cause is the genetic mutation that can occur in the
gene for the amyloid precursor protein on chromosome
21 (APP), the gene for the presenilin 1 protein on chro-
mosome 14 (PSEN 1), and the gene for the presenilin
2 protein on chromosome 1 (PSEN 2). Additionally, in
sporadic AD several genes have been identified as sus-
ceptibility genes: Apolipoprotein E isoform 4 (APOE4),
clusterin (CLU), phosphatidylinositol binding clathrin
assembly protein (PICALM), complement receptor 1
(CR1), Myc box-dependent-interacting protein 1 (BIN1),
ephrin type-A receptor 1 (EPHA1), membrane-spanning
4-domain family subfamily A (MS4A6E, MS4A4E),
CD33 transmembrane receptor, CD2 Adhesion protein
(CD2AP) and ATP-binding cassette (ABC) transporter 7
(ABCA7). Concerning vascular dementia (VAD), genes
in question can provoke or even prevent a stroke, such
as on chromosome 12 (12p13). In addition the gene of
histone deacetylase 9 (HDAC9), as well as a new gene in
chromosome X, near the androgen-receptor gene (AR),
are associated with disease. In frontotemporal dementia
(FTD), among the genes implicated is the microtubule-
associated protein tau (MAPT) on chromosome 17 and
on chromosome 9. In the case of dementia with Lewy
bodies (LBD) there are indications for the α-synuclein
gene (SNCA) and presenilin-1 gene (PSEN1).

Key words Apolipoprotein E, predisposing genes,
Alzheimer’s disease, APP, PS1, PS2 mutations.

Corresponding author: M. Tsolaki, “G. Papanikolaou” Gene-
ral Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, GR-570
10 Exohi, Thessaloniki, Greece
e-mail: tsolakim1@ath.forthnet.gr

1. Εισαγωγή

Άνοια είναι ένας περιγραφικός όρος που αφορά σε ένα σύνολο συμπτωμάτων μιας μεγάλης ομάδας ασθενειών, οι οποίες προκαλούν σταδιακή έκπτωση της λειτουργίας του εγκεφάλου. Η άνοια προσβάλλει τη μνήμη, τη σκέψη, την ομιλία, την κρίση, την προσωπικότητα και τη συμπεριφορά και αφορά συνήθως σε άτομα άνω των 65 ετών. Έχουν περιγραφεί πολλές διαφορετικές μορφές άνοιας με την καθεμία να έχει τις δικές της αιτίες. Οι διάφοροι τύποι άνοιας μπορεί να οφείλονται σε νευρολογικά καθώς και μη νευρολογικά νοσήματα όπως είναι π.χ. το μεταβολικό σύνδρομο.^{1,2} Αν και ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την άνοια είναι το γήρας, η κληρονομικότητα δεν παύει να είναι εξέχουσας σημασίας.

2. Είδη άνοιας

Η άνοια μπορεί να είναι συνδεδεμένη με νευρολογικές νόσους όπως η νόσος Alzheimer, η σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια, η πολυεμφρακτική άνοια και ο υδροκέφαλος, αλλά και με μη νευρολογικά νοσήματα όπως είναι οι μεταβολικές διαταραχές και τα τοξικά αίτια.³ Τα κυριότερα νοσήματα με άνοια είναι η νόσος Alzheimer (NA), η αγγειακή άνοια (VaD), η μετωποκροταφική άνοια (FTD) και η άνοια με σωμάτια Lewy (DLB). Οι ηλικιωμένοι που έχουν NA φτάνουν το 60–70% των περιπτώσεων άνοιας, ενώ οι αγγειακές άνοιες αποτελούν το 10–20% των περιπτώσεων άνοιας.^{4,5} Παρόλ' αυτά, υπάρχουν και οι αναστρέψιμες μορφές άνοιας που μπορεί να προσβάλουν και ασθενείς μικρότερης ηλικίας.⁶

2.1. Νόσος Alzheimer (NA)

Η νόσος Alzheimer (NA) είναι μια νευροεκφυλιστική ασθένεια και αποτελεί την πιο συνήθη μορφή άνοιας. Τα παθολογικά χαρακτηριστικά της είναι ο εκφυλισμός νευρικών κυττάρων, η παρουσία αμυλοειδικών πλακών και νευροϊνιδιακών τολυπίων.⁷ Από γενετικής άποψης η NA μπορεί να χωριστεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τη σποραδική μορφή που αφορά σε ηλικίες άνω των 65 ετών και συνήθως δεν οφείλεται σε αυτοσωματικό τύπο κληρονομιάς (late onset AD) και στην οικογενή μορφή που αφορά σε μικρότερες ηλικίες

και οφείλεται σε αυτοσωματικό τύπο κληρονομικότητας (early onset AD).^{8,9}

2.2. Οικογενής μορφή NA (early onset AD)

Τρία είναι τα βασικά γονίδια που ενοχοποιούνται για την οικογενή μορφή της νόσου Alzheimer. Τα υπεύθυνα χρωμοσώματα είναι το 21, 14 και 1 και κωδικοποιούν το γονίδιο της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (Amyloid Precursor protein, APP), το γονίδιο της *πρεσενιλίνης 1* (*Presenilin 1, PSEN1*) και το γονίδιο της *πρεσενιλίνης 2* (*Presenilin 2, PSEN2*) αντίστοιχα.

Το γονίδιο APP αποτελείται από 18 εξόνια και μετά από μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις μπορεί να βρεθεί σε διαφορετικές ισομορφές. Μία από αυτές τις ισομορφές είναι το APP695 το οποίο δεν περιέχει τον τομέα KPI (Kunitz protease inhibitor), που βρίσκεται στο εξόνιο 7 και εκφράζεται κυρίως στους νευρώνες, ενώ οι ισομορφές APP751 και APP770 που περιέχουν τον τομέα KPI εκφράζονται παντού. Έχει βρεθεί ότι ασθενείς με NA, τείνουν να έχουν αύξηση στην αναλογία APP751/APP695 mRNA στον εγκέφαλο.^{10,11} Σε ασθενείς με σύνδρομο Down (τρισωμία 21), η επανάληψη του γονιδίου APP οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα β αμυλοειδούς (Aβ) και συσσώρευση τους στις αμυλοειδικές πλάκες στον εγκέφαλο. Ως αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν NA από την ηλικία των 40 ετών.^{12,13} Η πρωτεΐνη APP είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που φυσιολογικά πρωτεολύεται στο Aβ, ένα πεπτιδίο 39–43 αμινοξέων. Η πρωτεΐνη APP διασπάται από τις σεκρετάσες α, β και γ. Ενώ η διάσπαση του μορίου από την α-σεκρετάση καταλήγει στη διαλυτή μορφή του Aβ, οι β και γ-σεκρετάσες οδηγούν στην παραγωγή του Aβ42 αμυλοειδούς που είναι αδιάλυτο με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται στον μεσοκυττάριο χώρο.^{14,15} Μέχρι στιγμής έχουν βρεθεί 33 μεταλλάξεις του APP που ευθύνονται για την ανάπτυξη της οικογενούς μορφής NA.

Η πλειοψηφία των παθογενών μεταλλάξεων στο APP εντοπίζεται στο κωδικόνιο 717 το οποίο βρίσκεται αμέσως μετά το σημείο κοπής από τη γ-σεκρετάση. Μία από τις πιο συχνές και επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις στο γονίδιο APP αφορά σε αντικατάσταση στο κωδικόνιο 717 της Βαλίνης με Ισολευκίνη (V717I) και βρίσκεται κοντά στο καρβοξυτελικό άκρο του Aβ πεπτιδίου

ου.¹⁶ Στη θέση αυτή έχουν αναφερθεί και άλλες μεταλλάξεις που αφορούν στην αντικατάσταση της Βαλίνης με Φαινυλαλανίνη (V717F) στο διαμεμβρανικό τμήμα του πρόδρομου μορίου,¹⁷ ή με λευκίνη (V717L).¹⁸ Οι Eckman et al βρήκαν μια νέα μετάλλαξη στο κωδικόνιο 716 που οδηγεί σε αλλαγή του αμινοξέος Ισολευκίνη σε Βαλίνη (I716V).¹⁹ Επιπρόσθετα έχει βρεθεί και μια μετάλλαξη στο κωδικόνιο 692 που αλλάζει την αλανίνη σε γλυκίνη (A692G), η οποία οδηγεί σε κάποιες περιπτώσεις σε ΝΑ και σε κάποιες άλλες σε εγκεφαλική αγγειοπάθεια.²⁰ Σε μια έρευνα σε σουηδικό πληθυσμό ανακαλύφθηκαν δύο νέες μεταλλάξεις που αφορούν στα κωδικόνια 670 και 671 στο αμινοξυτελικό άκρο του Αβ και οδηγούν σε παραγωγή Ασπαραγίνης αντί Λυσίνης και Λευκίνης αντί για Μεθειονίνη αντίστοιχα.²¹ Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *APP* που οδηγούν στον φαινότυπο της ΝΑ, έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό: προκαλούν μεγαλύτερη παραγωγή της αδιάλυτης μορφής του Αβ, συσσώρευση του και εναπόθεση στις αμυλοειδικές πλάκες.²²

Οι πρωτεΐνες *PSEN1* και *PSEN2* είναι και αυτές διαμεμβρανικές πρωτεΐνες με έξι έως και 9 διαμεμβρανικά τμήματα που έχουν 63% ομολογία μεταξύ τους και συμμετέχουν σε σύμπλοκο με τις σεκρετάσες, που είναι υπεύθυνες για την πρωτεόλυση του *APP*.^{23,24} Οι μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά είναι άμεσα συνδεδεμένες με την παραγωγή του Αβ, αλλάζοντας την αναλογία της διαλυτής Αβ42 προς την αδιάλυτη Αβ40 μορφή του.²⁵ Οι μέχρι στιγμής γνωστές μεταλλάξεις στο γονίδιο *PSEN1* είναι 197, ενώ στο γονίδιο *PSEN2*.²⁵ Οι περισσότερες μεταλλάξεις στην πρεσελίνη-1 αφορούν σε απλή αντικατάσταση αμινοξέων και πιο συχνά συμβαίνουν στους διαμεμβρανικούς τομείς. Η πιο σοβαρή μετάλλαξη που παρατηρήθηκε οδηγεί σε εξάλειψη του εξονίου 9 (PS1Δexon9) και έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της πρωτεΐνης χωρίς αυτή να έχει υποστεί πρωτεόλυση. Οι Steiner et al απέδειξαν πως η παθολογική δραστηριότητα του PS1Δexon9 οφείλεται σε μια σημειακή μετάλλαξη που συμβαίνει στο κωδικόνιο 290 και καταλήγει στην αντικατάσταση της Σερίνης από Κυστεΐνη, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή Αβ42.²⁶ Στις μεταλλάξεις αντικατάστασης αμινοξέος ανήκει και μία από τις μεταλλάξεις που έχουν βρεθεί σε σουηδικό πληθυσμό και αφορά στο γονίδιο *PSEN1*. Στο σημείο 143

η Ισολευκίνη αντικαθίσταται από τη Θρεονίνη (I143T).²⁷ Πρόσφατα σε μια μελέτη προστέθηκε και μια ακόμη μετάλλαξη της πρεσελίνης-1 στον μακρύ αυτόν κατάλογο. Πρόκειται για το κωδικόνιο 139 και την αλλαγή της Μεθειονίνης σε Ισολευκίνη.²⁸ Μεταλλάξεις έχουν παρατηρηθεί και σε ελληνικό πληθυσμό. Αυτές αφορούν στις αντικαταστάσεις στα κωδικόνια 113 και 135 αντίστοιχα και τη μετατροπή της Λευκίνης σε Γλουταμίνη (L113Q) και της Ασπαραγίνης σε Σερίνη (N135S).²⁹ Όπως στην πρεσελίνη-1 έτσι και στη 2 οι περισσότερες μεταλλάξεις αφορούν σε αντικατάσταση αμινοξέος. Μελέτες σε γερμανικές οικογένειες έχουν υποδείξει το κωδικόνιο 141 όπου παρατηρήθηκε η αλλαγή από ασπαραγίνη σε ισολευκίνη (N141I).³⁰ Παράλληλα έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στο κωδικόνιο 175 (S175C) μετά από μελέτες σε ιταλικό πληθυσμό,³¹ καθώς και στο 393 (V393M) του οποίου η παθογένεια δεν έχει διευκρινισθεί.³² Αν και έχουν βρεθεί πολλές μεταλλάξεις των γονιδίων *PSEN1* και *PSEN2*, οι περιπτώσεις της οικογενούς μορφής της νόσου δεν παύουν να αποτελούν ένα πολύ μικρό ποσοστό των περιστατικών.

2.3. Σποραδική μορφή ΝΑ (Late Onset AD)

2.3.1. Προδιαθεσικά γονίδια

2.3.1.1. Το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης Ε (*APOE*) ε4. Στη σποραδική μορφή της ΝΑ έχουν ενοχοποιηθεί πολλά γονίδια ως παράγοντες κινδύνου. Το κυριότερο από αυτά είναι το γονίδιο της Απολιποπρωτεΐνης Ε (*APOE*) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 και έχει τρία αλληλόμορφα (ε2, ε3, ε4) με το ε4 να είναι πιο συχνό στους ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου.³³ Οι μελέτες που υποστηρίζουν το αλληλόμορφο γονίδιο ε4 της *APOE* ως παράγοντα κινδύνου είναι πολλές και αφορούν σε αμερικανικούς και ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι η συσσώρευση του Αβ είναι μεγαλύτερη στον εγκέφαλο ασθενών με το αλληλόμορφο ε4.³⁴ Το 1997 οι Farrer et al, μετά από μελέτη σε διάφορους πληθυσμούς, βρήκαν ότι η παρουσία του ε4 αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, χωρίς να παίζει ρόλο το φύλο. Επιπρόσθετα βρήκαν ότι το αλληλόμορφο ε2 ίσως να έχει κάποιον προστατευτικό ρόλο.³⁵ Εργασίες σε ελληνικό πληθυσμό επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση του αλληλόμορφου ε4 με τη νόσο, δείχνοντας ταυτόχρονα, μικρότερη

συχνότητα στα αλληλόμορφα ε2 και ε4 σε σχέση με άλλους πληθυσμούς.³⁶⁻³⁹ Οι Liddell et al παρατήρησαν πως η συχνότητα του αλληλόμορφου ε4 ήταν αυξημένη σε ασθενείς με την οικογενή μορφή της ΝΑ, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι οι ομοζυγώτες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τους ετεροζυγώτες.⁴⁰ Πειράματα *in vivo* δείχνουν ότι το γονίδιο *APOE ε4* εμπλέκεται στον σχηματισμό των αμυλοειδικών πλακών και της εναπόθεσης του Αβ.⁴¹ Αν και η *APOE4* θεωρείται ο πιο σημαντικός και αξιόπιστος παράγοντας κινδύνου, οι Genome Wide Association Studies (GWAS) συνεχώς αναδεικνύουν και καινούργια προδιαθεσικά γονίδια.

2.3.1.2. Το γονίδιο της κλαστερίνης (CLU). Το γονίδιο της κλαστερίνης (*Clusterin CLU*), που αλλιώς ονομάζεται και απολιποπρωτεΐνη J, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η απομάκρυνση του Αβ γίνεται με τη βοήθεια της κλαστερίνης. Το Αβ σχηματίζει σύμπλοκο με την απολιποπρωτεΐνη J και έτσι μπορεί να αναγνωρισθεί από τον ενδοκυτταρικό υποδοχέα LRP-2 (low density lipoprotein receptor-related protein-2/megalin).⁴² Έχει εμπλακεί στη ΝΑ καθώς εντοπίζεται στις αμυλοειδικές πλάκες και μεσολαβεί στην εκκαθάριση του Αβ από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, διατηρώντας το στη διαλυτή του μορφή.^{43,44} Οι Zlokovic et al έχουν βρει ότι η κλαστερίνη σχηματίζει σύμπλοκο με το Αβ και μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με μια διαδικασία που περιλαμβάνει και την ενδοκύττωση.⁴⁵ Σε ασθενείς με ΝΑ τα επίπεδα της CLU είναι αυξημένα ευνοώντας τον σχηματισμό και αυξάνοντας την ποσότητα του Αβ.⁴⁶ GWAS μελέτες επιβεβαιώνουν τον ρόλο της κλαστερίνης ως προδιαθεσικό γονίδιο της ΝΑ.^{47,48}

2.3.1.3. Το γονίδιο του υποδοχέα του συμπληρώματος 1 (CR1). Ο υποδοχέας του συμπληρώματος 1 (Complement Receptor 1 CR1) εδρεύει στο χρωμόσωμα 1 και είναι μια πολυλειτουργική γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των ρυθμιστών του συμπληρώματος. Εκτός από αυτή τη λειτουργία, το CR1 παίρνει μέρος στην εκκαθάριση των ανοσολογικών συμπλόκων με τη διαδικασία της φαγοκύττωσης.⁴⁹ Είναι πολλές οι μελέτες που εμπλέκουν το CR1 σε ασθένειες. Οι Rogers et al έχουν δείξει ότι συμμετέχει στην εκκαθάριση του Αβ, μια διαδικασία που είναι μειωμένη σε ασθενείς

με ΝΑ.^{50,51} Το 2009 παρατηρήθηκε η σχέση του CR1 με τη ΝΑ σε μια Genome Wide Association (GWA) μελέτη από τους Lambert et al⁵² κάτι που επαναλήφθηκε και σε άλλες μελέτες.^{53,54}

2.3.1.4. Το γονίδιο της πρωτεΐνης φωσφατιδυλινωσιτόλη που σχετίζεται με τον σχηματισμό των κυστιδίων κλαθρίνης (Phosphatidylinositol binding clathrin assembly-PICALM). Το γονίδιο *PICALM* (Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein) προκύπτει από μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 10 και 11 που παρατηρείται σε ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία καθώς και οξεία μυελογενή λευχαιμία και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11.⁵⁵ Είναι γνωστό ότι η πρωτεΐνη *PICALM* συμμετέχει στον σχηματισμό των κυστιδίων κλαθρίνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην ενδοκύττωση μέσω κλαθρίνης (Clathrin Mediated Endocytosis CME). Παράλληλα έχει βρεθεί ότι η αναστολή της ενδοκύττωσης μειώνει τα επίπεδα παραγωγής του Αβ, κάτι που μπορεί να συνδέει τη *PICALM* με τη διεργασία του APP.⁵⁶ Ακόμη η *PICALM* συμμετέχει στην ενδοκυτταρική μεταφορά της μεμβρανικής πρωτεΐνης 2 (*VAMP2*). Η πρωτεΐνη αυτή είναι απαραίτητη για τη μεταφορά των συναπτικών κυστιδίων στην προ-συναπτική μεμβράνη, μια διεργασία μεγάλης σημασίας για τη νευρωνική λειτουργία.⁵⁷ Σε μια μελέτη, το 2009, το γονίδιο *PICALM* βρέθηκε να είναι ένα ακόμη προδιαθεσικό γονίδιο για την όψιμη ΝΑ.⁵⁴

2.3.1.5. Το γονίδιο BIN1 (Bridging integrator 1). Το *BIN1* (Bridging integrator 1) είναι μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη της οποίας το γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2⁵⁸ και έχει την ικανότητα να αλληλεπιδρά με τις Myc box περιοχές στον Ν άκρο των MYC ογκοπρωτεϊνών (Myc box-dependent-interacting protein 1).⁵⁹ Το *BIN1* είναι μια πρωτεΐνη που περιέχει ένα SH3 (src homology 3) τομέα και ονομάζεται αλλιώς και αμφιφισίνη (amphiphysin I). Εκφράζεται κυρίως στον εγκέφαλο και στον μυϊκό ιστό και εμπλέκεται στην οργάνωση των μεμβρανών των νευρώνων και στη ενδοκύττωση συναπτικών κυστιδίων.^{60,61} Η ανακύκλωση των κυστιδίων αυτών επηρεάζεται από την παρουσία του Αβ.⁶² Ακόμη, επειδή η *BIN1* φαίνεται να συνδέει τον μικροσκελετό με την κυτταρική μεμβράνη, μπορεί να επηρεάζει και τη διαμόρφωση των νευροϊνιδιακών τολιπίων που είναι το δεύτερο χαρακτηριστικό της ΝΑ.⁶³ Η συσχέτιση του

γονιδίου αυτού με την εμφάνιση της νόσου έχει υποστηριχθεί από πολλές μελέτες.^{64,65}

2.3.1.6. *Το γονίδιο ABCA7 (ATP-binding cassette transporter-ABC)*. Το γονίδιο ABCA7 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19⁶⁶ και ανήκει στην οικογένεια των ATP-binding cassette transporter (ABC) που ως κύρια λειτουργία έχουν τη διαμεμβρανική μεταφορά. Βρίσκεται κυρίως στο εσωτερικό μέρος της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, παίρνει μέρος στη διαδικασία της φαγοκύττωσης και εμφανίζει υψηλή ομολογία με την ABCA1 που εμπλέκεται στη βιογένεση της HDL λιποπρωτεΐνης.⁶⁷ Μελέτες έχουν δείξει την παρουσία του ABCA7 mRNA στους νευρώνες και ιδιαίτερα στις περιοχές του ιππόκαμπου και της μικρογλοίας.^{68,69} Οι Chan et al μετά από *in vitro* μελέτες βρήκαν ότι το ABCA7 επηρεάζει τον μεταβολισμό του APP και σταματά την έκκριση Αβ.⁷⁰ Το γονίδιο αυτό συνδέθηκε στενά με τη εμφάνιση της ΝΑ μετά από τη μελέτη των Hollingworth et al.⁷¹

2.3.1.7. *Το γονίδιο MS4A4/MS4A6E (membrane-spanning 4-domain A and E)*. Η οικογένεια membrane-spanning 4-domain A (MS4A) έχει πάνω από 26 μέλη και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Οι πρωτεΐνες αυτές κατά βάση εκφράζονται από κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος και ειδικότερα τα γονίδια MS4A4E και MS4A6E εκφράζονται κυρίως κατά την εμβρυογένεση και την ογκογένεση.⁷² Δύο GWAS μελέτες το 2011 υπέδειξαν τα MS4A4/MS4A6E ως προδιαθεσικά γονίδια στη ΝΑ.⁷³

2.3.1.8. *Το γονίδιο του CD33*. Το CD33 ή αλλιώς SIGLEC3 είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας που εκφράζεται σε κύτταρα της μυελικής αλλά και της λεμφικής σειράς, του οποίου το γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19.⁷⁴ Μελέτες δείχνουν ότι ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα και ΝΚ-κύτταρα εκφράζουν αυτόν τον υποδοχέα, αλλά και ότι το CD33 εμπλέκεται στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού.⁷⁵ Αρχικά οι Bertram et al,⁷⁶ και στη συνέχεια και άλλες GWAS υπέδειξαν τον ρόλο του CD33 ως προδιαθεσικό γονίδιο της ΝΑ.^{71,73,77}

2.3.1.9. *Το γονίδιο της πρωτεΐνης CD2AP (CD2 Adhesion Protein)*. Η πρωτεΐνη CD2AP (CD2 Adhesion Protein) κωδικοποιείται από το χρωμόσωμα 6,⁷⁸ εκφράζεται στην επιφάνεια των Τ-λεμφοκυττάρων και των ΝΚ-κυττάρων όπου είναι απαραίτητη για τη σωστή διαμόρφωση (πόλωση) των Τ-κυττάρων και δένεται στην επιφάνεια των

αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Το 1998 οι Dustin et al ανακάλυψαν μια νέα πρωτεΐνη, τη CD2 adhesion protein (CD2AP) που είχε 3 τομείς SH3 και έχει την ικανότητα να προσδένεται στο κυτταροπλασματικό μέρος της CD2.⁷⁹ Επιπρόσθετα, η CD2AP αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη κορτακτίνη, η οποία ρυθμίζει την ενδοκύτωση μέσω υποδοχέων. Αυτή η αλληλεπίδραση θεωρείται ότι παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη μεταφορά κυστιδίων που περιέχουν υποδοχείς.⁸⁰ Το 2011 επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση του γονιδίου CD2AP με την όψιμη μορφή της ΝΑ.^{71,73}

2.3.1.10. *Το γονίδιο EPHA1 (ephrin type-A receptor 1)*. Το 1987 οι Hiray et al χαρακτήρισαν το γονίδιο ενός καινούργιου υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης που ανήκει στους υποδοχείς εφρίνης (ephrin type-A receptor 1) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7.⁸¹ Το σύστημα των ephrin-ephrin receptors εμπλέκεται στην κυτταρική μορφολογία, στη μετανάστευση και στη ρύθμιση του κυτταροσκελετού. Συγκεκριμένα, η EPHA1 μπορεί να αλληλεπιδράσει με την κινάση ILK και να ρυθμίσει την κυτταρική εξάπλωση (cell spreading).^{82,83} Έχει βρεθεί ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ των εφρινών και των υποδοχέων τους παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή⁸⁴ και την απόπτωση.⁸⁵ Το 2010 το γονίδιο της EPHA1 συνδέθηκε με την εμφάνιση της νόσου⁶⁴ και το αποτέλεσμα αυτό αναπαράχθηκε και από άλλες GWAS μελέτες που ακολούθησαν.^{71,73,77}

2.4. Αγγειακή άνοια

Η αγγειακή άνοια αποτελεί το 20% των ανοιών και είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή άνοιας μετά από τη ΝΑ.⁸⁶ Έχει βρεθεί ότι το 60% των ασθενών με ΝΑ θα εμφανίσουν και αγγειακή άνοια.⁸⁷ Πρόκειται για ένα ετερογενές σύνδρομο με νοητική διαταραχή που προκαλείται από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο –ισχαιμικό ή αιμορραγικό– και από ισχαιμικό ή αιμορραγικό εγκεφαλικό τραύμα.⁸⁸ Ο γενετικός παράγοντας παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της αγγειακής άνοιας. Η εκδήλωση της αγγειακής άνοιας μπορεί να συνδέεται με γονίδια που προδιαθέτουν ή που προστατεύουν από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Υπάρχουν πολλές GWAS, που υποδηλώνουν τη διαφορετική γενετική σφραγίδα στους διάφορους τύπους εγκεφαλικού επεισοδίου. Μία

μετα-ανάλυση από τους Casa et al περιελάμβανε 32 γονίδια και έδειξε πως μάλλον είναι ο συνδυασμός διαφορετικών γονιδίων που συντελεί στην εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.⁸⁹ Οι Ikram et al συσχέτισαν έναν γονιδιακό τόπο στο χρωμόσωμα 12 (12p13) με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, μετά από GWAS σε αφρικανικούς και γερμανικούς πληθυσμούς.⁹⁰ Πιο πρόσφατα, σε μια μελέτη βρέθηκε ένα καινούργιο γονίδιο στο χρωμόσωμα X, κοντά στο γονίδιο του υποδοχέα του ανδρογόνου (androgen-receptor gene AR), που συσχετίζεται άμεσα με την αγγειακή άνοια.⁹¹ Ακόμη δημοσιεύτηκε GWAS σε ευρωπαϊκό πληθυσμό που υποδεικνύει νέους γονιδιακούς τόπους στο γονίδιο της απακετυλάσης της ιστόνης 9 (HDAC9) που σχετίζονται με την εμφάνιση εκτεταμένου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.⁹²

Επιπρόσθετα έχουν μελετηθεί πολλές μονογονιδιακές μορφές αγγειακής εγκεφαλικής νόσου με πιο σημαντική την αυτοσωμικά επικρατή εγκεφαλική αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (CADASIL). Πρόκειται για ένα σύνδρομο που συνοδεύεται από κεντοπιώδη αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ημικρανίες και άνοια.⁹³ Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *Notch3* (neurogenic locus notch homolog protein 3) στο χρωμόσωμα 19, οι οποίες μεταβάλλουν τα κατάλοιπα κυστεΐνης. Περισσότερες από 130 μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα.⁹⁴

2.5. Μετωποκροταφική άνοια

Η μετωποκροταφική άνοια (frontotemporal dementia, FTD) είναι μια νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από προοδευτικό εκφυλισμό των μετωπιαίων λοβών και του πρόσθιου κροταφικού φλοιού. Το 50% των περιπτώσεων εμφανίζονται πριν την ηλικία των 60 χρόνων και σε αυτήν την κατηγορία η μετωποκροταφική άνοια είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή άνοιας. Οι ασθενείς με FTD παρουσιάζουν αλλαγές στην προσωπικότητα και τη συμπεριφορά που συνήθως συνδυάζονται με σταδιακή και προοδευτική δυσλειτουργία στην ομιλία.^{95,96} Περίπου το 50% των περιπτώσεων που εμφανίζουν FTD έχουν οικογενειακό ιστορικό, κάτι το οποίο συνηγορεί στη γενετική βάση της ασθένειας αυτής. Ο πρώ-

τος γονιδιακός τόπος που περιγράφηκε ήταν στο χρωμόσωμα 17 της πρωτεΐνης microtubule-associated protein tau (MAPT) και συνδέθηκε με την οικογενή μορφή της νόσου με παρκινσονισμό (FTDP-17). Ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο *MAPT* εμφανίζουν νευροϊνιδιακά έγκλειστα λόγω της υπερφωσφορυλιωμένης τ πρωτεΐνης.⁹⁷ Οι Baker et al έδειξαν πως μεταλλάξεις στο ίδιο χρωμόσωμα, στον παράγοντα ανάπτυξης progranulin *PGRN* που έχει συσχετιστεί με την ογκογένεση, είναι υπεύθυνες για πολλές νευροεκφυλιστικές νόσους όπως και η FTD.⁹⁸ Ακόμη μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 9 σχετίζονται με την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου. Τα γονίδια της charged multivesicular body πρωτεΐνης (*CHMP2B*)⁹⁹ καθώς και της valosin-containing πρωτεΐνης (*VCP*) έχουν αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις της FTD.¹⁰⁰ Οι Luty et al αναφέρουν σε μελέτη τους τη συσχέτιση της πυρηνικής πρωτεΐνης TDP-43 με την εμφάνιση της νόσου σε αυστραλιανό πληθυσμό.¹⁰¹

2.6. Άνοια με σωματία Lewy

Το κύριο χαρακτηριστικό της άνοιας αυτής είναι το ενδονευρωνικό κυττοπλασματικό έγκλειστο που ονομάζεται σωματίο Lewy με α-συνουκλεΐνη. Η άνοια με σωματία Lewy (Lewy body dementia LBD) αποτελεί το 15–25% των ανοιών σε μεγάλη ηλικία και χαρακτηρίζεται από νοητικές δυσλειτουργίες, οπτικές ψευδαισθήσεις και κινητικά προβλήματα (παρκινσονισμός).¹⁰² Μελέτες συσχετίζουν πολλές μεταλλάξεις με την εμφάνιση της νόσου υποδεικνύοντας τη γενετική ετερογένειά της. Το 2003 οι Singleton et al έδειξαν ότι ο τριπλασιασμός του γονιδίου της α-συνουκλεΐνης (*SNCA*) οδηγεί σε φαινότυπο που κυμαίνεται από κλασικό παρκινσονισμό (PD) έως και άνοια με σωματία Lewy.¹⁰³ Μεταγενέστερες μελέτες όμως, δείχνουν ότι τέτοιου τύπου μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο δεν αποτελούν παρά μια σπάνια αιτία εκδήλωσης PD και LBD.¹⁰⁴ Παρόλ' αυτά, μεταλλάξεις στο γονίδιο *SNCA* παρατηρήθηκαν σε ισπανικές¹⁰⁵ και ελληνικές οικογένειες¹⁰⁶ που εμφάνισαν παρκινσονισμό, άνοια και οπτικές ψευδαισθήσεις. Επίσης αναφέρθηκε μετάλλαξη στο γονίδιο της *πρεσενιλίνης-1* (*PSEN1*) (3bp deletion) στο εξώνιο 12 σε ασθενή με LBD.¹⁰⁷ Οι Bogaerts et al βρήκαν ένα νέο γονιδιακό τόπο στη θέση 2q35-q36 που σχετίζεται με την LBD.¹⁰⁸

Βιβλιογραφία

1. Τσολάκη Μ. Άνοια τύπου Alzheimer: η πρόκληση του 21ου αιώνα. *Κοινωνία & Υγεία*, 2008:105–137
2. Παπαναγιώτου Ν. Η διαγνωστική προσέγγιση των ανοιών. *Κοινωνία & Υγεία III*, 2008:33–48
3. Ropper AH. A rational approach to dementia. *CMA Journal* 1979, 121:1175–1189
4. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S et al. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74:720–724
5. Alzheimer's Association. Alzheimer's Association Report 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2011, 208–244
6. Mahler ME, Cummings JL, Benson DF. Treatable Dementias. *West J Med* 1987, 146:705–712
7. Jarvik L, Greenson H. About a peculiar disease of the cerebral cortex. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1987, 1:3–8
8. Hoa L, Fivecoata H, Wanga J et al. Alzheimer's disease biomarker discovery in symptomatic and asymptomatic patients: Experimental approaches and future clinical applications. *Exp Gerontol* 2010, 1:15–22
9. Davinelli S, Intrieri M, Russo C et al. The "Alzheimer's disease signature": potential perspectives for novel biomarkers. *Immun Ag* 2011, 8:7
10. Johnson SA, McNeill T, Cordell B et al. Relation of neuronal APP-751/APP-695 mRNA ratio and neuritic plaque density in Alzheimer's disease. *Science* 1990, 248:854–857
11. Tanzi RE, McClatchey AI, Lamperti ED et al. Protease inhibitor domain encoded by an amyloid protein precursor mRNA associated with Alzheimer's disease. *Nature* 1988, 331:528–530
12. Hyman B. Down syndrome and Alzheimer disease. *Prog Clin Biol Res* 1992, 379:123–142
13. Kida E, Choi-Miura NH, Wisniewski KE. Deposition of apolipoproteins E and J in senile plaques is topographically determined in both Alzheimer's disease and Down's syndrome brain. *Brain Res* 1995, 685:211–216
14. Tomita S, Kirino Y, Suzuki T. Cleavage of Alzheimer's Amyloid Precursor Protein (APP) by Secretases Occurs after O-Glycosylation of APP in the Protein Secretory Pathway. *J Biol Chem* 1998, 273:6277–6284
15. Nunan J, Small D. Regulation of APP cleavage by alpha-, beta- and gamma-secretases. *FEBS Lett* 2000, 483:6–10
16. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991, 349:704–706
17. Murrell J, Farlow M, Ghetti B et al. A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science* 1991, 254:97–99
18. Murrell JR, Hake AM, Quaid KA et al. Early-Onset Alzheimer Disease Caused by a New Mutation (V717L) in the Amyloid Precursor Protein Gene. *Arch Neurol* 2000, 57:885–887
19. Eckman CB, Mehta ND, Crook R et al. A new pathogenic mutation in the APP gene (I716V) increases the relative proportion of Ab42(43). *Hum Molec Genet* 1997, 6:2087–2089
20. Hardy J. New insights into the genetics of Alzheimer's disease. *Ann Med* 1996, 28:255–158
21. Mullan M, Crawford F, Axelman K et al. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of β -amyloid. *Nat Genet* 1992, 1:345–347
22. Suzuki N, Cheung TT, Cai XD et al. An increased percentage of long amyloid beta protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (beta APP717) mutants. *Science* 1994, 264:1336–1340
23. De Strooper B, Iwatsubo T, Wolfe MS. *Presenilins and γ -Secretase: Structure, Function, and Role in Alzheimer Disease*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012:1–19
24. Wolfe MS, De Los Angeles J, Miller DD et al. Are presenilins intramembrane-cleaving proteases? Implications for the molecular mechanism of Alzheimer's disease. *Biochemistry* 1999, 38:11223–11230
25. Haass C, Selkoe DJ. Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid beta-peptide. *Cell* 1993, 75:1039–1042
26. Steiner H, Romig H, Grim MG et al. The Biological and Pathological Function of the Presenilin-1 Δ Exon 9 Mutation Is Independent of Its Defect to Undergo Proteolytic Processing. *J Biol Chem* 1999, 274:7615–7618
27. Keller L, Welander H, Chiang H et al. The PSEN1 I143T mutation in a Swedish family with Alzheimer's disease: clinical report and quantification of A β in different brain regions. *Eur J Human Genet* 2010, 18:1202–1208
28. Kim HJ, Kim HY, Ki CS et al. Presenilin 1 gene mutation (M139I) in a patient with an early-onset Alzheimer's disease: clinical characteristics and genetic identification. *Neurol Sci* 2010, 31:781–783
29. Finckh U, Kuschel K, Anagnostouli M et al. Novel mutations and repeated findings of mutations in familial Alzheimer disease. *Neurogenetics* 2005, 6:85–89
30. Yu C, Marchani E, Nikisch G et al. The N141I Mutation in PSEN2: Implications for the Quintessential Case of Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2010, 67:631–633
31. Piscopo P, Talarico G, Crestini A et al. A novel mutation in the predicted TMIII domain of the PSEN2 gene in an Italian pedigree with atypical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010, 20:43–47
32. Lindquist SG, Hasholt L, Bahl JM et al. A novel presenilin 2 mutation (V393M) in early-onset dementia with profound language impairment. *Eur J Neurol* 2008, 15:1135–1139
33. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D et al. Apolipoprotein E: High-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90:1977–1981
34. Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M et al. Apolipoprotein E, dementia and cortical deposition of β -amyloid protein. *N Engl J Med* 1995, 333:1242–1247
35. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997, 278:1349–1356
36. Hatzifilippou E, Banaki T, Traka M et al. Apolipoprotein E phenotype in demented patients in Greek population. *Int J Neurosci* 2008, 118:163–172
37. Sklavounou E, Economou-Petersen E, Karadima G et al. Apolipoprotein E polymorphism in the greek population. *Clin Genet* 1997, 52:216–218

38. Cariolou MA, Kokkofitou A, Manoli P et al. Underexpression of the apolipoprotein E2 and E4 alleles in the greek cypriot population of Cyprus. *Genet Epidemiol* 1995, 12:489–497
39. Τσολάκη Μ, Μπρζίκη Μ, Μολυβά Δ et al. Κατανομή αλληλίων απολιποπρωτεΐνης Ε σε ασθενείς με νόσο Alzheimer και σε φυσιολογικούς ηλικιωμένους σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού. *Νευρολογία* 2006, 15:96–108
40. Liddell M, Williams J, Bayer A et al. Confirmation of association between the e4 allele of apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *J Med Genet* 1994, 31:197–200
41. Holtzman DM, Bales KR, Tenkovi T et al. Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:2892–2897
42. Hammad SM, Ranganathan S, Loukinova E et al. Interaction of Apolipoprotein J-Amyloid b-Peptide Complex with Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein-2/Megalin. *J Biol Chem* 1997, 272:18644–18649
43. Yerbury JJ, Poon S, Meehan S et al. The extracellular chaperone clusterin influences amyloid formation and toxicity by interacting with prefibrillar structures. *FASEB J* 2007, 21:2312–2322
44. Zlokovic BV, Martel CL, Mackic JB et al. Brain uptake of circulating apolipoproteins J and E complexed to Alzheimer's amyloid beta. *Biochem Biophys Res Commun* 1994, 205: 1431–1437
45. Zlokovic BV, Martel CL, Matsubara E et al. Glycoprotein 330/megalin: Probable role in receptor-mediated transport of apolipoprotein J alone and in a complex with Alzheimer disease amyloid 13 at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93:4229–4234
46. Thambisetty M, Simmons A, Velayudhan L et al. Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67:739–748
47. DeMattos RB, Cirrito JR, Parsadanian M et al. ApoE and clusterin cooperatively suppress Aβ Levels and deposition: Evidence that ApoE regulates extracellular Aβ metabolism *in vivo*. *Neuron* 2004, 41:193–202
48. Harold D, Abraham R, Hollingworth P et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease, and shows evidence for additional susceptibility genes. *Nat Genet* 2009, 41: 1088–1093
49. Krych-Goldberg M, Atkinson JP. Structure-function relationships of complement receptor type 1. *Immunol Rev* 2001, 180:112–22
50. Rogers J, Strohmeyer R, Kovelowski CJ et al. Microglia and inflammatory mechanisms in the clearance of amyloid β peptide. *GLIA* 2002, 40:260–269
51. Rogers J, Li R, Mastroeni D, Grover A et al. Peripheral clearance of amyloid beta peptide by complement C3-dependent adherence to erythrocytes. *Neurobiol Aging* 2006, 27:1733–1739
52. Lambert J, Heath S, Even G et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009, 41:1094–1100
53. Corneveaux JJ, Myers AJ, Allen AN et al. Association of CR1, CLU and PICALM with Alzheimer's disease in a cohort of clinically characterized and neuropathologically verified individuals. *Hum Molec Genet* 2010, 19:3295–3301
54. Harold D, Abraham R, Hollingworth P et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease, and shows evidence for additional susceptibility genes. *Nat Genet* 2009, 41: 1088–1093
55. Dreyling MH, Martinez-Climent JA, Zheng M et al. The t(10;11)(p13;q14). in the U937 cell line results in the fusion of the *AF10* gene and *CALM*, encoding a new member of the AP-3 clathrin assembly protein family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93:4804–4809
56. Tebar F, Bohlander SK, Sorkin A. Clathrin assembly lymphoid myeloid leukemia (CALM) Protein: Localization in Endocytic-coated Pits, Interactions with Clathrin and the Impact of Overexpression on Clathrin-mediated Traffic. *Mol Biol Cell* 1999, 10:2687–2702
57. Harel A, Wu F, Mattson MP et al. Evidence for CALM in Directing VAMP2 Trafficking. *Traffic* 2008, 9: 417–429
58. Negorev D, Riethman H, Wechsler-Reya R et al. Prendergast GC, Simon D, The Bin1 gene localizes to human chromosome 2q14 by PCR analysis of somatic cell hybrids and fluorescence *in situ* hybridization. *Genomics* 1996, 33:329–31
59. Sakamuro D, Elliott KJ, Wechsler-Reya R et al. BIN1 is a novel MYC interacting protein with features of a tumour suppressor. *Nat Genet* 1996, 14:69–77
60. Wechsler-Reya R, Sakamuro D, Zhang J et al. Prendergast GC, Structural Analysis of the Human *BIN1* Gene. *J Biol Chem* 1997, 272:31453–31458
61. Wigge P, Kohler K, Vallis Y et al. Amphiphysin heterodimers: potential role in clathrin-mediated endocytosis. *Mol Biol Cell* 1997, 8:2003–2015
62. Kelly BL, Ferreira A. Aβ disrupted synaptic vesicle endocytosis in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience* 2007, 147: 60–70.
63. Meunier B, Quaranta M, Daviet L et al. The membrane-tubulating potential of amphiphysin 2/BIN1 is dependent on the microtubule-binding cytoplasmic linker protein 170 (CLIP-170). *Eur J Cell Biol* 2009, 88:91–102
64. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA et al. Genome-wide Analysis of Genetic Loci Associated with Alzheimer's Disease. *JAMA* 2010, 303: 1832–1840
65. Hu X, Pickering E, Liu YC et al. Meta-Analysis for Genome-Wide Association Study Identifies Multiple Variants at the BIN1 Locus Associated with Late-Onset Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 2011, 6:1–9
66. Kaminski WE, Piehler A, Schmitz G. Genomic organization of the human cholesterol-responsive ABC transporter ABCA7: tandem linkage with the minor histocompatibility antigen *HA-1* gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 278:782–9
67. Tanaka N, Abe-Dohmae S, Iwamoto N et al. Roles of ATP-Binding Cassette Transporter A7 in Cholesterol Homeostasis and Host Defense System. *J Atheroscler Thromb* 2011, 18:274–281
68. Kim WS, Guillemin GJ, Glaros EN et al. Quantitation of ATP-binding cassette subfamily-A transporter gene expression in primary human brain cells. *Neuroreport* 2006, 17:891–896
69. Kim WS, Fitzgerald ML, Kang K et al. Abca7 null mice retain normal macrophage phosphatidylcholine and cholesterol efflux activity despite alterations in adipose mass and serum cholesterol levels. *J Biol Chem* 2005 280:3989–3995
70. Chan SL, Kim WS, Kwok JB et al. ATP-binding cassette transporter A7 regulates processing of amyloid precursor protein *in vitro*. *J Neurochem* 2008, 106:793–804
71. Hollingworth P, Harold D, Sims R et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2011, 43:429–435

72. Liang Y, Buckley TR, Tu L et al. Structural organization of the human *MS4A* gene cluster on Chromosome 11q12. *Immunogenetics* 2001, 53:357–368
73. Naj AC, Jun G, Beecham GW et al. Common variants in *MS4A4/MS4A6E*, *CD2uAP*, *CD33*, and *EPHA1* are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2011, 43: 436–441
74. Peiper SC, Ashmun RA, Look AT. Molecular cloning, expression and chromosomal localization of a human gene encoding the *CD33* myeloid differentiation antigen. *Blood* 1988, 72:314–321
75. Hernandez-Caselles T, Martinez-Esparza M, Perez-Oliva AB et al. A study of *CD33* (*SIGLEC-3*) antigen expression and function on activated human T and NK cells: two isoforms of *CD33* are generated by alternative splicing. *J Leukoc Biol* 2006, 79:46–58
76. Bertram L, Lange C, Mullin K, Parkinson M et al. Genome-wide Association Analysis Reveals Putative Alzheimer's Disease Susceptibility Loci in Addition to *APOE*. *Am J Hum Genet* 2008, 83:623–632
77. Carrasquillo MM, Belbin O, Hunter TA et al. Replication of *EPHA1* and *CD33* associations with late-onset Alzheimer's disease: a multi-centre case-control study. *Mol Neurodegener* 2011, 6:1–9
78. Lehtonen S, Tienari J, Londesborough A et al. *CD2*-associated protein is widely expressed and differentially regulated during embryonic development. *Differentiation* 2008, 76:506–517
79. Dustin ML, Olszowy MW, Holdorf AD et al. A Novel Adaptor Protein Orchestrates Receptor Patterning and Cytoskeletal Polarity in T-Cell Contacts. *Cell* 1998, 94:667–677
80. Lynch DK, Winata SC, Lyons RJ et al. A Cortactin-*CD2*-associated Protein (*CD2AP*) Complex Provides a Novel Link between Epidermal Growth Factor Receptor Endocytosis and the Actin Cytoskeleton. *J Biol Chem* 2003, 278:21805–21813
81. Hirai H, Maru Y, Hagiwara K et al. A novel putative tyrosine kinase receptor encoded by the *eph* gene. *Science* 1987, 238:1717–1720
82. Holder N, Klein R. Eph receptors and ephrins: effectors of morphogenesis. *Development* 1999, 126:2033–2044
83. Yamazaki T, Masuda J, Omori T et al. *EphA1* interacts with integrin-linked kinase and regulates cell morphology and motility. *J Cell Sci* 2009, 122:243–255
84. Ivanov AI, Romanovsky AA. Putative Dual Role of Ephrin-Eph Receptor Interactions in Inflammation. *IUBMB Life* 2006, 58: 389–394
85. Depaeppe V, Suarez-Gonzalez N, Dufour A et al. Ephrin signaling controls brain size by regulating apoptosis of neural progenitors. *Nature* 2005, 435:1244–1250
86. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000, 54:10–15
87. Lee AY. Vascular Dementia. *Chonnam Med J* 2011, 47:66–71
88. Iemolo F, Duro G, Rizzo C et al. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ag* 2009, 6:13
89. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE et al. Meta-analysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke, Thirty-two Genes Involving Approximately 18,000 Cases and 58,000 Controls. *Arch Neurol* 2004, 61:1652–1662
90. Ikram MA, Seshadri S, Bis J et al. Genomewide Association Studies of Stroke. *N Engl J Med* 2009, 360: 1718–1728
91. Schrijvers EMC, Schurmann B, Koudstaal PJ et al. Genome-Wide Association Study of Vascular Dementia. *Stroke* 2012 43:315–319
92. The International Stroke Genetics Consortium (ISGC); the Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Bellenguez C, Bevan S, Gschwendtner A et al. Genome-wide association study identifies a variant in *HDAC9* associated with large vessel ischemic stroke. *Nat Genet* 2012
93. Leblanc GG, Meschia JF, Stuss DT et al. Genetics of Vascular Cognitive Impairment. The Opportunity and the Challenges. *Stroke* 2006, 37:248–255
94. Ungaro C, Mazzei R, Conforti FL et al. *CADASIL*: extended polymorphisms and mutational analysis of the *NOTCH3* gene. *J Neurosci Res* 2009, 87:1162–1167
95. Rademakers R, Rovelet-Lecrux A. Recent insights into the molecular genetics of dementia. *Trends Neurosci* 2009, 32: 451–461
96. Graff-Radford NR, Woodruff BK. Frontotemporal dementia. *Semin Neurol* 2007, 27:48–57
97. Ballatore C, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007, 8:663–672
98. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006, 442:916–919
99. Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit *CHMP2B* in frontotemporal dementia. *Nat Genet* 2005, 37:806–808
100. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004, 36:377–381
101. Luty AA, Kwok JBJ, Thompson EM et al. Pedigree with frontotemporal lobar degeneration – motor neuron disease and Tar DNA binding protein-43 positive neuropathology: genetic linkage to chromosome 9. *BMC Neurology* 2008, 8:32
102. Mosimann UP, McKeith IG. Dementia with lewy bodies-diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly* 2003, 133:131–142
103. Singleton AB, Farrer M, Johnson J et al. Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003, 302:841
104. Hofer A, Berg D, Asmus F et al. The role of alpha-synuclein gene multiplications in early-onset Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neural Transm* 2005, 112:1249–1254
105. Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004, 55:164–173
106. Morfis L, Cordato DJ. Dementia with Lewy bodies in an elderly Greek male due to alpha-synuclein gene mutation. *J Clin Neurosci* 2006, 13:942–924
107. Ishikawa A, Piao YS, Miyashita A et al. A mutant *PSEN1* causes dementia with Lewy bodies and variant Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005, 57:429–434
108. Bogaerts V, Engelborghs S, Kumar-Singh S et al. A novel locus for dementia with Lewy bodies: a clinically and genetically heterogeneous disorder. *Brain* 2007, 130:2277–2291

Η κλινική εικόνα των συχνότερων ανοϊκών συνδρόμων

A. Μούγιας, Αθ. Μούγιας

Ψυχogerιατρική Εταιρεία «Ο Νέστωρ», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο υψηλός επιπολασμός των ανοϊκών συνδρόμων και η μεγάλη επιβάρυνση που προκαλεί η άνοια στους ασθενείς αλλά και τους φροντιστές τους, καθιστά απαραίτητη την καλή γνώση της συμπτωματολογίας των διαφορετικών τύπων άνοιας. Περίπου οι μισοί ασθενείς με άνοια πάσχουν από άνοια τύπου Alzheimer, η οποία θεωρείται πρότυπο άνοιας και έχει μια πιο σταδιακή πορεία στον χρόνο. Ασθενείς με αγγειακή άνοια παρουσιάζουν συχνά εστιακά νευρολογικά σημεία και συμπτώματα και διαφορετική πορεία στον χρόνο. Βέβαια, η διαφοροδιάγνωση της αγγειακής άνοιας από την άνοια τύπου Alzheimer είναι δύσκολη, οι δύο νόσοι συχνά συνυπάρχουν και οι καρδιαγγειακοί παράγοντες αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη άνοιας τύπου Alzheimer και όχι μόνο αγγειακής άνοιας. Οι ασθενείς που πάσχουν από άνοια με σωματία Lewy παρουσιάζουν παρκινσονισμό, οπτικές ψευδαισθήσεις και ευρεία μεταβολή των γνωστικών τους λειτουργιών. Τέλος, η μετωποκροταφική άνοια εκδηλώνεται σε νεότερους ασθενείς σε σχέση με τους άλλους τύπους άνοιας και συχνά παρουσιάζονται ψυχιατρικές εκδηλώσεις, με αποτέλεσμα να διαγιγνώσκονται μερικές φορές λανθασμένα ως ψυχιατρικά περιστατικά. Η εκπαίδευση των συγγενών πάνω στη συμπτωματολογία του κάθε υπότυπου άνοιας κρίνεται πολύ σημαντική και μπορεί να τους βοηθήσει στη δύσκολη καθημερινότητά τους με τον ανοϊκό ασθενή.

Λέξεις ευρετηρίου Άνοια, νόσος του Alzheimer, αγγειακή άνοια, άνοια με σωματία Lewy, μετωποκροταφική άνοια.

Αλληλογραφία: A. Μούγιας, I. Δροσοπούλου 22, 112 57 Αθήνα
e-mail: amougias@gmail.com

Clinical picture of most common dementia syndromes

A. Mougias, Ath. Mougias

“Nestor” Psychogeriatric Association, Athens, Greece

ABSTRACT The high prevalence of dementia and the increased caregiver burden caused by dementia syndromes, make the recognition of dementia subtypes important. Alzheimer’s disease (AD) cause about half of dementia syndromes, with a more gradual progression than other types of dementia. Patients with vascular dementia (VD) often present focal neurological signs and symptoms and a more fluctuate course in time. However, the differential diagnosis between vascular dementia and Alzheimer’s dementia is often difficult. Moreover, AD and VD often coexist and share common risk factors. Patients suffering from dementia with Lewy bodies (LBD) present parkinsonism, visual hallucinations and broad fluctuations in cognitive functions. Finally, frontotemporal dementia (FTD) occurs in younger patients than other dementias. Psychiatric symptoms are often the first manifestation of the disease leading to misdiagnosis of a psychiatric disease. Caregiver’s education concerning dementia symptoms is important and may decrease their burden of care.

Key words Dementia, Alzheimer’s disease vascular dementia, dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia.

Corresponding author: A. Mougias, 22, I. Drosopoulou street, GR-112 57 Athens, Greece
e-mail: amougias@gmail.com

1. Άνοια: γενικά στοιχεία

Παρά την τεράστια πρόοδο που έχει σημειωθεί στον ερευνητικό τομέα της άνοιας τα τελευταία χρόνια, δεν υπάρχει ένας κοινά αποδεκτός ορισμός. Ένας παλαιός και απλός ορισμός, που φαίνεται να λειτουργεί πολύ καλά, είναι αυτός των McHugh και Folstein: «το κλινικό σύνδρομο της νοητικής ζωής που χαρακτηρίζεται από σημαντική και ολική έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε διαταραχές της συνειδησης».¹ Ένας άλλος ορισμός χαρακτηρίζει την άνοια ως μια επίκτητη και εμμένουσα έκπτωση των διανοητικών ικανοτήτων, που επηρεάζει πολλαπλά γνωστικά πεδία και είναι αρκετά σοβαρή ώστε να δημιουργεί πρόβλημα στην καθημερινή, επαγγελματική και κοινωνική ζωή του ατόμου.² Οι διαφορετικοί ορισμοί της άνοιας οφείλονται στη διαφορετική κλινική εικόνα και πορεία των αιτίων που την προκαλούν.³

Η διαφορική διάγνωση της άνοιας περιλαμβάνει έναν πολύ μεγάλο κατάλογο ασθενειών, που είτε προσομοιάζουν είτε προκαλούν γνωστική έκπτωση και άνοια (πίν. 1). Από τον μακροσκελή αυτόν κατάλογο, η νόσος Alzheimer, η αγγειακή άνοια, η άνοια με σωμάτια του Lewy και η μετωποκροταφική άνοια είναι υπεύθυνες για περισσότερο από το 80% των ανοϊκών συνδρόμων.⁴ Η νόσος Alzheimer αποτελεί τη συχνότερη αιτία άνοιας και είναι υπεύθυνη για περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις άνοιας.^{3,5} Η αγγειακή άνοια είναι πιθανότατα η δεύτερη συχνότερη μορφή άνοιας, υπεύθυνη για το 10–20% των περιπτώσεων. Η άνοια με σωμάτια του Lewy είναι υπεύθυνη για το 4,6–24,7 των ανοϊκών και σε μερικές μελέτες, κυρίως παθολογοανατομικές, η δεύτερη συχνότερη μορφή άνοιας,^{6,7} ενώ η μετωποκροταφική άνοια είναι υπεύθυνη για το 3–10% των ανοϊκών.⁸ Τέλος, η νόσος Parkinson, η νόσος Huntington, η προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η νόσος Creutzfeldt-Jakob και το AIDS αποτελούν παραδείγματα σπανιότερων μορφών άνοιας, τις οποίες όμως μπορεί να συναντήσει σχετικά συχνά ο κλινικός ιατρός στην καθημερινή του πρακτική. Σε μια ελληνική μελέτη στο Κέντρο Alzheimer της Ψυχογηριατρικής Εταιρείας «ο Νέστωρ» στην Αθήνα, σε 161 ασθενείς με άνοια, το 62,7% έπα-

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση της άνοιας^{4,16}

Καταστάσεις που προσομοιάζουν την άνοια: Σχετιζόμενη με την ηλικία γνωστική έκπτωση, παραλήρημα, κατάθλιψη, σχιζοφρένεια, ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων

Εκφυλιστικές εγκεφαλικές νόσοι: Νόσος Alzheimer, νόσος με σωμάτια Lewy, μετωποκροταφική άνοια, νόσος Parkinson, νόσος Huntington, προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση, πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, σκλήρυνση κατά πλάκας

Νευρολογικές ασθένειες: Εγκεφαλική αγγειακή νόσος, υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, τραυματισμός κεφαλής, πρωτοπαθείς και μεταστατικοί όγκοι του εγκεφάλου

Συστηματικές νόσοι με γνωστικό έλλειμμα: Τοξικά αίτια (μέταλλα, αλκοόλ κ.λπ.), νόσος Whipple, νόσος Addison, νόσος Cushing, νόσος Wilson, υπογλυκαιμία, υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, νόσοι των παραθυρεοειδών αδένων, σοβαρή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Διατροφικές νόσοι: Σύνδρομο Wernicke-Korsakoff, έλλειψη βιταμίνης B12, πελάγρα, νόσος Marchiafava-Bignami.

Λοιμώξεις: Νόσος Creutzfeldt-Jakob, AIDS, σύφιλη, ιογενής εγκεφαλίτιδα, χρόνια βακτηριακή μηνιγγίτιδα, κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα

Συγγενείς καταστάσεις: Σύνδρομο Down

σχε από νόσο Alzheimer, το 19,9% από αγγειακή άνοια, το 8,1% από άνοια με σωμάτια Lewy, το 8,1% από μετωποκροταφική άνοια και το 1,2% από άλλες μορφές άνοιας.⁹

Άνοια σε νεότερους ασθενείς, με άτυπα χαρακτηριστικά και εστιακά νευρολογικά σημεία και συμπτώματα πρέπει να εγείρει υποψία δυνητικά αναστρέψιμης άνοιας.¹⁰ Σε μία μετα-ανάλυση 39 μελετών και 5620 ασθενών με άνοια από το 1987 έως το 2002, ο Clarfield (2003) κατέληξε στο συμπέρασμα πως οι αναστρέψιμες άνοιες είναι σπάνιες. Δυνητικά αναστρέψιμες ήταν μόνο 9% των περιπτώσεων, ενώ μόνο στο 0,6% των περιπτώσεων παρατηρήθηκε μερική (0,29%) ή ολική (0,31%) αναστροφή της άνοιας.¹¹

2. Κλινική εικόνα και διαγνωστικά κριτήρια ανοϊκών συνδρόμων

Το φυσιολογικό γήρας συνοδεύεται από μια προοδευτική δυσκολία στην εκμάθηση νέων πληροφοριών και η μνήμη για μη σημαντικά θέματα μπορεί να εξασθενεί. Ο φυσιολογικός ηλικιωμένος όμως, σε αντίθεση με τον ανοϊκό ασθενή, μπορεί να ανακαλέσει σημαντικά γεγονότα, δεν παρουσιάζει πολλαπλά γνωστικά ελλείμματα και παραμένει λειτουργικός σε σχέση με προηγούμενο

στάδιο λειτουργικότητας. Ο όρος Ήπια Γνωστική Διαταραχή (ΗΓΔ) χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ φυσιολογικού γήρατος και άνοιας, στην οποία τα γνωστικά ελλείμματα δεν είναι αρκετά σοβαρά ώστε να προκαλέσουν έκπτωση στη λειτουργικότητα του ηλικιωμένου.¹²

2.1. Νόσος Alzheimer

Η διάγνωση της άνοιας τύπου Alzheimer γίνεται αποκλείοντας άλλα αίτια άνοιας, όπως φαίνεται και από τα κριτήρια κατά DSM-IV (American Psychiatric Association 1994), τα οποία παρουσιάζονται στον πίνακα 2.¹³

Γνωστικά ελλείμματα, ιδιαίτερα δυσκολία στην εκμάθηση νέων πληροφοριών, μπορεί να παρουσιαστούν έως και 5 χρόνια πριν από τη διάγνωση της νόσου Alzheimer. Επιπρόσθετα, μεταβολές της συμπεριφοράς όπως κοινωνική απόσυρση και καταθλιπτική διάθεση μπορούν να εμφανιστούν πριν από την εμφάνιση της νόσου.¹⁴ Στους περισσότερους ασθενείς με νόσο Alzheimer η εκμάθηση και η πρόσφατη μνήμη πλήττονται πρώτα. Σε ορισμένους, αφασικές διαταραχές και οπτικοχωρικά ελλείμματα είναι τα πρώτα συμπτώματα. Στην ήπια άνοια η σταδιακή έκπτωση της μνήμης μαζί με άλλες διαταραχές των ανώτερων λειτουργιών (μειωμένη συγκέντρωση, κρίση, σχεδιασμός

και οργάνωση) αρχίζουν να επηρεάζουν τις σύνθετες καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου. Μη γνωστικά συμπτώματα, κυρίως κατάθλιψη, μπορεί να αποτελούν το βασικό σύμπτωμα στην έναρξη της άνοιας. Στα αρχικά στάδια της νόσου οι περισσότεροι ασθενείς μπορούν να ζουν μόνοι, χρειάζεται όμως ένα υποστηρικτικό δίκτυο, σε οργανωτικά κυρίως ζητήματα, προκειμένου να μείνουν όσο το δυνατό περισσότερο γίνεται, ανεξάρτητοι.

Στη μέτρια άνοια οι ασθενείς φαίνεται να ζουν στο παρελθόν, λόγω της σοβαρής διαταραχής της πρόσφατης μνήμης. Ο λογικός σχεδιασμός, η κρίση και η οργάνωση πλήττονται σοβαρά. Γλωσσικές δυσκολίες, απραξία και προσωπογνωσία δυσκολεύουν την καθημερινότητα. Σε αυτό το στάδιο η ανοσογνωσία κυριαρχεί, αλλά αποθέματα εναισθησίας συχνά προκαλούν κατατροφικές αντιδράσεις. Τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα (παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις, απάθεια, επιθετικότητα, περιπλάνηση κ.λπ.) γίνονται συχνότερα. Στη μέτρια άνοια ο ασθενής δεν μπορεί να διαχειριστεί τα θέματα της καθημερινότητας. Τα γνωστικά συμπτώματα δημιουργούν κινδύνους στο σπίτι ενώ τα μη γνωστικά επιβαρύνουν ψυχολογικά την οικογένεια.

Στη σοβαρή άνοια όλες οι γνωστικές λειτουργίες είναι σοβαρά διαταραγμένες. Οι ασθενείς είναι απαθείς και μπορεί να παρουσιάζουν στερεότυπη κινητική συμπεριφορά. Αντιμετωπίζουν δυσκολίες με τις βασικές καθημερινές δραστηριότητες, όπως το πλύσιμο, η μετακίνηση και το φαγητό. Η φροντίδα είναι πλέον νοσηλευτική και περιπλέκεται από δυσκολίες στην κατάποση και τη βάρδια και διαταραχές στη συμπεριφορά. Οι ασθενείς τελικά περιορίζονται στο κρεβάτι και έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κατακλίσεων, λοιμώξεων και καρδιαγγειακών συμβάντων που τελικά οδηγούν στον θάνατο.^{15,16}

2.2. Αγγειακή άνοια

Η αγγειακή άνοια είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία άνοιας μετά τη νόσο Alzheimer και είναι υπεύθυνη, ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται στις διάφορες μελέτες, για το 10–50% των ανοιών.¹⁷ Σε μια μελέτη των Lobo et al (2000) στην Ευρώπη, η αγγειακή άνοια ήταν υπεύθυνη

Πίνακας 2. Κριτήρια άνοιας τύπου Alzheimer κατά DSM-IV¹³

- A. Ανάπτυξη πολλαπλών νοητικών ελλειμμάτων που χαρακτηρίζεται από:
- A1. Έκπτωση μνήμης
 - A2. Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:
 - α. Αφασία
 - β. Απραξία
 - γ. Αγνωσία
 - δ. Κατασκευαστική δυσχέρεια
- B. Τα παραπάνω ελλείμματα προκαλούν σημαντική έκπτωση της επαγγελματικής και κοινωνικής λειτουργικότητας και σηματοδοτούν έκπτωση από το προηγούμενο επίπεδο λειτουργικότητας
- Γ. Η πορεία της νόσου χαρακτηρίζεται από σταδιακή έναρξη και προϊούσα γνωστική έκπτωση
- Δ. Τα παραπάνω γνωστικά ελλείμματα δεν οφείλονται σε:
 - α. Άλλες νόσους του ΚΝΣ
 - β. Συστηματικές νόσους
 - γ. Κατάχρηση ουσιών
 - δ. Άλλες ψυχιατρικές νόσους
- E. Τα ελλείμματα δεν συμβαίνουν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια παραληρημάτος

για το 15,8% των ανοιών.¹⁸ Σε περίπτωση που συνυπολογιστούν οι μικτές μορφές άνοιας, η αγγειακή άνοια μπορεί να αποτελεί τη συχνότερη αιτία άνοιας συνολικά.¹⁹ Για να τονιστεί ο σημαντικός ρόλος του αγγειακού παράγοντα στη γνωστική συμπτωματολογία εισήχθη ο όρος Αγγειακή Γνωστική Διαταραχή (Vascular Cognitive Impairment, VCI), ο οποίος αντικαθιστά τον όρο αγγειακή άνοια.²⁰

Η πολλαπλότητα των αγγειακών αιτιών, παραγόντων κινδύνου και κλινικών εικόνων της αγγειακής άνοιας καθιστά δύσκολη τη διάγνωσή της και τη διαφοροποίησή της από τη νόσο Alzheimer.²¹ Επιπλέον, οι δύο αυτές νόσοι συχνά συνυπάρχουν.²² Τα διαγνωστικά κριτήρια της αγγειακής άνοιας σύμφωνα με το DSM-IV παρουσιάζονται στον πίνακα 3.¹³

Υπάρχουν πολλά αίτια αγγειακής γνωστικής διαταραχής. Μεγάλα έμφρακτα εγκεφαλικών αρτηριών, μικροαγγειοπάθεια συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών (π.χ. βασικών γαγγλίων, μετωπιαίας και περικοιλιακής λευκής ουσίας) και ευρείας έκτασης λευκοεγκεφαλοπάθεια της λευκής ουσίας σχετίζονται με αγγειακή άνοια.²³

Η κλινική εικόνα της αγγειακής άνοιας διαφέρει ανάλογα με την εντόπιση και την έκταση της

αγγειακής βλάβης. Εκδηλώνεται με ένα ευρύτατο φάσμα συμπτωμάτων που δεν μπορεί εύκολα να κατηγοριοποιηθεί. Κοινά χαρακτηριστικά των αγγειακών ανοιών αποτελούν συχνά: η οξεία ή υποξεία έναρξη της γνωστικής έκπτωσης, η κατά κύματα επιδείνωσή της και η παρουσία εστιακών νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων στα πρώτα στάδια της νόσου. Η διαταραχή της μνήμης μπορεί αρχικά να είναι ήπια και να επικρατούν διαταραχές των εκτελεστικών λειτουργιών, φλοιώδης συμπτωματολογία (αφασία, απραξία, αγνωσία, οπτικοχωρική και κατασκευαστική δυσκολία) καθώς και νευροψυχιατρική συμπτωματολογία.^{17,23}

2.3. Άνοια με σωμάτια του Lewy

Η άνοια με σωμάτια του Lewy είναι υπεύθυνη για 4,6–24,7% των ανοιών και σε αρκετές μελέτες, κυρίως ιστοπαθολογικές, η δεύτερη συχνότερη μορφή άνοιας.^{7,3} Αν και αρκετοί επιστήμονες πιστεύουν πως η άνοια με σωμάτια Lewy σχετίζεται με τη νόσο Alzheimer ή την άνοια της νόσου Parkinson, φαίνεται να αποτελεί ξεχωριστή κλινική οντότητα.⁶

Η κλινική εικόνα της άνοιας με σωμάτια Lewy χαρακτηρίζεται από πρόδηλη και σοβαρή έκπτωση των εκτελεστικών λειτουργιών και των οπτικοχωρικών κατασκευαστικών δεξιοτήτων. Η έκπτωση της μνήμης στα αρχικά στάδια είναι συνήθως ήπια. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νόσου αποτελούν: (α) οι οπτικές ψευδαισθήσεις, συνήθως καλά σχηματισμένες που δεν προκαλούν μεγάλη αναστάτωση στον ασθενή, (β) ο πρόσφατος (εντός ενός έτους) παρκινσονισμός, συνήθως χωρίς τρόμο και (γ) οι ευρείες μεταβολές στο γνωστικό επίπεδο ακόμα και μέσα στην ίδια ημέρα.^{6,24,25} Τα διαγνωστικά κριτήρια της άνοιας με σωμάτια Lewy παρουσιάζονται στον πίνακα 4.²⁴

2.4. Μετωποκροταφική άνοια

Η μετωποκροταφική άνοια είναι υπεύθυνη για το 3–10% των ανοιών.²⁶ Η έναρξη της νόσου γίνεται συνήθως μεταξύ των 45 και 65 ετών και για τον λόγο αυτό η μετωποκροταφική άνοια είναι υπεύθυνη για το 20% των ανοιών με πρώιμη έναρξη.²⁷ Οι μετωποκροταφικές άνοιες έχουν ένα ισχυρό γενετικό υπόστρωμα, η πλειοψηφία όμως

Πίνακας 3. Κριτήρια αγγειακής άνοιας κατά DSM-IV¹³

-
- A. Ανάπτυξη πολλαπλών νοητικών ελλειμμάτων που χαρακτηρίζεται από
- A1. Έκπτωση μνήμης
 - A2. Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:
 - α. Αφασία
 - β. Απραξία
 - γ. Αγνωσία
 - δ. Κατασκευαστική δυσχέρεια
- B. Τα παραπάνω ελλείμματα προκαλούν σημαντική έκπτωση της επαγγελματικής και κοινωνικής λειτουργικότητας και σηματοδοτούν έκπτωση από το προηγούμενο επίπεδο λειτουργικότητας
- Γ. Εστιακά νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ή εργαστηριακά ευρήματα που υποδηλώνουν αγγειακή εγκεφαλική νόσο, τα οποία εκτιμάται ότι σχετίζονται αιτιολογικά με τη διαταραχή
- Δ. Τα παραπάνω γνωστικά ελλείμματα δεν οφείλονται σε:
 - α. Άλλες νόσους του ΚΝΣ
 - β. Συστηματικές νόσους
 - γ. Κατάχρηση ουσιών
 - δ. Άλλες ψυχιατρικές νόσους
- E. Τα ελλείμματα δεν συμβαίνουν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια παραληρήματος
-

Πίνακας 4. Κριτήρια άνοιας με σωματία Lewy κατά Mckeith et al (2004)²⁴

- A. Προϊούσα γνωστική διαταραχή που προκαλεί σημαντική έκπτωση της κοινωνικής ή επαγγελματικής λειτουργικότητας και αντιπροσωπεύει σημαντική πτώση από προηγούμενο επίπεδο λειτουργικότητας
- B. Τουλάχιστον δύο από:
- α. Παρκινσονισμός
 - β. Οπτικές ψευδαισθήσεις
 - γ. Διακύμανση στις γνωστικές λειτουργίες με ευρείες μεταβολές στο επίπεδο προσοχής και εγρήγορης
- Γ. Ενισχυτικά στοιχεία της διάγνωσης: Επαναλαμβανόμενες πτώσεις, συγκοπτικά επεισόδια, παροδικές απώλειες συνείδησης, ευαισθησία στα νευροληπτικά, συστηματοποιημένες παραληρητικές ιδέες, άλλες ψευδαισθήσεις
- Δ. Η διάγνωση είναι λιγότερο πιθανή όταν υπάρχει
- α. Αγγειακή εγκεφαλική νόσος ή
 - β. Άλλη σωματική ή εγκεφαλική διαταραχή που μπορεί να εξηγήσει την κλινική εικόνα

των περιστατικών δεν κληρονομούνται με τρόπο αυτοσωμικό.²⁸

Παρά τη σύγχυση που επικρατεί στη βιβλιογραφία, κυρίως λόγω των διαφορετικών κλινικών καταστάσεων που προκαλούνται ανάλογα με την εστία της βλάβης, αναγνωρίζονται σήμερα τρεις κύριοι υπότυποι μετωπιαίων συνδρόμων: η μετωποκροταφική άνοια (ή μετωπιαία μορφή ή συμπεριφορική μορφή), η σημασιολογική άνοια και η προοδευτική μη Ρέουσα Αφασία.⁸

Η κλινική εικόνα της μετωποκροταφικής άνοιας, του συνηθέστερου υπότυπου μετωπιαίου συνδρόμου, χαρακτηρίζεται από σοβαρή αλλαγή του χαρακτήρα και της κοινωνικής συμπεριφοράς με σχετική διατήρηση της μνήμης και άλλων σύνθετων ανώτερων λειτουργιών. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν άμβλυση του συναισθήματος, άρση αναστολών, απάθεια, στερεότυπες συμπεριφορές, διαταραχές της κρίσης, αλλαγές στις συνήθειες του φαγητού και τον λόγο.²⁷ Τα διαγνωστικά κριτήρια της μετωποκροταφικής άνοιας σύμφωνα με τους Neary et al (1998) παρουσιάζονται στον πίνακα 5.²⁹

Πίνακας 5. Κριτήρια μετωποκροταφικής άνοιας κατά Neary et al (1998)²⁹

- A. Απαραίτητα στοιχεία
1. Ύπουλη έναρξη και προοδευτική εξέλιξη
 2. Πρώμη έκπτωση στις κοινωνικές, διαπροσωπικές συμπεριφορές
 3. Πρώμη έκπτωση του ελέγχου της προσωπικής συμπεριφοράς
 4. Πρώμη άμβλυση συναισθήματος
 5. Πρώμη απώλεια της ενόρασης
- B. Υποστηρικτικά στοιχεία της διάγνωσης
1. Πρόβλημα συμπεριφοράς (παραμέληση προσωπικής υγιεινής, νοητική ακαμψία, διάσπαση προσοχής και έλλειψη υπομονής, στοματική υπερασχόληση και διατροφικές αλλαγές, στερεότυπη, επίμονη και χρηστική συμπεριφορά)
 2. Διαταραχές λόγου και γλώσσας (προοδευτική μείωση του λόγου, στερεότυπος λόγος, ηχολαλία, εμμονή και βωβότητα)
 3. Φυσικά συμπτώματα (αρχέγονα αντανάκλαστικά, ακράτεια ούρων, ακινησία, δυσκαμψία, τρόμος, χαμηλή και ευμετάβλητη αρτηριακή πίεση)
 4. Διερεύνηση: χαμηλές βαθμολογήσεις στις δοκιμασίες του μετωπιαίου λοβού, φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, μετωπιαία ή πρόσθια κροταφική ατροφία στις απεικονιστικές μεθόδους
- Γ. Υποστηρικτικά στοιχεία
1. Έναρξη προ των 65 ετών
 2. Οικογενειακό ιστορικό παρόμοιας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού
 3. Προμηκική παράλυση, μυϊκή παράλυση, δεσμιδώσις
- Δ. Διαγνωστικά κριτήρια αποκλεισμού
- Απότομη έναρξη, τραυματισμός κεφαλής σχετιζόμενος με την έναρξη, πρώιμη, σοβαρή αμνησία, χωρικός αποπροσανατολισμός, μυοκλονίες, φλοιωνταιία αδυναμία, παρεγκεφαλιδική αταξία, χορειοαθέτως

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με άνοια παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα κλινικής συμπτωματολογίας. Η κλινική εικόνα διαφέρει ως προς την εμφάνιση, την εξέλιξη και τη σοβαρότητα των διαφόρων γνωστικών ελλειμμάτων, των εστιακών νευρολογικών σημείων και των προβλημάτων συμπεριφοράς. Οι διαφορές αυτές στη συμπτωματολογία των ανοϊκών συνδρόμων ενδεχομένως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην Ποιότητα Ζωής των ασθενών με άνοια και στην Επιβάρυνση των φροντιστών τους.⁹

Βιβλιογραφία

1. Breitner JCS. Dementia – Epidemiological Considerations, Nomenclature and a Tacit Consensus Definition. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006, 19:129–136
2. Grabowski TJ, Damasio AR. Definition, clinical features and neuroanatomical basis of dementia. In: Esiri MM, Lee VMV, Trojanowski JQ (eds) *The neuropathology of dementia*. 2nd ed. Cambridge University Press, 2004:1–10
3. Ballard C, Bannister C. Criteria for the diagnosis of dementia. In: Burns A, O'Brien J, Ames D (eds) *Dementia*. Hobber Arnold, 2005:24–37
4. Connor DW. Epidemiology. In: Burns A, O'Brien J, Ames D (eds) *Dementia*. Hobber Arnold, 2005:16–23
5. Sadik K, Wilcock G. The Increasing burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003, 17:S75–S79

6. Neef D, Walling AD. Dementia with Lewy Bodies: An emerging disease. *Am Fam Physician* 2006, 73:1223–1230
7. Stevens T, Livingston G, Kitchen G et al. Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry* 2002, 180:270–276
8. Wedew ND, Aziz R, Wilkins K et al. Frontotemporal dementias: A review. *Ann Gen Psychiatry*, 2007, 6:15
9. Mougias AA, Politis A, Lyketsos CG et al. Quality of life in dementia patients in Athens, Greece: predictive factors and the role of caregiver-related factors. *Int Psychogeriatr* 2011, 23:395–403
10. Mahler ME, Cummings JL, Benson DF. Treatable dementias. *West J Med* 1987, 146:705–712
11. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003, 163: 2219–2229
12. Petersen RC, Doody R, Kurz A et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001, 58:1985–1992
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. (DSM-IV), Washington DC: American Psychiatric Association, 1994:123–163
14. Emery VO. Alzheimer disease: are we intervening too late? *Pro J Neural Transm* 2011, 118:1361–1378
15. Förstl H. What is Alzheimer's disease? In: Burns A, O'Brien J, Ames D (eds) *Dementia*. Hobber Arnold, 2005:359–368
16. Μούγιας Α. (2003). Πρώιμη διάγνωση της νόσου Alzheimer και συναφών ανοϊών. Στο: Μούγιας Α (Σύντ.) *Οδηγός για τη νόσο Alzheimer και τις άλλες μορφές άνοιας*. Mendor εκδόσεις, 2003:67–100
17. Erkinjuntti T. Vascular cognitive impairment. In: Burns A, O'Brien J, Ames D (eds) *Dementia*. Hobber Arnold, 2005: 529–545
18. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000, 54:S4–S9
19. Rockwood K, Wenzel C, Hachinski Vet al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000, 54:447–451
20. O'Brien JT. Vascular cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006, 14:724–733
21. Bäckman L, Small BJ. Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease and vascular dementia: patterns of findings from the Kungsholmen Project. *Physiol Behav* 2007, 92:80–86
22. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer Disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999, 13:S115–S123
23. Román GC, Erkinjuntti T, Pantoni L et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002, 1:426–436
24. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004, 3:19–28
25. McShane. Dementia in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies (DLB). In: Jacoby R, Oppenheimer C (eds) *Psychiatry in the elderly*. Oxford University Press, 2002, 544–552
26. Kertesz A. Frontotemporal dementia: one disease, or many? Probably one, possibly two. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005, 19: 19–24
27. Snowden JS, Bathgate D, Varma B. Distinct behavioral profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 70:323–332
28. Knibb JA, Kipps CM, Hodges JR. Frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2006, 19:565–571
29. Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998, 51:1546–1554

Η συμβολή των βιολογικών δεικτών και των διαγνωστικών κριτηρίων στη διάγνωση της νόσου Alzheimer

Μ. Σιαπέρα,¹ Μ. Τσολάκη²

¹Τμήμα Φαρμακολογίας, ²Γ' Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου», Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η σποραδική νόσος Alzheimer (NA) είναι πολυπαραγοντική και ετερογενής νόσος. Μέχρι σήμερα η διάγνωση είναι κυρίως κλινική. Τα κυριότερα καθιερωμένα κλινικά κριτήρια είναι τα κριτήρια NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) ενώ πρόσφατα προτάθηκαν τα νεότερα κριτήρια από την ομάδα εργασίας του National Institute on Aging και της Alzheimer's Association. Η NA μπορεί να προκληθεί από διαφορετικούς μηχανισμούς που όλοι φαίνεται τελικά να καταλήγουν στις ίδιες κοινές χαρακτηριστικές βλάβες της ασθένειας, τις νευροϊνδιακές αλλοιώσεις και στις β-αμυλοειδικές πλάκες. Επομένως, η αναγνώριση διαφορετικών υποομάδων της νόσου, οι οποίες μπορεί να αντιπροσωπεύουν διαφορετικούς αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς, θα μπορούσε να βελτιώσει την ακρίβεια της διάγνωσης, να βοηθήσει στην ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών φαρμακολογικών παρεμβάσεων, εξειδικευμένων για την κάθε υποομάδα. Αυτούς τους σκοπούς μπορεί να εξυπηρετήσει η εύρεση και ταυτοποίηση βιολογικών δεικτών.

Λέξεις ευρετηρίου Άνοια, Alzheimer, βιολογικοί δείκτες, διαγνωστικά κριτήρια.

Αλληλογραφία: Μ. Τσολάκη, Δεσπεραί 3, 546 21 Θεσσαλονίκη
e-mail: tsolakim1@ath.forthnet.gr

The role of biological markers and diagnostic criteria in the diagnosis of Alzheimer's disease

M. Siapera,¹ M. Tsolaki²

¹Department of Pharmacology, ²3rd Neurology Department, "G. Papanicolaou" General Hospital, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT Sporadic Alzheimer's disease (AD) is multifactorial and heterogeneous. Diagnosing AD and distinguishing it from other dementias depend primarily on clinical evaluation. The main established clinical criteria are the NINCDS-ADRDA criteria (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). However, the Working Group of National Institute on Aging and the Alzheimer's Association have recently proposed new criteria. AD can be caused by a number of different disease mechanisms that apparently lead to the same two common disease characteristic lesions, neurofibrillary degeneration and b-amyloidosis. Therefore, identification of different AD subgroups which might represent different etiopathogenic mechanisms will not only improve the accuracy of the diagnosis but also help develop and measure the efficacy of different therapeutic drugs towards these disease subgroups. These purposes can be served by biomarkers of AD.

Key words Dementia, Alzheimer, biomarkers, diagnostic criteria.

Corresponding author: M. Tsolaki, 3 Desperai street, GR-546 21 Thessaloniki, Greece
e-mail: tsolakim1@ath.forthnet.gr

1. Εισαγωγή

Σύμφωνα με μελέτη ομοφωνίας ειδικών που συστάθηκε από τη Διεθνή Εταιρεία Νόσου Alzheimer, ο αριθμός των ασθενών με άνοια για το 2005 υπολογίστηκε στα 24,3 εκατομμύρια, με 4,6 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις κάθε έτος – μια καινούργια περίπτωση κάθε 7 sec. Υπολογίστηκε επίσης πως ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από άνοια θα διπλασιάζεται κάθε 20 έτη, αγγίζοντας τα 81,1 εκατομμύρια έως το 2040. Οι περισσότεροι ασθενείς με άνοια ζουν στις αναπτυσσόμενες χώρες (60% το 2001, με προοπτική να φτάσουν το 71% έως το 2040).¹

Τα εντυπωσιακά αυτά μεγέθη όμως φαίνεται να είναι ακόμα μεγαλύτερα σύμφωνα με μελέτη ομάδας ειδικών που επίσης συστάθηκε από τη Διεθνή Εταιρεία Νόσου Alzheimer, η οποία ανέλυσε, συστηματικά, νέα στοιχεία από όλο τον κόσμο και τα παρουσίασε το 2009.² Αυτή η νέα εκτίμηση δείχνει 10% μεγαλύτερα μεγέθη σε σχέση με την προηγούμενη, υπολογίστηκε δε ότι ο αριθμός των ασθενών με άνοια θα έφτανε τα 35,6 εκατομμύρια έως το 2010. Αυτός ο αριθμός αναμένεται ότι θα διπλασιάζεται περίπου κάθε 20 έτη, φτάνοντας τα 65,7 εκατομμύρια το 2030 και τα 115,4 εκατομμύρια έως το 2050. Ένα μεγάλο ποσοστό της προβλεπόμενης αύξησης αποδίδεται στην αύξηση των περιστατικών με άνοια στις χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος, κατ' αναλογία της γήρανσης του πληθυσμού, αντίστοιχα· έως το 2020 οι ηλικιωμένοι στις χώρες αυτές θα αυξηθούν κατά 200%, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες κατά 68%.² Η Νόσος Alzheimer (NA) φαίνεται να αποτελεί τη συχνότερη μορφή άνοιας (50–75%) με δεύτερη την Αγγειακή Άνοια (20–30%), ακολουθεί η Μετωπιοκροταφική Άνοια (5–10%) και η Άνοια τύπου Lewy Body (<5%).²

Σύμφωνα με την έκθεση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για το 2003 σχετικά με το μέγεθος της επιβάρυνσης των ασθενειών διεθνώς, λόγω άνοιας προστίθενται 11,2% έτη αναπηρίας στη ζωή ατόμων από 60 ετών και άνω. Ένα μέγεθος που είναι μεγαλύτερο από αυτό της τάξης των εγκεφαλικών επεισοδίων (9,5%), των μυοσκελετικών διαταραχών (8,9%), των καρδιαγγειακών νοσημάτων (5%) και όλων των μορφών καρκίνου (2,4%).³

Η Ομάδα για την Άνοια-Ευρωπαϊκή Συνεργασία (EuroCoDe) υπολόγισε τον επιπολασμό της άνοιας –σταθμισμένο ως προς την ηλικία και το φύλο– σε 7,1% και ότι στην Ευρωπαϊκή Ένωση οι ασθενείς με άνοια ανέρχονται συνολικά σε 7,3 εκατομμύρια.²

Σύμφωνα με την ετήσια αναφορά της Διεθνούς Εταιρείας Νόσου Alzheimer, του 2010, που είχε ως θέμα τις παγκόσμιες οικονομικές επιπτώσεις της άνοιας, το συνολικό κόστος σε όλο τον κόσμο υπολογίζεται σε 604 δις \$ για το 2010. Το 70% του κόστους αυτού αφορά στη Δυτική Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική. Το προαναφερθέν συνολικό κόστος της άνοιας αντιπροσωπεύει το 1% του παγκόσμιου ΑΕΠ, κυμαινόμενο από 0,24% στις χαμηλού εισοδήματος χώρες έως το 1,24% στις υψηλού εισοδήματος χώρες. Χαρακτηριστικά λέγεται ότι αν η άνοια ήταν χώρα, θα ήταν η 18η οικονομική δύναμη στην παγκόσμια κατάταξη, μεταξύ Τουρκίας και Ινδονησίας.⁴

Η οικονομική επίπτωση της άνοιας στην ευρωπαϊκή ένωση των 27 κρατών για το 2008 υπολογίστηκε σε 160 δις ευρώ, 22.000 ευρώ ανά ασθενή με άνοια, ανά έτος. Το 56% του κόστους αυτού αφορούσε σε έμμεσο κόστος. Για ολόκληρη την Ευρώπη το αντίστοιχο κόστος υπολογίστηκε σε 177 δις ευρώ.⁵

Στην Ελλάδα, σε μια έρευνα του 2005, το μηνιαίο κόστος για έναν ασθενή με NA στο στάδιο της αυτονομίας υπολογίστηκε σε 341 ευρώ, στο στάδιο της εξάρτησης στο σπίτι σε 957 ευρώ, με ενδεχόμενο επιπλέον εφάπαξ έξοδο 233 ευρώ για αγορές π.χ. ειδικού στρώματος, καρέκλας κ.λπ. και στο στάδιο εξάρτησης σε ίδρυμα σε 1267 ευρώ.⁶

Οι περιθάλποντες αποτελούν τον κύριο συντελεστή της φροντίδας των ασθενών με άνοια, βιώνοντας σημαντικό ψυχολογικό και οικονομικό φορτίο.⁷⁻⁸ Η περίθαλψη ασθενών με άνοια είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και πολλοί περιθάλποντες υποχρεώνονται να σταματήσουν την εργασία τους.⁹

2. Η σημασία της έγκαιρης και πρώιμης διάγνωσης

Υπό το φως αυτών των στοιχείων που αναδεικνύουν τις κοινωνικο-οικονομικές διαστάσεις του ζητήματος, στην ετήσια αναφορά της Διεθνούς Εταιρείας Νόσου Alzheimer για το 2011 τίθεται το ζήτημα της πρώιμης διάγνωσης και παρέμβασης.

Τα δεδομένα δείχνουν ότι η άνοια υποδιαγιγνώσκεται· ίσως και 28 από τα 36 εκατομμύρια πάσχοντων σε παγκόσμιο επίπεδο δεν έχουν λάβει ακόμα τη διάγνωση και στερούνται έτσι της όποιας ειδικευμένης φροντίδας.

Η έγκαιρη διάγνωση της άνοιας παρέχει πρόσβαση στη βασισμένη σε δεδομένα διεπιστημονική αντιμετώπιση, φροντίδα και υποστήριξη. Ο αντίκτυπος της διάγνωσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τρόπο που γίνεται και σε τι πλαίσιο τίθεται. Τα στοιχεία δείχνουν ότι αν οι πάσχοντες και η οικογένειά τους είναι καλά προετοιμασμένοι και υποστηρίζονται κατάλληλα, τότε τα αρχικά αισθήματα του σοκαρίσματος, της θλίψης και του θυμού ισορροπούν με μια αίσθηση ασφάλειας και δύναμης.¹⁰

Τελικά, η άνοια διαγιγνώσκεται σε πιο προχωρημένα στάδια σε παγκόσμιο επίπεδο. Η πρώιμη διάγνωση, ωστόσο, επιτρέπει στα άτομα με άνοια να προγραμματίσουν το μέλλον τους καθώς έχουν ακόμα τη δυνατότητα και την ικανότητα να πάρουν σημαντικές αποφάσεις για τη μελλοντική τους φροντίδα. Επιπρόσθετα, μπορούν οι ίδιοι και οι οικογένειές τους να λάβουν εγκαίρως πρακτικές πληροφορίες, συμβουλές και υποστήριξη.

Με τον όρο πρώιμη διάγνωση εννοούμε το στάδιο εκείνο κατά το οποίο το άτομο πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια για την άνοια –δηλαδή σημαντική έκπτωση των νοητικών λειτουργιών που προκαλεί προβλήματα στις καθημερινές δραστηριότητες– για πρώτη φορά.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που γίνονται σε πρώιμο στάδιο μπορούν να βελτιώσουν τις νοητικές λειτουργίες, να αντιμετωπίσουν την ενδεχόμενη κατάθλιψη, να αποφορτίσουν τον περιθάλποντα βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής του, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και του ασθενούς και να καθυστερήσουν την ιδρυματοποίησή του.¹⁰ Φαίνεται ότι τελικά πολλά άτομα με ήπια άνοια θα επιθυμούσαν να γνωρίζουν τη διάγνωσή τους, παρόλο που οι συγγενείς τους προτιμούν να μην τους την ανακοινώσουν,¹¹ αν και ένα μεγάλο ποσοστό των περιθαλπόντων – 44% σύμφωνα με άλλη έρευνα– θα επιθυμούσε να ανακοινωθεί η διάγνωση στον συγγενή τους όταν αυτός είναι στο στάδιο της ήπιας άνοιας, ενώ σε μέτρια προς σοβαρή άνοια δεν το θεωρούν σκόπιμο.¹²

3. Διαγνωστικά κριτήρια

Η διάγνωση της ΝΑ βασίζεται σε κλινικά διαγνωστικά κριτήρια.

Τα επικρατέστερα διαγνωστικά κριτήρια είναι τα κριτήρια NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) και αποτελούν κριτήρια για τη διάγνωση πιθανής, δυνατής και βέβαιης ΝΑ.¹³

3.1. Κριτήρια για την κλινική διάγνωση της πιθανής ΝΑ

Τα κριτήρια για την κλινική διάγνωση της πιθανής ΝΑ περιλαμβάνουν:

- Παρουσία ανοϊκής συνδρομής μέσω κλινικής εξέτασης, επιβεβαιωμένης μέσω του Mini-Mental Test ή της Blessed Dementia Scale ή κάποιας παρόμοιας δοκιμασίας και τεκμηριωμένης μέσω και άλλων νευροψυχολογικών εξετάσεων
 - Παρουσία ελλειμμάτων σε δύο ή περισσότερους τομείς της νοητικής λειτουργίας
 - Προοδευτική επιδείνωση της μνήμης και άλλων νοητικών λειτουργιών
 - Απουσία διαταραχής της συνείδησης
 - Έναρξη συμπτωμάτων μεταξύ των ηλικιών 40 και 90, περισσότερο συχνά μετά την ηλικία των 65
 - Απουσία συστηματικών νοσημάτων ή άλλων εγκεφαλικών παθήσεων, οι οποίες θα μπορούσαν να συνιστούν το αιτιολογικό υπόβαθρο των προοδευτικών ελλειμμάτων στη μνήμη και τη νοητική λειτουργία.
- Η διάγνωση της πιθανής ΝΑ υποστηρίζεται από τα ακόλουθα:
- Προοδευτική επιδείνωση συγκεκριμένων νοητικών λειτουργιών όπως λεκτικής ικανότητας (αφασία), κινητικών δεξιοτήτων (απραξία) και αντίληψης (αγνωσία)
 - Δυσλειτουργίες στις δραστηριότητες καθημερινής διαβίωσης και αλλαγμένες πτυχές της συμπεριφοράς
 - Οικογενειακό ιστορικό παρόμοιων διαταραχών, κυρίως εάν είναι επιβεβαιωμένο παθολογοανατομικά

- Εργαστηριακά αποτελέσματα:
 - Φυσιολογική οσφυονωτιαία παρακέντηση όπως αξιολογείται μέσω πρότυπων τεχνικών
 - Φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ή μη ειδικές μεταβολές αυτού, όπως αυξημένη δραστηριότητα βραδέων κυμάτων
 - Ένδειξη εγκεφαλικής ατροφίας στην αξονική τομογραφία με εξελισσόμενη πορεία, τεκμηριωμένη μέσω διαδοχικής παρατήρησης.

Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά συμβατά με τη διάγνωση πιθανής ΝΑ, αφού αποκλειστούν άλλα αίτια ανοϊκής συνδρομής άλλων πλην της ΝΑ, περιλαμβάνουν:

- Περίοδοι σταθερότητας (plateau) κατά την πορεία της εξέλιξης της νόσου
- Σχετιζόμενα με κατάθλιψη συμπτώματα, αϋπνία, ακράτεια, παραλήρημα, παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις, καταστροφικά προφορικά, συναισθηματικά ή σωματικά ξεσπάσματα, σεξουαλικές διαταραχές και απώλεια βάρους
- Άλλες νευρολογικές ανωμαλίες σε κάποιους ασθενείς, κυρίως σε σοβαρού σταδίου νόσο, περιλαμβανομένων κινητικών σημείων όπως αυξημένος μυϊκός τόνος, μυόκλονος ή διαταραχή βάδισης
- Επιληπτικές κρίσεις σε προχωρημένη νόσο
- Φυσιολογική CT για την ηλικία.

Τα χαρακτηριστικά τα οποία καθιστούν τη διάγνωση της πιθανής ΝΑ αβέβαιη ή απίθανη περιλαμβάνουν:¹³

- Αιφνίδια, αποπληκτική έναρξη
- Εστιακά νευρολογικά ευρήματα όπως ημιπάρεση, απώλεια αισθητικότητας, ελλείμματα οπτικού πεδίου και εμφάνιση έλλειψης συντονισμού πρώιμα κατά την πορεία της νόσου
- Επιληπτικές κρίσεις ή διαταραχές βάδισης κατά την έναρξη ή πρώιμα στην πορεία της νόσου.

3.2. Κριτήρια για την κλινική διάγνωση της δυνατής ΝΑ

Η κλινική διάγνωση της δυνατής ΝΑ:¹³

- Δύναται να λάβει χώρα στη βάση ανοϊκού συνδρόμου, απουσία άλλων νευρολογικών, ψυχιατρικών ή συστηματικών διαταραχών ικανών να προκαλέσουν άνοια και παρουσία διακυμάνσε-

ων στην έναρξη, στην παρουσία ή στην κλινική έκβαση

- Δύναται να λάβει χώρα παρουσία κάποιος δευτεροπαθούς συστηματικής ή εγκεφαλικής διαταραχής που είναι ικανή να προκαλέσει άνοια, η οποία όμως δεν συνιστά την αιτία της άνοιας
- Θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις ερευνητικές μελέτες όταν ταυτοποιείται ένα μεμονωμένο, σταδιακά εξελισσόμενο σοβαρό νοητικό έλλειμμα, απουσία άλλης αναγνωρίσιμης αιτίας.

3.3. Κριτήρια για τη διάγνωση σαφούς, βέβαιης ΝΑ

Τα κριτήρια για τη διάγνωση σαφούς, βέβαιης ΝΑ είναι: Τα κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση της πιθανής ΝΑ και ιστοπαθολογικά τεκμήρια ληφθέντα από βιοψία ή αυτοψία.¹³

Από το 1984 που διατυπώθηκαν τα κριτήρια NINCDS-ADRDA είχαν μια επιτυχημένη πορεία με ευαισθησία 81% και ειδικότητα 70% όπως επιβεβαιώθηκε και από παθολογοανατομικές μελέτες.¹⁴ Το 2011 όμως, το National Institute on Aging και η Alzheimer's Association όρισαν μια ομάδα εργασίας ώστε να αναθεωρήσει τα κριτήρια αυτά και να εντάξει όσο το δυνατόν τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα.¹⁵ Ορίστηκαν έτσι: (i) κριτήρια για ανοϊκή συνδρομή οποιασδήποτε αιτιολογίας, (ii) κριτήρια για πιθανή ΝΑ και (iii) κριτήρια για δυνατή ΝΑ. Τα κριτήρια αυτά έχουν σκοπό να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ευρέως στην κλινική πράξη καθώς δεν προαπαιτούν εξειδικευμένες εξετάσεις. Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια NINCDS-ADRDA για πιθανή ΝΑ, πληρούν και τα νεότερα κριτήρια.

3.4. Νεότερα κριτήρια για τη διάγνωση ανοϊκής συνδρομής οποιασδήποτε αιτιολογίας

Καθώς υπάρχουν πολλές αιτίες άνοιας, θεσπίστηκαν πρώτα τα νεότερα κριτήρια για τη διάγνωση ανοϊκής συνδρομής οποιασδήποτε αιτιολογίας της ομάδας National Institute on Aging/Alzheimer's Association και είναι τα εξής:¹⁵

Η ανοϊκή συνδρομή διαγιγνώσκεται όταν υπάρχουν νοητικά ή συμπεριφορικά (νευροψυχιατρικά) συμπτώματα τα οποία:

1. Επηρεάζουν την ικανότητα των ατόμων να λειτουργήσουν στη δουλειά ή στις συνήθεις δραστηριότητες.

2. Αντιπροσωπεύουν μια έκπτωση από προηγούμενα επίπεδα λειτουργικότητας και εκτέλεσης δραστηριοτήτων.
3. Δεν εξηγούνται από οξύ οργανικό ψυχοσύνδρομο (οξύ παραλήρημα) ή μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές.
4. Η νοητική έκπτωση ανιχνεύτηκε και διαγνώστηκε μέσω συνδυασμού: (α) λήψης ιστορικού από τον ασθενή και από κάποιον ενημερωμένο περιθάλποντα και (β) μια αντικειμενική εκτίμηση των νοητικών λειτουργιών, είτε από μια απλή, σύντομη και πιο «φιλική» προς τον ασθενή εξέταση των νοητικών λειτουργιών του, είτε από πλήρη νευροψυχολογικό έλεγχο. Νευροψυχολογικός έλεγχος θα πρέπει να εκτελείται όταν το ιστορικό και η απλή και σύντομη νοητική εξέταση δεν προσφέρουν ασφαλή διάγνωση.
5. Η νοητική έκπτωση ή τα συμπεριφορικά συμπτώματα αφορούν το λιγότερο σε δύο από τα παρακάτω πεδία:
 - α. Έκπτωση της ικανότητας απόκτησης και εγχάραξης νέων πληροφοριών – στα συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται: επανάληψη των ίδιων ερωτήσεων ή συζητήσεων, εσφαλμένη τοποθέτηση προσωπικών αντικειμένων, αμνησία γεγονότων ή ραντεβού, απώλεια προσανατολισμού σε γνωστή διαδρομή.
 - β. Διαταραγμένη ικανότητα συλλογισμού και χειρισμού σύνθετων καθηκόντων, φτωχή κρίση – στα συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται: φτωχή κατανόηση κινδύνου, αδυναμία να χειριστεί οικονομικά ζητήματα, φτωχή ικανότητα λήψης αποφάσεων, αδυναμία σχεδιασμού σύνθετων ή διαδοχικών δραστηριοτήτων.
 - γ. Διαταραγμένες οπτικοχωρικές ικανότητες – στα συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται: αδυναμία αναγνώρισης προσώπων ή κοινών αντικειμένων ή εύρεσης αντικειμένων σε κοινή θέα παρά την άρτια οπτική οξύτητα, αδυναμία χειρισμού απλών εργαλείων ή τοποθέτησης των ρούχων ορθά.
 - δ. Διαταραγμένη γλωσσική λειτουργία (ομιλία, ανάγνωση, γραφή) – στα συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται: δυσκολία στο να σκεφτεί συνηθισμένες λέξεις καθώς μιλάει ή διστακτι-

κότητα· λάθη στην ομιλία, στην ορθογραφία και στη γραφή.

- ε. Αλλαγή στην προσωπικότητα, στη συμπεριφορά, στους κοινωνικούς τρόπους – στα συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται: ασυνήθιστη διακύμανση της διάθεσης όπως ευερεθιστότητα, διαταραχές στη βούληση, απάθεια, απώλεια κινήτρων, κοινωνική απόσυρση, μειωμένο ενδιαφέρον για προηγούμενες δραστηριότητες, απώλεια ενσυναίσθησης, καταναγκαστικές ή ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές, κοινωνικά μη αποδεκτές συμπεριφορές.

Η διαφορική διάγνωση από Ήπια Νοητική Διαταραχή έγκειται στον βαθμό που επηρεάζεται η καθημερινή λειτουργικότητα. Η κλινική κρίση του εξειδικευμένου ιατρού που θα αποφανθεί για τη διάγνωση θα στηριχτεί στις εξατομικευμένες για κάθε ασθενή πληροφορίες που θα ληφθούν από τον ίδιο τον ασθενή, αλλά και από ένα πρόσωπο του περιβάλλοντός του που τον γνωρίζει καλά.

3.5. Τα νεότερα κριτήρια πιθανής ΝΑ

Τα νεότερα κριτήρια πιθανής ΝΑ της ομάδας National Institute on Aging/Alzheimer's Association είναι τα ακόλουθα:¹⁵

- i. Πληρούνται τα κριτήρια για ανοϊκή συνδρομή (όπως περιγράφονται από τα κριτήρια για ανοϊκή συνδρομή οποιασδήποτε αιτιολογίας) και επιπρόσθετα έχουν τα εξής χαρακτηριστικά:
 - α. Ύπουλη έναρξη. Τα συμπτώματα ξεκίνησαν σταδιακά σε διάστημα μηνών ή χρόνων και όχι ξαφνικά σε ώρες ή μέρες.
 - β. Σαφές ιστορικό επιδείνωσης νοητικών λειτουργιών από αναφορές ή παρατήρηση.
 - γ. Τα αρχικά και πιο προεξάρχοντα νοητικά ελλείμματα είναι έκδηλα στο ιστορικό ή κατά την εξέταση και εμπίπτουν σε μια από τις παρακάτω κατηγορίες:
 - Κλινική εικόνα αμνησικού τύπου: αποτελεί την πιο συνήθη παρουσίαση της ΝΑ. Τα ελλείμματα θα πρέπει να περιλαμβάνουν δυσλειτουργία στη μάθηση και ανάκληση πρόσφατα αποκτηθέντων πληροφοριών. Θα πρέπει να υπάρχει έκδηλη δυσλειτουργία σε ακόμα ένα νοητικό πεδίο

- Κλινική εικόνα μη αμνησικού τύπου:
 - *Γλωσσικό πεδίο*: το πιο προφανές έλλειμμα είναι στην εύρεση των κατάλληλων λέξεων, αλλά θα πρέπει να συνυπάρχουν ελλείμματα και σε άλλα νοητικά πεδία
 - *Οπτικοχωρικό πεδίο*: το πιο έκδηλο έλλειμμα είναι στην αντίληψη του χώρου, περιλαμβάνει αγνωσία αντικειμένων, εσφαλμένη αναγνώριση προσώπων, αδυναμία απαρτίωσης των μερών μιας οπτικής εικόνας σε ολοκληρωμένο σύνολο και αλεξία. Θα πρέπει να συνυπάρχουν ελλείμματα και σε άλλα νοητικά πεδία
 - *Εκτελεστική λειτουργία*: Τα πιο έκδηλα ελλείμματα είναι η εσφαλμένη λογική, κρίση ή/και επίλυση προβλημάτων. Θα πρέπει να συνυπάρχουν ελλείμματα και σε άλλα νοητικά πεδία.
- δ. Η διάγνωση της πιθανής ΝΑ δεν θα πρέπει να τίθεται όταν υπάρχουν στοιχεία:
 - Ουσιαστικής συνυπάρχουσας αγγειακής εγκεφαλικής νόσου όπως ορίζεται από το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται χρονικά με την έναρξη ή την επιδείνωση της νοητικής δυσλειτουργίας, ή την παρουσία πολλαπλών ή εκτεταμένων εμφράκτων ή σοβαρή λευκοεγκεφαλοπάθεια
 - Πυρηνικά στοιχεία της άνοιας τύπου Lewy bodies, εκτός βέβαια αυτών της ανοϊκής συνδρομής
 - Έκδηλα χαρακτηριστικά συμπεριφορικού τύπου μετωποκροταφικής άνοιας
 - Έκδηλα χαρακτηριστικά σημασιολογικού τύπου πρωτοπαθούς προοδευτικής αφασίας ή τύπου με μη ρέον λόγο/αγραμματισμό της πρωτοπαθούς προοδευτικής αφασίας
 - Δεδομένα για συνυπάρχουσα, ενεργή νευρολογική νόσο ή μη νευρολογική πάθηση ή χρήση φαρμακευτικής αγωγής που θα μπορούσε να επιφέρει σημαντική επιβάρυνση στις νοητικές λειτουργίες.
- ii. Ορίζεται η έννοια της πιθανής ΝΑ με αυξημένο βαθμό βεβαιότητας σε άτομα που πληρούν τα κριτήρια της πιθανής ΝΑ όταν:¹⁵
 - α. Υπάρχουν στοιχεία σταδιακής νοητικής έκπτωσης που προκύπτουν από διαδοχικές εκτιμήσεις. Οι εκτιμήσεις αυτές περιλαμβάνουν

πληροφορίες από ενημερωμένο πρόσωπο του περιβάλλοντος του ασθενούς και νευροψυχολογικό έλεγχο, είτε σύντομο είτε πιο επίσημο και εκτεταμένο. Σε αυτή την περίπτωση αυξάνεται η βεβαιότητα ότι πρόκειται για μια εξελισσόμενη κατάσταση, αλλά δεν αυξάνεται η ειδικότητα ότι πρόκειται για μια παθοφυσιολογική διαδικασία τύπου ΝΑ.

β. Υπάρχουν δεδομένα ύπαρξης γενετικής μετάλλαξης σε γονίδια που έχουν συσχετιστεί αιτιολογικά με τη ΝΑ (APP, PSEN1, PSEN2). Σε αυτή την περίπτωση αυξάνεται η πιθανότητα ότι η κλινική εικόνα αντιστοιχεί σε παθοφυσιολογία τύπου ΝΑ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η φορεία του αλληλίου ε4 του γονιδίου APOE δεν εμπίπτει σε αυτή την κατηγορία γιατί δεν είναι αρκετά ειδικό χαρακτηριστικό της νόσου.

iii. Τα νεότερα κριτήρια δυνατής ΝΑ της ομάδας National Institute on Aging/Alzheimer's Association είναι τα ακόλουθα:¹⁵

- α. Άτυπη πορεία: παρόλο που τα βασικά κλινικά κριτήρια της φύσης της νοητικής έκπτωσης για τη ΝΑ πληρούνται, είτε τα νοητικά ελλείμματα παρουσιάζονται αιφνιδώς είτε δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για το ιστορικό ή δεν υπάρχουν αντικειμενικά στοιχεία προοδευτικής έκπτωσης, ή
- β. Αιτιολογικά μικτή εμφάνιση: όλα τα πυρηνικά κλινικά κριτήρια για τη ΝΑ πληρούνται, αλλά συνοδεύονται είτε από: (α) αγγειακή νόσο του εγκεφάλου, δηλαδή ιστορικό Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου που συνδέεται χρονικά με την έναρξη ή με την επιδείνωση της νοητικής έκπτωσης, ή παρουσία πολλαπλών ή εκτεταμένων εμφράκτων, ή σοβαρής λευκοεγκεφαλοπάθειας, είτε από (β) κάποια χαρακτηριστικά της άνοιας τύπου Lewy body, είτε από (γ) στοιχεία άλλης νευρολογικής ή μη πάθησης ή φαρμακευτικής αγωγής που μπορεί να έχει σημαντική επίπτωση στις νοητικές λειτουργίες.

Ας σημειωθεί ότι η διάγνωση της δυνατής ΝΑ σύμφωνα με τα κριτήρια NINCDS-ADRDA¹³ δεν συμπίπτει απαραίτητα με τα νεότερα κριτήρια της δυνατής ΝΑ. Στην τελευταία περίπτωση η έννοια της δυνατής ΝΑ μας παραπέμπει σε έναν ασθενή που θα πρέπει να επανεκτιμηθεί.¹⁵

Η ίδια αυτή ομάδα (National Institute on Aging/ Alzheimer's Association) προτείνει και νέα ερευνητικά κριτήρια για πιθανή ΝΑ, εμπλουτισμένα με δεδομένα παθοφυσιολογικής διεργασίας τύπου ΝΑ, με σκοπό να ενδυναμώσει τη βεβαιότητα της διάγνωσης.¹⁵ Στα πυρηνικά κλινικά κριτήρια που προαναφέρθηκαν προστίθενται βιολογικοί δείκτες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και νευροαπεικονιστικοί: χαμηλό Αβ42, αυξημένη πρωτεΐνη τ, αυξημένη υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη τ στο ENY, θετικό για αμυλοειδές PET, μειωμένη πρόσληψη φθοροδεοξυγλυκόζης (FDG) σε PET στις κροταφοβρεγματικές περιοχές, ατροφία στον μέσο κροταφικό λοβό και στον μέσο βρεγματικό λοβό, όπως αυτή αναδεικνύεται από Μαγνητική Τομογραφία.

Ξεκαθαρίζεται ότι τα «εμπλουτισμένα» με βιολογικούς δείκτες κριτήρια προτείνονται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς, για κλινικές μελέτες ή ως μια επιλογή για τον κλινικό ιατρό όταν αυτός θα κρίνει ότι υπάρχει σκοπιμότητα και δυνατότητα, αλλά όχι ως εργαλείο καθημερινής πρακτικής, καθώς για να γίνει αυτό θα πρέπει να ξεπεραστούν υπάρχοντα μεθοδολογικά και πρακτικά ζητήματα.

Ήδη από το 2007, ερευνητικά κριτήρια για πιθανή ΝΑ που περιλαμβάνουν τη χρήση βιολογικών δεικτών είχαν προταθεί από τους Dubois et al.¹⁶ Έτσι, στα άλλα συμπληρωματικά κριτήρια (παρουσία ατροφίας στον μέσο κροταφικό λοβό, ευρήματα στο PET όπως αμφοτερόπλευρη κροταφοβρεγματική ελάττωση του μεταβολισμού της γλυκόζης κ.ά.) προστέθηκαν οι ακόλουθοι βιολογικοί δείκτες στο ENY: χαμηλή συγκέντρωση Αβ42, αυξημένη συγκέντρωση ολικής πρωτεΐνης τ, αυξημένη συγκέντρωση φωσφορυλιωμένης τ πρωτεΐνης ή συνδυασμός των τριών, αφήνοντας και το περιθώριο να προστεθούν και άλλοι βιολογικοί δείκτες που θα ανακαλυφθούν μελλοντικά. Παρόλο που αυτά τα κριτήρια προτάθηκαν για ερευνητική χρήση και όχι για την καθημερινή πρακτική, αποδεικνύουν την ανάγκη εύρεσης αξιόπιστων βιολογικών δεικτών.

Άλλα κριτήρια που κατά παράδοση χρησιμοποιούνται, είναι τα κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών, Τέταρτη Έκδοση, Αναθεωρημένη (DSM-IV-TR) για την Κλινική Διάγνωση Πιθανής Νόσου του Alzheimer και είναι τα εξής:¹⁷

- α. Ανάπτυξη πολλαπλών νοητικών ελλειμμάτων, τα οποία εκδηλώνονται με:
 1. Διαταραχές μνήμης (αδυναμία εκμάθησης νέων πληροφοριών ή αδυναμία ανάκλησης προγενέστερα απομνημονευθέντων πληροφοριών).
 2. Μία (ή περισσότερες) από τις ακόλουθες νοητικές διαταραχές:
 - Αφασία (διαταραχή λόγου)
 - Απραξία (εξασθενημένη ικανότητα εκτέλεσης κινητικών δραστηριοτήτων παρά την ακεραιότητα της κινητικής λειτουργίας)
 - Αγνωσία (αδυναμία αναγνώρισης ή ταυτοποίησης αντικειμένων παρά την ακεραιότητα της αισθητηριακής λειτουργίας)
 - Διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας, δηλαδή της ικανότητας εκτέλεσης λειτουργικών δραστηριοτήτων (δηλαδή προγραμματισμός, οργάνωση, αλληλουχία, αφαίρεση).
- β. Τα προαναφερθέντα υποκείμενα νοητικά ελλείμματα προκαλούν σημαντική εξασθένηση της κοινωνικής και επαγγελματικής δραστηριότητας και απεικονίζουν σημαντική έκπτωση από προγενέστερο επίπεδο λειτουργικότητας.
- γ. Η έκπτωση της νοητικής λειτουργίας ξεκινάει σταδιακά και επιδεινώνεται με σταθερό ρυθμό.
- δ. Τα νοητικά ελλείμματα στα κριτήρια Α1 και Α2 δεν οφείλονται σε:
 1. Άλλες παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκαλούν προοδευτικά εξελισσόμενα ελλείμματα στη μνήμη και νοητική λειτουργία (π.χ. αγγειακή εγκεφαλική νόσος, νόσος του Parkinson, νόσος του Huntington, υποσκληρίδιο αιμάτων, υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, όγκος εγκεφάλου).
 2. Συστηματικά νοσήματα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν άνοια (π.χ. υποθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια βιταμίνης Β12 ή φυλλικού οξέος, ανεπάρκεια της νιασίνης, υπερκαλιαιμία, νευροσύφιλη, HIV λοίμωξη).
 3. Καταστάσεις επαγόμενες από κατάχρηση ουσιών.

- ε. Η κλινική εικόνα με τα παραπάνω ελλείμματα δεν παρουσιάζεται μόνο κατά τη διάρκεια οξείας παραληρηματικής διαταραχής (delirium).
- στ. Δεν δύνανται να αιτιολογηθούν καλύτερα από κάποια άλλη διαταραχή του άξονα Ι όπως Μείζων Καταθλιπτική Συνδρομή ή Σχιζοφρένεια.

4. Πρόδρομα στάδια ΝΑ

Είναι γνωστό ότι πριν την κλινική εκδήλωση της ΝΑ με συμπτώματα υπάρχει μια χρονική περίοδος όπου η παθολογία της ασθένειας έχει ήδη ξεκινήσει τη φθοροποιό δραστηριότητά της. Διάφορες σχετικές οντότητες έχουν προσδιοριστεί στη βιβλιογραφία:^{16,18}

Ήπια νοητική διαταραχή (ΗΝΔ): Οι διάφοροι ορισμοί της ποικίλλουν, αλλά συνήθως περιλαμβάνουν υποκειμενικά μνημονικά ή άλλα νοητικά συμπτώματα ή και τα δύο και γενικά μη επηρεασμένες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Δεν πληρούνται τα κριτήρια για ανοϊκή συνδρομή.

Ήπια νοητική διαταραχή-αμνησικού τύπου: Αποτελεί έναν πιο εξειδικευμένο όρο που περιγράφει έναν υπότυπο της ΗΝΔ στον οποίο υπάρχουν υποκειμενικά μνημονικά συμπτώματα, αλλά και αντικειμενική μνημονική δυσλειτουργία. Οι λοιπές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής παραμένουν γενικά ανεπηρέαστες. Και σε αυτή την περίπτωση δεν πληρούνται τα όποια διαγνωστικά κριτήρια για ανοϊκή συνδρομή.

Πρόδρομη νόσος Alzheimer: Η συμπτωματική, προ της άνοιας φάση της ΝΑ που γενικά εμπίπτει στην κατηγορία της ΗΝΔ. Αυτή η φάση χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όχι όμως τέτοιας έντασης ώστε να πληρούνται τα τρέχοντα αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια για ΝΑ.

Προκλινική νόσος Alzheimer: Αποτελεί τη μακρά χρονική περίοδο μεταξύ της πρώτης εμφάνισης της παθολογίας της νόσου στον εγκέφαλο και της πρώτης εμφάνισης των κλινικών συμπτωμάτων και αφορά σε φυσιολογικά άτομα που αργότερα θα πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της ΝΑ. Έχει τεκμηριωθεί αρκετά από διάφορες μελέτες ότι οι νευροπαθολογικές αλλοιώσεις της ΝΑ εμφανίζονται πολλά έτη πριν την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων, ίσως 10–20 έτη πριν.^{18,19} Είναι περίοδος που ενδιαφέρει πολύ την επιστημονική κοινότητα καθώς η δυνατότητα διάγνωσης της

θα οδηγήσει αισίως σε θεραπευτική παρέμβαση πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων, κατ'αντιστοιχία με το καρκίνωμα *in situ*, τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης, αθηροσκλήρωσης για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, τη θεραπεία της οστεοπόρωσης για την πρόληψη καταγμάτων κ.ο.κ. Ποια είναι όμως αυτή παθοφυσιολογική διαδικασία που υποβόσκει και τελικά οδηγεί στην άνοια; Η συσσώρευση πεπτιδίων αμυλοειδούς είναι αναγκαία αλλά όχι ικανή συνθήκη για να παραχθούν τα συμπτώματα της άνοιας. Πιστεύεται ότι ο συνδυασμός συσσώρευσης β αμυλοειδούς, συναπτικής δυσλειτουργίας και/ή νευροεκφύλισης με νευροϊνδιακές αλλοιώσεις και νευρωνικής απώλειας είναι η αιτία της άνοιας. Είναι όμως άγνωστο ακόμα πόσο εκτεταμένες θα πρέπει να είναι οι βλάβες αυτές και με ποια κατανομή ώστε να οδηγήσουν στην πρόβλεψη της εμφάνισης άνοιας. Κάποια άτομα δεν αναπτύσσουν τη νόσο παρά την υπάρχουσα παρουσία παθοφυσιολογίας όπως αποκαλύπτεται από νεκροτομικά παρασκευάσματα και είναι άγνωστο αν θα παρουσίαζαν συμπτώματα αν ζούσαν περισσότερο. Επιπρόσθετοι παράγοντες, όπως το νοητικό και το εγκεφαλικό απόθεμα, συνυπάρχουσες νόσοι που μπορεί να επηρεάζουν τον εγκέφαλο, η παρουσία προστατευτικών ή επιβαρυντικών γενετικών παραγόντων, η επίδραση του περιβάλλοντος κ.λπ. μπορεί να ενέχονται επίσης. Εγκεφαλικό απόθεμα θεωρείται η ικανότητα του εγκεφάλου να ανθίσταται τις παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις, ίσως λόγω μεγαλύτερης συναπτικής πυκνότητας ή μεγαλύτερου αριθμού υγιών νευρώνων, ώστε τελικά να υπάρχει φυσιολογική λειτουργία παρά τις βλάβες, ενώ νοητικό απόθεμα θεωρείται η ικανότητα να χρησιμοποιεί ο εγκέφαλος άλλα νευρωνικά δίκτυα ή νοητικές στρατηγικές ώστε να αντεπεξέλθει της υποκείμενης παθολογίας. Έτσι λοιπόν υπάρχει η ανάγκη για περισσότερη έρευνα ώστε να ξεκαθαριστούν και η παθοφυσιολογική διαδικασία της ΝΑ και η σχέση της με την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων.¹⁸

5. Ο ρόλος των βιολογικών δεικτών στη ΝΑ

Καθώς η διάγνωση της ΝΑ και η διαφοροδιάγνωση της από άλλου τύπου άνοιες και συναφείς οντότητες στηρίζεται κυρίως στην κλινική εκτίμηση, η ύπαρξη διαθέσιμων βιολογικών δεικτών της ΝΑ θα συμπλήρωνε τις κλινικές προσεγγίσεις και

τους στόχους για πρώιμη και ακριβή διάγνωση. Βιολογικός δείκτης μιας ασθένειας μπορεί να οριστεί ως μια μετρήσιμη αλλαγή μιας φυσιολογικής παραμέτρου ενός οργανισμού που υποδηλώνει την ύπαρξη της ασθένειας αυτής. Έτσι, το 1998 συνεδρίασε το Working Group on Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease με σκοπό να επιτύχει τρεις στόχους:

- Να ορίσει τα χαρακτηριστικά του ιδανικού βιολογικού δείκτη
- Να περιγράψει τη διαδικασία κατά την οποία ένας βιολογικός δείκτης θα πρέπει να αποκτά την αποδοχή της ιατρικής και της επιστημονικής κοινότητας
- Και να προβεί στην ανασκόπηση όλων των έως τότε προτεινόμενων βιολογικών δεικτών για τη ΝΑ.

Τα ερευνητικά ινστιτούτα Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association και το National Institute on Aging υποστήριξαν αυτή την προσπάθεια και κατέληξαν ότι ένας ιδανικός βιολογικός δείκτης για τη ΝΑ θα πρέπει:

1. Να είναι σε θέση να αντανακλά βασικές πλευρές της παθοφυσιολογίας της ΝΑ στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).
2. Να έχει εκτιμηθεί σε παθολογοανατομικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις ΝΑ.
3. Να είναι ακριβής και αξιόπιστος, να εμφανίζει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (της τάξης του 80% και πάνω).
4. Να είναι αποτελεσματικός στην ανίχνευση πρώιμης ή προκλινικής ΝΑ και να την ξεχωρίζει από άλλες άνοιες.
5. Να ελέγχει τη βαρύτητα της ασθένειας ή τον ρυθμό της εξέλιξής της.
6. Να καταδεικνύει την αποτελεσματικότητα μιας θεραπευτικής παρέμβασης.
7. Να είναι εύκολος στον προσδιορισμό του, μη παρεμβατικός και φθηνός.^{20,21}

Οι βιολογικοί δείκτες μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην πρωτογενή, δευτερογενή και τριτογενή πρόληψη. Η πρωτογενής πρόληψη λαμβάνει χώρα πριν την εμφάνιση της ασθένειας και στοχεύει στην απομάκρυνση όλων των παραγόντων κινδύνου. Έτσι, ένας βιολογικός δείκτης μπορεί να είναι δείκτης ενός παράγοντα κινδύνου. Το πεδίο αυτό ενδιαφέρει πολύ τη σύγχρονη ιατρική και η

λογική εμπίπτει στην Ιπποκρατική ρήση «το προλαμβάνειν καλύτερο του θεραπεύειν». Για παράδειγμα, στη μελέτη Framingham Heart Study βρήκαν ότι συγκεκριμένοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου σχετίζονταν με τη μελλοντική επιβίωση και νοσηρότητα. Λαμβάνοντας υπόψη την αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα χοληστερόλης, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το κάπνισμα, την εκπαίδευση στη μέση ηλικία, βρήκαν ότι η επιβίωση στα 85 έτη έπεφτε, από 37% χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου, στο 2% με πέντε παράγοντες κινδύνου θετικούς στους άντρες, ενώ στις γυναίκες χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου από 65% επιβίωση στα 85 έτη έπεφτε στο 14% όταν οι πέντε παράγοντες ήταν παρόντες στη μέση ηλικία. Επίσης, όσο λιγότεροι ήταν αυτοί οι παράγοντες τόσο πιο υγιή γήρανση επιτύχαναν οι συμμετέχοντες, με την έννοια της απουσίας σημαντικών νοσηρών οντοτήτων όπως έμφραγμα, στεφανιαία νόσος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρκίνος και μέσου ή σοβαρού σταδίου άνοια. Καθώς βλέπουμε ότι οι παράγοντες αυτοί είναι αντιστρέψιμοι, καταλαβαίνουμε πόσο σημαντική μπορεί να είναι η προσφορά τέτοιων εργασιών στη μείωση της θνητότητας και της νοσηρότητας του πληθυσμού.²²

Η δευτερογενής πρόληψη αφορά στο στάδιο που η ασθένεια έχει ξεκινήσει, αλλά είναι ασυμπτωματική και η θεραπεία ή άλλες παρεμβάσεις μπορούν να σταματήσουν την εξέλιξη της. Ένας βιολογικός δείκτης σε αυτό το στάδιο θα μπορούσε να είναι ένα εργαλείο διαλογής. Η τριτογενής πρόληψη στοχεύει στην πρόληψη περαιτέρω επιδείνωσης, στην καθυστέρηση της εξέλιξης ή στη μείωση των επιπλοκών. Ένας βιολογικός δείκτης σε αυτό το σημείο θα μπορούσε να εκτιμά την πρόγνωση και την απάντηση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις.²³

Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία στις κλινικές μελέτες φαρμάκων για τη ΝΑ αποτελούν οι αλλαγές που επέρχονται στη βαθμολογία νευροψυχολογικών συστοιχιών καθώς δεν υπάρχει άλλος τρόπος αξιολόγησης της βελτίωσης ή της επιδείνωσης της κλινικής εικόνας της νόσου. Σε αυτό τον τρόπο αξιολόγησης ενέχεται μεγάλη μεταβλητότητα και υποκειμενικότητα που οδηγεί στην ανάγκη για μεγάλο αριθμό δείγματος ασθενών και μεγαλύτερης διάρκειας μελέτες γεγονός που εκσφενδονίζει το κόστος τέτοιων μελετών στα ύψη. Μεγάλο είναι

το ενδιαφέρον της φαρμακοβιομηχανίας και της επιστημονικής κοινότητας στην εύρεση ενός βιολογικού δείκτη που θα μπορούσε να συμβαδίζει με την πορεία της ασθένειας και να υποκαθιστά τη νευροψυχολογική εξέταση στην εκτίμηση της επίδρασης της υπό δοκιμασίας φαρμακευτικής ουσίας, καθιστώντας πιο αντικειμενική την εκτίμηση και μειώνοντας το κόστος και τη διάρκεια των κλινικών μελετών, γεγονός που θα οδηγούσε με τη σειρά του στην ευόδωση της ανακάλυψης αποτελεσματικής φαρμακευτικής αγωγής. Καθώς δεν υπάρχει τέτοιος δείκτης προς το παρόν, η παράλληλη χρήση των υπάρχοντων βιολογικών δεικτών μπορεί να είναι επιβοηθητική.²⁴

Και σε άλλα στάδια και επίπεδα των κλινικών μελετών όμως υπάρχει η ανάγκη για την εύρεση βιολογικού δείκτη: για τον καθορισμό της βέλτιστης δόσης της υπό εξέταση φαρμακευτικής ουσίας, για την καταλληλότερη επιλογή του δείγματος ασθενών, για την έγκαιρη αναγνώριση πιθανής τοξικότητας και την εντόπιση των ασθενών που μπορεί να παρουσιάζουν τοξικότητα στη συγκεκριμένη ουσία, ενώ άλλοι ασθενείς όχι.²⁵

Σε κλινική μελέτη φάσης ΙΙb έγινε προσπάθεια εντόπισης πιθανού βιολογικού δείκτη σύμφωνα με το σκεπτικό που προαναφέρθηκε. Η μελέτη διερευνούσε την καταλληλότητα της ροσιγλιταζόνης ως πιθανής θεραπείας σε ήπια έως μέτρια ΝΑ και ερεύνησε και βιολογικούς δείκτες. Κατέληξε ότι η α-2-μακροσφαιρίνη, ο αναστολέας του συμπληρώματος C1, ο παράγοντας συμπληρώματος Η και η απολιποπρωτεΐνη Ε σχετιζόνταν με το αποτέλεσμα της ADAS-Cog, δηλαδή της κλίμακας ελέγχου των νοητικών λειτουργιών, που στηρίζονταν η μελέτη ώστε να αποδείξει την αποτελεσματικότητα της ροσιγλιταζόνης. Ενδείξεις επίσης υπήρχαν ότι οι μη φορείς του αλληλίου της ΑΡΟΕ ε4 απαντούσαν στη θεραπεία, ενώ οι φορείς όχι.²⁶ Αν και εν τέλει η υπό μελέτη φαρμακευτική ουσία δεν εγκρίθηκε, άνοιξε ο δρόμος για την ένταξη βιολογικών δεικτών στον σχεδιασμό κλινικών μελετών σε σχέση με τη ΝΑ.

5.1. Βιολογικοί δείκτες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Οι επιστημονικές έρευνες στόχευσαν στην εύρεση δεικτών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), έχοντας ως βάση την υπόθεση πως οι όποιες βιολογικές αλλαγές στον εγκέφαλο θα αντανakλώνται στο ENY. Έτσι πρώτα η έρευνα εστίαστηκε

στα δύο κύρια παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της ΝΑ, τις εξωκυττάρια αμυλοειδικές πλάκες και στα ενδοκυττάρια νευροϊνιδιακά τολύπια που περιέχουν υπερφωσφορυλιωμένη τ-πρωτεΐνη (P-tau). Στην πορεία της έρευνας προστέθηκαν κι άλλες παθογενετικές παράμετροι, όπως το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή.²⁷

5.1.1. Βιολογικοί δείκτες ENY της αμυλοειδικής παθολογίας. Η διαμεμβρανική πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (APP) μετακινείται στα ενδοσωμάτια όπου μεταβολίζεται από την πρωτεάση BACE 1 (Beta-site APP-Cleaving Enzyme) στη β-περιοχή, ακολουθεί η δράση της γ-σεκρετάσης και ο σχηματισμός των πεπτιδίων β-αμυλοειδούς (Αβ).

Η δράση της BACE 1 επίσης καταλήγει σε ένα εξωκυττάριο διαλυτό θραύσμα, το β-sAPP. Αν η APP μεταβολισθεί στην α-περιοχή, τότε ακολουθείται το μη αμυλοειδογενετικό μονοπάτι που οδηγεί στην παραγωγή του διαλυτού θραύσματος α-sAPP. Τα επίπεδα του α-sAPP και β-sAPP είναι αυξημένα στη σποραδική ΝΑ και έχουν προταθεί ως πιθανοί βιολογικοί δείκτες.²⁸ Η δράση της BACE 1 είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΝΑ και σε άτομα με Ήπια Νοητική Διαταραχή (ΗΝΔ) και πρόδρομη ΝΑ.^{27,29}

Το πεπτιδίον Αβ με 42 αμινοξέα, που θεωρείται και το πιο αμυλοειδογενετικό, ανευρίσκεται μειωμένο στο ENY ασθενών με ΝΑ σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου, αλλά μπορεί να βρίσκεται μειωμένο και σε άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις επίσης. Από την άλλη μεριά, τα επίπεδα στο ENY της ισομορφής του Αβ με τα 40 αμινοξέα παραμένουν σταθερά ή αυξημένα στη ΝΑ, έτσι η αναλογία Αβ42/Αβ40 έχει επίσης προταθεί ως βιολογικός δείκτης.³⁰ Το πεπτιδίον Αβ42 είναι μεν μειωμένο στο ENY ασθενών με ΝΑ, όμως η συγκέντρωσή του δεν μεταβάλλεται με το πέρασμα του χρόνου και γι' αυτό είναι ακατάλληλο ως δείκτης της πρόοδου της νόσου.

5.1.2. Δείκτες ENY αξονικής βλάβης. Η φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης τ μειώνει την ικανότητά της να υποστηρίξει τον κυτταροσκελετό με τους σταθεροποιητικούς μικροσωληνίσκους καταλήγοντας σε απώλεια της αξονικής συνοχής στη ΝΑ. Περισσότερο έχουν διερευνηθεί η υπερφωσφορυλίωση της θρεονίνης στους επιτόπους 231 και 181 της τ πρωτεΐνης και έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με νευροϊνιδιακή παθολογία στον νεοφλοιό, οπότε και θα μπορούσε να αποτελέσουν δείκτες της

νευροϊνιδιακής παθολογίας της ΝΑ.³⁷ Η αναλογία υπερφωσφορλιωμένης προς την ολική τ πρωτεΐνη (P-τ/T-τ) θα μπορούσε να είναι επιβοηθητική για την αναγνώριση της παθολογίας της τ πρωτεΐνης της ΝΑ και της διαφορικής διάγνωσης της από άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις.^{27,30}

Μετά την εγκατάσταση της ασθένειας η συγκέντρωση της πρωτεΐνης τ παραμένει σταθερή και γι' αυτό δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης παρακολούθησης της νόσου.³²

Σε πολύ πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι η αναλογία Αβ42/P-τ προβλέπει τη μετατροπή της ΗΝΔ σε ΝΑ με ευαισθησία 88%, ειδικότητα 90%, θετική προβλεπτική αξία 91% και αρνητική προβλεπτική αξία 86%,³³ ενώ άλλη μελέτη υποδεικνύει ότι αυτή η αναλογία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαφοροδιάγνωση της ΝΑ από τη Μετωποκροταφική Άνοια (ευαισθησία: 91,7%, ειδικότητα: 92,6%) και τη Σημαιολογική Άνοια (ευαισθησία: 98,3%, ειδικότητα: 84,2%).³⁴

5.1.3. Δείκτες ENY φλεγμονής. Παρόλο που ο αριθμός λευκοκυττάρων και η παραγωγή αντισωμάτων IgG και IgM στο ENY και στο ΚΝΣ δεν έχει συσχετισθεί με τη ΝΑ, δείκτες φλεγμονής και κυτταροκίνες που έχουν διερευνηθεί, όπως η α1-αντιχυμοτροψίνη, η χημειοελκυστική πρωτεΐνη 1 των μονοκυττάρων, ο TGF-α, ο TGF-β, ο TNF-α, οι ιντερλευκίνες IL-1 και IL-6, βρέθηκαν να εμφανίζουν διαφοροποιημένη συγκέντρωση.^{27,35-36} Πρόσφατη μετα-ανάλυση των επιπέδων κυτταροκινών του ENY στη ΝΑ, η οποία έλαβε υπόψη της 14 μελέτες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο TGF-β έχει σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση στο ENY σε ασθενείς με ΝΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, δεν καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές αναφορικά με τις IL-6, TNF-α και IL-1β.³⁷

5.1.4. Δείκτες ENY οξειδωτικού στρες. Τα F2-ισοπροστάνια (F2-IsoPs) έχουν μελετηθεί ως δείκτες λιπιδικής οξειδωτικής βλάβης. Η συγκέντρωση στο ENY των F2-IsoPs φαίνεται να σχετίζεται με την κλινική βαρύτητα αλλά και με μοριακούς δείκτες της νόσου, όπως το Αβ 42 πεπτιδίο και η τ πρωτεΐνη. Συνεπώς, ο ποσοτικός προσδιορισμός της F2-IsoPs στο ENY μαζί με άλλους δείκτες μπορεί να αυξήσει την ακρίβεια της εργαστηριακής διάγνωσης της ΝΑ.³⁸⁻³⁹ Σε άλλες μελέτες βρέθηκε αυξημένη F2-IsoPs στο ENY ατόμων με ΗΝΔ σε σχέση με σταθμισμένη ως προς την ηλικία ομάδα ελέγχου

και προτάθηκε ότι επαναλαμβανόμενες εκτιμήσεις της F2-IsoPs θα μπορούσαν να προβλέψουν μελλοντική εξέλιξη ΗΝΔ αμνησικού τύπου σε ΝΑ ή τη μετατροπή της ΗΝΔ σε φυσιολογικά νοητικά επίπεδα.^{40,41}

5.1.5. Δείκτες ENY συναπτικής εκφύλισης. Η εκφύλιση των γλουταμινεργικών συναψσεων, ενώ οι άλλες συναψσεις παραμένουν ανέπαφες, αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό της ΝΑ. Η συναπτική απώλεια λαμβάνει χώρα νωρίς στην πρόοδο της νόσου και μπορεί να είναι αναστρέψιμη. Τοξικά είδη Αβ πεπτιδίων μπορούν να προκαλέσουν συναπτική δυσλειτουργία. Η συνδεόμενη με την ακτίνη πρωτεΐνη arc που ρυθμίζεται από τη συναπτική δραστηριότητα, η νευρογρανίνη, μια μετασυναπτική πρωτεΐνη, οι πρωτεΐνες συναπτικών κυστιδίων συναπτοταγμίνη, συναψίνη, συναπτοφυσίνη, αποτελούν επίσης πιθανούς βιολογικούς δείκτες.⁴²

Καθώς όμως οι δείκτες στο ENY, αν και πιο αξιόπιστοι, απαιτούν οσφυονωτιαία παρακέντηση, μια αρκετά επεμβατική εξέταση που δεν γίνεται εύκολα αποδεκτή από τους ασθενείς, οι βιολογικοί δείκτες αίματος είναι πιο κατάλληλοι για μεγάλη κλίμακα, πολυκεντρικές και βασισμένες στην κοινότητα μελέτες, καθώς και για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

5.2. Βιολογικοί δείκτες αίματος

Τα βιολογικοί μόρια που έχουν διερευνηθεί στο αίμα σε σχέση με τη ΝΑ είναι εκατοντάδες. Αναφέρουμε ενδεικτικά τους πιο ενδιαφέροντες βιολογικούς δείκτες, βασισμένοι στη βιβλιογραφία.

Αρχικά, η έρευνα για βιολογικούς δείκτες αίματος εστιάστηκε στο σχετικό με το αμυλοειδές μονοπάτι. Κάποιοι ερευνητές πρότειναν αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος Αβ42 αλλά όχι Αβ40 σε ΝΑ όψιμης έναρξης.⁴³ Η μελέτη του Rotterdam όμως δείχνει ότι αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος Αβ40 σε συνδυασμό με μειωμένες συγκεντρώσεις Αβ42 σχετίζονται με πάνω από δέκα φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ ή αγγειακής άνοιας.⁴⁴ Παρόμοια αποτελέσματα καταδεικνύει και μια άλλη μελέτη που καταλήγει ότι μειωμένα επίπεδα πλάσματος της αναλογίας Αβ42/Αβ40 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Ήπιας Νοητικής Διαταραχής ή ΝΑ.⁴⁵

Προοπτική βασισμένη σε πληθυσμό μελέτη κορτής 1725 ανδρών μετά τα 70 έτη τους προ-

τείνει ότι τα μειωμένα επίπεδα Αβ40 πλάσματος μπορούν να προβλέψουν ΝΑ,⁴⁶ αλλά στη μελέτη Καρδιαγγειακής Υγείας στην υποομάδα Νοητικών Λειτουργιών φαίνεται ότι τα επίπεδα αμυλοειδούς πλάσματος δεν αποτελούν χρήσιμο δείκτη για τη ΝΑ.⁴⁷ Σε άλλη μελέτη παρουσιάστηκε ότι τα επίπεδα πλάσματος αμυλοειδούς κυμαίνονταν με τον χρόνο και με το κάθε άτομο ξεχωριστά. Θεωρούν ότι λόγω της συνεχούς ανακατανομής του αμυλοειδούς μεταξύ εγκεφάλου και περιφερικών ιστών και λόγω των αλληλεπιδράσεων του με πρωτεΐνες της κυκλοφορίας, η προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν πεπτιδία του αμυλοειδούς ως πιθανοί δείκτες διάγνωσης της ΝΑ ή της παρακολούθησης της εξέλιξης της δεν μπορεί εκ των πραγμάτων να είναι επιτυχημένη.⁴⁸ Τα αντιφατικά αποτελέσματα, εκτός των παραγόντων που σχετίζονται με την ασθένεια, μπορούν να αποδοθούν σε μεθοδολογικά ζητήματα: τα πεπτιδία είναι πολύ υδρόφοβα και προσκολλώνται όχι μόνο στα τοιχώματα των σωληναρίων που χρησιμοποιούνται, αλλά και σε αρκετές πρωτεΐνες πλάσματος, όπως η αλβουμίνη και η πρωτεΐνη-1 σχετιζόμενη με τον υποδοχέα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (low-density lipoprotein receptor-related protein-1). Οι μετρήσεις του διαλυτού αμυλοειδούς γίνονται συχνά με μεθόδους που δεν μπορούν να αναγνωρίσουν συσσωματώματα και έτσι τα επίπεδα των Αβ πεπτιδίων μπορεί τελικά να υποεκτιμούνται. Επίσης, καθώς πρωτεΐνες πλάσματος, πρόσδεσης ή ολιγομερισμού τους, μπορεί να καλύπτουν τους επιτόπους των Αβ πεπτιδίων τελικά να καταμετράται μόνο ένα κλάσμα των Αβ πεπτιδίων και αυτή η παράμετρος μπορεί να διαφοροποιείται ανάμεσα στις διάφορες μεθόδους ELISA.⁴⁹

Η προοπτική μελέτη των Τριών Πόλεων (Three-City Study)⁵⁰ αποπειράθηκε να ρίξει φως στα αντιφατικά αποτελέσματα και κατέληξε ότι υψηλή αναλογία Αβ1-42/Αβ1-40 συσχετίζεται ισχυρά με μειωμένο κίνδυνο άνοιας (ΝΑ και μικτή/αγγειακή άνοια) ενώ υψηλή αναλογία Αβn-42/Αβn-40 κυρίως σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο μικτής/αγγειακής άνοιας, αποτελέσματα που συμφωνούν με αυτά της μελέτης του Rotterdam.

Η μελέτη AddNeuroMed, που αποτελεί την ευρωπαϊκή συνεργασία για την ανακάλυψη νέων βιολογικών δεικτών για τη ΝΑ, προτείνει τον παράγοντα συμπληρώματος Η (CFH) και την α-2-μικροσφαιρίνη (Α2Μ) ως πιθανούς δείκτες πλάσμα-

τος.^{51,52} Βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα ήταν αυξημένες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και υπήρχε σημαντική συσχέτιση και των δύο πρωτεϊνών με νευροαπεικονιστικά παθολογικά ευρήματα.⁵³

Σε αντίστοιχη μελέτη όμως οι Cutler et al⁵⁴ δεν κατάφεραν να επιβεβαιώσουν τις αλλαγές αυτές στις συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών CFH και Α2Μ, αποδίδοντας αυτή την αποτυχία είτε στη χρήση αντισωμάτων με διαφορετική ειδικότητα είτε στο διαφορετικό στάδιο άνοιας των ασθενών με ΝΑ. Οι δικοί τους ασθενείς έπασχαν από ήπιας-μέτριας σοβαρότητας ΝΑ, ενώ στη μελέτη AddNeuroMed⁵² οι πρωτεΐνες προσδιορίστηκαν σε ασθενείς με πιο σοβαρό στάδιο άνοιας. Προτείνουν (Cutler et al) όμως τη σερπίνη F1 (pigment epithelium-derived factor) και τον αναστολέα του παράγοντα συμπληρώματος C1 ως πιθανούς δείκτες πλάσματος, οι οποίοι σύμφωνα με τα ευρήματά τους έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με ΝΑ.⁵⁴

Πρόσφατη δημοσίευση της μελέτης AddNeuroMed, χρησιμοποιώντας διαφορετική μεθοδολογία, προτείνει πέντε δείκτες πλάσματος, τους παράγοντες συμπληρώματος C3 και C3a, τον παράγοντα συμπληρώματος I, το γ-ινωδογόνο και την α1-μικροσφαιρίνη ως διαγνωστικούς, καθώς σχετίζονται σημαντικά με τον ολικό όγκο του εγκεφάλου και άρα με την *in vivo* παθολογία της ΝΑ.⁵⁵

Παρόλο που δεν είναι σαφές αν το οξειδωτικό στρες αναπτύσσεται αρχικά στην περιφέρεια και καταλήγει στο ΚΝΣ ή το αντίστροφο, έχουν διερευνηθεί αρκετά μόρια που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες.⁵⁶ Το ισοπροστάνιο (12-isoIPF2-VI), ένα από τα παράγωγα της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, παρόλο που δεν είναι νευροτοξικό, έχει βρεθεί σημαντικά αυξημένο στο ΕΝΥ, πλάσμα και ούρα ατόμων με ΗΝΔ εν συγκρίσει με νοητικά φυσιολογικούς ηλικιωμένους,³⁸ αλλά σε άλλες μελέτες τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά.⁵⁷

Η εναπόθεση αμυλοειδούς προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση στον εγκέφαλο ασθενών με ΝΑ, αλλά λόγω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού δεν μπορούν εύκολα να ανιχνευθούν φλεγμονώδεις πρωτεΐνες στην περιφέρεια. Από την άλλη πλευρά, η ΝΑ φαίνεται να σχετίζεται με μια πιο γενικευμένη φλεγμονώδη δυσλειτουργία που μπορεί να ανιχνευθεί στην περιφερική κυκλοφορία και κυτταροκίνες και φλεγμονώδη κύτταρα που παράγονται στην περιφέρεια μπορούν να περάσουν τον

αιματοεγκεφαλικό φραγμό.^{58,59} Διάφορες πρωτεΐνες έχουν μελετηθεί: η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), η IL-6, ο υποδοχέας της IL-6, ο TNF-α, η α1-αντιχυμοτρυψίνη, ο TGF-β, η IL-2, η ιντερφερόνη-α, η ιντερφερόνη-γ κ.λπ., αλλά συχνά με αντιφατικά και μη καταληκτικά αποτελέσματα.^{36,58} Η προαναφερθείσα μετα-ανάλυση των κυτταροκινών στη ΝΑ εξέτασε 40 μελέτες που αξιολογούσαν περιφερικές κυτταροκίνες αίματος και κατέληξε ότι σημαντικά υψηλές συγκεντρώσεις των IL-6, TNF-α, IL-1β, TGF-β, IL-12 and IL-18, αλλά όχι των IL-4, IL-8, IL-10, ιντερφερόνης-γ και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης παρατηρούνται σε ασθενείς με ΝΑ, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.³⁷

Άλλη ανασκόπηση προτείνει ότι η παθολογία της ΝΑ μπορεί να ξεκινάει ή να επιδεινώνεται από κάποιους μολυσματικούς παράγοντες που προκαλούν φλεγμονώδεις και οξειδωτικές αντιδράσεις και επηρεάζουν τον εγκέφαλο συνεχώς ή σταδιακά κατά το πέρασμα του χρόνου, έτσι η θεραπεία χρόνιων λοιμώξεων μπορεί να αποτελέσει μέρος της θεραπείας της ΝΑ.⁶⁰ Το αμυλοειδές αποτελεί πεπτιδίο που σχηματίζει πόρους κι έτσι έχει αντιμικροβιακή δράση. Αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη ότι η συσσώρευση του μπορεί να είναι απάντηση σε υποκείμενη λοίμωξη. Αυτές οι συσχετίσεις μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο και στην πρόληψη της ΝΑ.^{61,62} Για παράδειγμα το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει συσχετιστεί με τη ΝΑ,⁶³ χρησιμοποιώντας ιστολογική εξέταση για την επιβεβαίωση της ύπαρξής του, ενώ η εκρίζωσή του συνδέεται με βελτίωση της κλινικής εικόνας της ΝΑ και με μεγαλύτερη 5ετή επιβίωση.^{64,65} Αυξημένοι τίτλοι αντισωμάτων έναντι του *H. pylori* στον ορό και στο ΕΝΥ ασθενών με ΝΑ έχουν επιβεβαιωθεί σε 2 μελέτες και προτείνεται η πιθανή ύπαρξη κοινού μηχανισμού δράσης.^{63,66,67} Επιπρόσθετα, μια μικρή μελέτη έδειξε ότι ο TNF-α πλάσματος και ο τίτλος αντισωμάτων έναντι περιδοντικών βακτηρίων (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*) είναι αυξημένοι σε ασθενείς με ΝΑ, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και σχετίζονται ανεξάρτητα με τη ΝΑ.⁶⁸

Η ομοκυστεΐνη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, αλλά φαίνεται να είναι και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και για τη ΝΑ.⁶⁹ Τα επίπεδα της μπορούν να τροποποιηθούν με τη λήψη βιταμινών. Τα δεδομένα μιας προοπτικής βασισμένης στην κοινότητα μελέτη κοόρτης προτείνουν ότι νοητικά υγιή άτομα

που τελικά εξελίχθηκαν σε ασθενείς με ΝΑ είχαν υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε σχέση με τα άτομα που εξελίχθηκαν σε ΗΝΔ ή τα άτομα που παρέμειναν νοητικά υγιή, σε περίοδο 30 μηνών.⁷⁰ Σημαντικά αυξημένη ομοκυστεΐνη πλάσματος στην αρχική εκτίμηση βρέθηκε και σε άτομα με ΗΝΔ που εξελίχθηκαν σε ΝΑ σε σχέση με άτομα που δεν εξελίχθηκαν,⁷¹ ενώ σε άλλη μελέτη υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης μπόρεσαν να προβλέψουν νοητική έκπτωση.⁷² Σε άλλη μελέτη, χρησιμοποιώντας στοιχεία που συλλέχθηκαν από το 1991 έως το 2002, οι ερευνητές διερεύνησαν τη σχέση που υπάρχει μεταξύ ομοκυστεΐνης πλάσματος και νοητικής λειτουργίας, έτσι τουλάχιστον όπως αυτή εκτιμάται από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Ο πληθυσμός τους, 2096 άτομα χωρίς άνοια και χωρίς εγκεφαλικό επεισόδιο, χωρίστηκε σε 3 ηλικιακές ομάδες (40–49 έτη, 50–59 έτη, 60–82 έτη), γιατί υπήρχε αλληλεπίδραση της ομοκυστεΐνης με την ηλικία στη συσχέτιση με τη νοητική απόδοση. Στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ ομοκυστεΐνης και της επίδοσης σε νοητικές μετρήσεις για τα άτομα 60 ετών και άνω, ακόμα και μετά από στάθμιση αναφορικά με την ηλικία, τα επίπεδα φυλλικού, βιταμίνης Β6, βιταμίνης Β12 και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Δεν υπήρχε αντίστοιχη συσχέτιση στις ηλικίες μικρότερες των 60 ετών. Πιθανές εξηγήσεις για αυτό το φαινόμενο είναι ότι οι ηλικιωμένοι μπορεί να είναι πιο ευάλωτοι στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στη σχέση ομοκυστεΐνης και νόησης και το ότι οι ηλικιωμένοι είναι για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα εκτεθειμένοι στα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης.⁷³

Διάφοροι αυξητικοί παράγοντες προτάθηκαν ως πιθανοί δείκτες αίματος στη ΝΑ: ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF), ο νευροτροφικός παράγοντας προερχόμενος από κύτταρα της νευρογλοίας (GDNF), ο ινσουλινομορφος αυξητικός παράγοντας (IGF), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), ο προερχόμενος από τα αιμοπετάλια αυξητικός παράγοντας (PDGF-BB), η σερπίνη F1, αλλά τα αποτελέσματα στερούνται επιβεβαιωτικών μελετών.^{74–77}

Μια διασταυρούμενη μελέτη (cross-sectional) από την Αυστραλία δείχνει ότι τα συνολικά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Ε (ApoE) και ApoE-ε4 φαίνεται να είναι σημαντικά χαμηλότερα στο πλάσμα σε ασθενείς με ΝΑ και μάλιστα η μείωση των

επιπέδων τους σχετίζεται με το φορτίο αμυλοειδούς στον εγκέφαλο που εκτιμήθηκε με PiB-PET. Τα επίπεδα ApoE ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε άτομα ομοζυγώτες για το ε4 αλληλίο. Στους NA ετεροζυγώτες της ApoE ε3/ε4 τα επίπεδα ApoE-ε4 μειώνονται, δείχνοντας ότι τα επίπεδα ApoE-ε3 αυξάνονται με την ασθένεια.⁷⁸ Παλαιότερες μελέτες κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα, αν και υπάρχουν και μελέτες που δεν κατέληξαν σε σημαντική συσχέτιση.⁵⁸

Η κλαστερίνη ή απολιποπρωτεΐνη J είναι μια αμυλοειδική συνοδός πρωτεΐνη (chaperone), η οποία πρόσφατα σχετίστηκε με τον βαθμό ατροφίας του ενδορρινικού φλοιού, με τη βαρύτητα της νόσου στην αρχική εκτίμηση και με ταχεία εξέλιξη της NA.⁷⁹

Σύμφωνα με άλλη μελέτη, η συγκέντρωση πλάσματος της κλαστερίνης συσχετίζεται σημαντικά με τον αρχικό επιπολασμό και τη βαρύτητα της NA, αλλά όχι με την επίπτωσή της.⁸⁰ Έτσι η κλαστερίνη μπορεί να είναι χρήσιμη ως διαγνωστικό εργαλείο και ως δείκτης της προόδου της νόσου, αλλά όχι ως δείκτης πρόβλεψης του κινδύνου εμφάνισης άνοιας.

5.3. Απεικονιστικοί δείκτες

Αρχικά ο ρόλος της νευροαπεικόνισης στη διάγνωση της NA ήταν ο αποκλεισμός άλλων παθολογιών που ενδεχομένως θα προκαλούσαν τη νοητική έκπτωση, όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμάτωμα, όγκος. Σταδιακά το επιστημονικό ενδιαφέρον στράφηκε στη Μαγνητική Τομογραφία και

τις πληροφορίες που αυτή μπορεί να δώσει είτε ως προς τον τύπο της ατροφίας, είτε ως προς την ύπαρξη αγγειακών αλλοιώσεων. Ο πιο καθιερωμένος δείκτης είναι η ατροφία του μέσου κροταφικού λοβού και ο όγκος των ιπποκάμπων.⁸¹ Η ατροφία του μέσου κροταφικού λοβού, όπως μπορεί να εκτιμηθεί από μια στεφανιαία τομή με οπτική μέθοδο εκτίμησης, φαίνεται ότι μπορεί να ξεχωρίσει ασθενείς με πιθανή NA από άτομα χωρίς νοητική έκπτωση με ευαισθησία 80% και ειδικότητα 82% και από ΗΝΔ αμνησικού τύπου με ευαισθησία 80% και ειδικότητα 82%.⁸²

Επίσης, η μειωμένη πρόσληψη φθοροδεοξυγλυκόζης (FDG) σε PET στις κροταφοβρεγματικές περιοχές έδειξε ότι μπορεί να διακρίνει ασθενείς με NA από άτομα χωρίς άνοια με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 89%.⁸³

Η σημαντικότητα αυτών των δεικτών φαίνεται άλλωστε και στο γεγονός ότι προτείνονται στα προαναφερθέντα νεότερα ερευνητικά κριτήρια της ομάδας εργασίας National Institute on Aging/Alzheimer's Association.⁷⁵

6. Συμπερασματικά

Αν και η διάγνωση της NA στην καθ' ημέρα κλινική πράξη είναι κυρίως κλινική, φαίνεται ότι η συμβολή εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων, καθώς και οι εξελίξεις στο πεδίο των βιολογικών δεικτών έχουν αρχίσει να επηρεάζουν τη διαγνωστική διαδικασία. Ήδη έχουν επιβεβαιωθεί αξιόπιστοι δείκτες στο ENY και απεικονιστικοί δείκτες με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Βιβλιογραφία

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005, 366:2112–2117
2. ADI. *World Alzheimer Report*. London, Alzheimer's Disease International, 2009
3. Organization. WH. World Health Report 2003. *Shaping the future*. Geneva, World Health Organization, 2003
4. Wimo A, Prince M. World Alzheimer Report 2010. *The Global Economic Impact of Dementia*, 2010
5. Wimo A, Jonsson L, Gustavsson A et al. The economic impact of dementia in Europe in 2008 – cost estimates from the Eurocode project. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011, 26:825–832
6. Κυριόπουλος Ι, Βανδώρου Χ, Ζαβράς Α και συν. Το κόστος της άνοιας τύπου Alzheimer στην Ελλάδα. Στο: Τσολάκη Μ, Κάζης Α (Συντ.) Άνοια: Ιατρική και κοινωνική πρόκληση. Θεσσαλονίκη, University Studio Press AE, 2005
7. Prince M. Care arrangements for people with dementia in developing countries. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, 19:170–177
8. Schneider J, Murray J, Banerjee S et al. EURO CARE: A cross-national study of co-resident spouse carers for people with Alzheimer's disease: I-Factors associated with carer burden. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999, 14:651–661
9. Langa KM, Chernew ME, Kabeto MU et al. National estimates of the quantity and cost of informal caregiving for the elderly with dementia. *J Gen Intern Med* 2001, 16:770–778
10. Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer Report 2011. *The benefits of early diagnosis and intervention*, 2011
11. Pinner G, Bouman WP. Attitudes of patients with mild dementia and their carers towards disclosure of the diagnosis. *Int Psychogeriatr* 2003, 15:279–288
12. Fahy M, Wald C, Walker Z, Livingston G. Secrets and lies: the dilemma of disclosing the diagnosis to an adult with dementia. *Age Ageing* 2003, 32:439–441
13. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work

- Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984, 34:939–944
14. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001, 56:1143–1153
 15. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011, 7:263–269
 16. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007, 6:734–746
 17. American Psychiatric Association. *Diagnostic criteria from DSM-IV-TR*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000
 18. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011, 7:280–292
 19. Morris JC, Price AL. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2001, 17:101–118
 20. Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol Aging* 1998, 19:109–116
 21. Klunk WE. Biological markers of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998, 19:145–147
 22. Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS et al. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *J Am Geriatr Soc* 2005, 53:1944–1950
 23. Wright CF, Hall A, Matthews FE et al. Biomarkers, dementia, and public health. *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1180:11–19
 24. Coley N, Andrieu S, Delrieu J et al. Biomarkers in Alzheimer's disease: not yet surrogate endpoints. *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1180:119–124
 25. Hurko O. The uses of biomarkers in drug development. *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1180:1–10
 26. Akuffo EL, Davis JB, Fox SM et al. The discovery and early validation of novel plasma biomarkers in mild-to-moderate Alzheimer's disease patients responding to treatment with rosiglitazone. *Biomarkers* 2008, 13:618–636
 27. Mattsson N, Zetterberg H. Alzheimer's disease and CSF biomarkers: Key challenges for broad clinical applications. *Biomark Med* 2009, 3:735–737
 28. Lewczuk P, Kamrowski-Kruck H, Peters O et al. Soluble amyloid precursor proteins in the cerebrospinal fluid as novel potential biomarkers of Alzheimer's disease: a multicenter study. *Mol Psychiatry* 2010, 15:138–145
 29. Zetterberg H, Andreasson U, Hansson O et al. Elevated cerebrospinal fluid BACE1 activity in incipient Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008, 65:1102–1107
 30. Shoji M. Biomarkers of the dementia. *Int J Alzheimers Dis* 2011, 2011:564321
 31. Buerger K, Ewers M, Pirttila T et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* 2006, 129:3035–3041
 32. Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H. CSF biomarkers: pinpointing Alzheimer pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1180:28–35
 33. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H et al. Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1–42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012, 69:98–106
 34. de Souza LC, Lamari F, Belliard S et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011, 82:240–246
 35. Zetterberg H, Andreasen N, Blennow K. Increased cerebrospinal fluid levels of transforming growth factor-beta 1 in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2004, 367:194–196
 36. Song F, Poljak A, Smythe GA et al. Plasma biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 2009, 61:69–80
 37. Swardfager W, Lanctot K, Rothenburg L et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2010, 68:930–941
 38. Pratico D, Clark CM, Liun F et al. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002, 59:972–976
 39. Montine TJ, Montine KS, McMahan W et al. F2-isoprostanes in Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Antioxid Redox Signal* 2005, 7:269–275
 40. de Leon MJ, Mosconi L, Li J et al. Longitudinal CSF isoprostane and MRI atrophy in the progression to AD. *J Neurol* 2007, 254:1666–1675
 41. de Leon MJ, DeSanti S, Zinkowski R et al. Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2006, 27:394–401
 42. Davidsson P, Jahn R, Bergquist J et al. Synaptotagmin, a synaptic vesicle protein, is present in human cerebrospinal fluid: a new biochemical marker for synaptic pathology in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol* 1996, 27:195–210
 43. Mayeux R, Honig LS, Tang MX et al. Plasma A[β]40 and A[β]42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology* 2003, 61:1185–1190
 44. van Oijen M, Hofman A, Soares HD et al. Plasma A β (1–40) and A β (1–42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol* 2006, 5:655–660
 45. Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J et al. Association of low plasma A β 42/A β 40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007, 64:354–362
 46. Sundelof J, Giedraitis V, Irizarry MC et al. Plasma beta amyloid and the risk of Alzheimer disease and dementia in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Arch Neurol* 2008, 65:256–263
 47. Lopez OL, Kuller LH, Mehta PD et al. Plasma amyloid levels and the risk of AD in normal subjects in the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2008, 70:1664–1671
 48. Roher AE, Esh CL, Kokjohn TA et al. Amyloid beta peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009, 5:18–29

49. Hampel H, Shen Y, Walsh DM et al. Biological markers of amyloid beta-related mechanisms in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 2010, 223:334–346
50. Lambert JC, Schraen-Maschke S, Richard F et al. Association of plasma amyloid beta with risk of dementia: the prospective Three-City Study. *Neurology* 2009, 73:847–853
51. Lovestone S, Francis P, Kloszewska I et al. AddNeuroMed-the European collaboration for the discovery of novel biomarkers for Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2009, 1180:36–46
52. Hye A, Lynham S, Thambisetty M et al. Proteome-based plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Brain* 2006, 129:3042–3050
53. Thambisetty M, Hye A, Foy C et al. Proteome-based identification of plasma proteins associated with hippocampal metabolism in early Alzheimer's disease. *J Neurol* 2008, 255:1712–1720
54. Cutler P, Akuffo EL, Bodnar WM et al. Proteomic identification and early validation of complement 1 inhibitor and pigment epithelium-derived factor: Two novel biomarkers of Alzheimer's disease in human plasma. *Proteomics Clin Appl* 2008, 2:467–477
55. Thambisetty M, Simmons A, Hye A et al. Plasma biomarkers of brain atrophy in Alzheimer's disease. *PLoS One* 2011, 6: e28527
56. Mangialasche F, Polidori MC, Monastero R et al. Biomarkers of oxidative and nitrosative damage in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ageing Res Rev* 2009, 8:285–305
57. Irizarry MC, Yao Y, Hyman BT et al. Plasma F2A isoprostane levels in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2007, 4:403–405
58. Irizarry MC. Biomarkers of Alzheimer disease in plasma. *NeuroRx* 2004, 1:226–234
59. Rivest S, Lacroix S, Vallieres L et al. How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000, 223:22–38
60. Honjo K, van Reekum R, Verhoeff NP. Alzheimer's disease and infection: do infectious agents contribute to progression of Alzheimer's disease? *Alzheim Dement* 2009, 5:348–360
61. Miklosy J. Alzheimer's disease – a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *J Neuroinflammation* 2011, 8:90
62. Miklosy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med* 2011, 13:e30
63. Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease. *Neurology* 2006, 66:938–940
64. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E et al. Five-year survival after *Helicobacter pylori* eradication in Alzheimer disease patients. *Cogn Behav Neurol* 2010, 23:199–204
65. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol* 2009, 256:758–767
66. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E et al. Increased cerebrospinal fluid *Helicobacter pylori* antibody in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* 2009, 119:765–777
67. Malaguarnera M, Bella R, Alagona G et al. *Helicobacter pylori* and Alzheimer's disease: a possible link. *Eur J Intern Med* 2004, 15:381–386
68. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E et al. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol* 2009, 216:92–97
69. Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002, 346:476–483
70. Blasko I, Jellinger K, Kemmler G et al. Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: prediction by plasma amyloid beta 42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine. *Neurobiol Aging* 2008, 29:1–11
71. Gabryelewicz T, Styczynska M, Luczywek E et al. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007, 22:563–567
72. Tucker KL, Qiao N, Scott T et al. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 2005, 82:627–635
73. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB et al. Homocysteine and cognitive performance in the Framingham offspring study: age is important. *Am J Epidemiol* 2005, 162:644–653
74. O'Bryant SE, Hobson V, Hall JR et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009, 17:337–341
75. Marksteiner J, Kemmler G, Weiss EM et al. Five out of 16 plasma signaling proteins are enhanced in plasma of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011, 32:539–540
76. Ray S, Britschgi M, Herbert C et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med* 2007, 13:1359–1362
77. Olson L, Humpel C. Growth factors and cytokines/chemokines as surrogate biomarkers in cerebrospinal fluid and blood for diagnosing Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Exp Gerontol* 2010, 45:41–46
78. Gupta VB, Laws SM, Villemagne VL et al. Plasma apolipoprotein E and Alzheimer disease risk: the AIBL study of aging. *Neurology* 2011, 76:1091–1098
79. Thambisetty M, Simmons A, Velayudhan L et al. Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67:739–748
80. Schrijvers EM, Koudstaal PJ, Hofman A et al. Plasma clusterin and the risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2011, 305:1322–1326
81. Ryan NS, Fox NC. Imaging biomarkers in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2009, 1180:20–27
82. Duara R, Loewenstein DA, Potter E et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology* 2008, 71:1986–1992
83. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011, 26:627–645

Φαρμακευτική αντιμετώπιση της άνοιας

Μ. Τσολάκη, Ι. Μαυρουδής

*Γ' Νευρολογική Κλινική, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου»,
Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσα-
λονίκης, Θεσσαλονίκη*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Σήμερα η καλύτερη αντιμετώπιση της άνοιας είναι ο συνδυασμός φαρμακευτικής αγωγής, εκπαίδευσης, νευροαποκατάστασης των ασθενών και συμβουλευτικής των συγγενών-πειθαθαπόντων. Για 90 ολόκληρα χρόνια, από τότε που για πρώτη φορά ο Alois Alzheimer περιέγραψε τη νόσο Alzheimer (NA) κλινικά και νευροπαθολογικά, οι ιατροί παρακολουθούσαν τη συνεχή έκπτωση στις νοητικές λειτουργίες, στις καθημερινές δραστηριότητες καθώς επίσης και τις διαταραχές συμπεριφοράς χωρίς να έχουν τη δυνατότητα να προσφέρουν θεραπευτικά. Τα τελευταία 20 χρόνια, κάποια φάρμακα πέρασαν τη δοκιμασία της συμπτωματικής αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας στη NA και έτσι σήμερα υπάρχει η ευκαιρία φαρμακευτικής αντιμετώπισης της άνοιας ενώ η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση γνώρισε στις μέρες μας, επίσης, μεγάλη πρόοδο. Μέχρι να βρεθούν φάρμακα που θα τροποποιούν τη NA η καλύτερη χρήση των διαθέσιμων φαρμακευτικών ουσιών είναι πολύ σημαντική. Τα ερωτήματα που δεν έχουν απαντηθεί μέχρι σήμερα στην τρέχουσα φαρμακευτική αντιμετώπιση της άνοιας είναι πό-τε πρέπει να σταματάμε τη φαρμακευτική αγωγή, ποιοι ασθενείς είναι εκείνοι που θα απαντήσουν στην αγωγή, ποιοι βιολογικοί δείκτες θα καθορί-σουν αυτή την απάντηση. Μελλοντικά περιμένου-με φάρμακα που θα τροποποιούν τη νόσο, όπως είναι τα εμβόλια, η γενετική θεραπεία και η εφαρ-μογή των βλαστοκυττάρων.

Λέξεις ευρετηρίου Φαρμακευτική αντιμετώπιση, άνοια, νόσος Alzheimer, μελλοντικές θεραπείες.

Αλληλογραφία: Μ. Τσολάκη, Δεσπεραί 3, 546 21 Θεσσα-
λονίκη
e-mail: tsolakim1@ath.forthnet.gr

Pharmaceutical management of dementia

M. Tsolaki, I. Mavroudis

*3rd Neurology Department, “G. Papanikolaou” Gene-
ral Hospital, Medical School, Aristotle University of
Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*

ABSTRACT Today, the best management of dementia is the combination of pharmaceutical management, rehabilitation of the patients and education and counseling of caregivers. For 90 years, since Alois Alzheimer described for the first time the clinical and pathological picture of Alzheimer’s Disease, the physicians followed the deterioration of cognitive and functional abilities of the patients as well as the behavioral problems without having the opportunity to use any medications for the treatment of the disease. The last 20 years some medications had an approval worldwide as symptomatic treatment, so today there is a chance of pharmaceutical but also non pharmaceutical management of the disease. Until new modifying treatments will be approved we have to use the cholinesterase inhibitors and memantine in the best way. There are some questions yet which have to be answered: When have we to stop cholinesterase inhibitors or Memantine, who are the patients who will be the best responders and which are the best biological markers for this disease. Future treatments are the immunization treatment, gene therapy and the use of stem cells.

Key words Pharmaceutical management, dementia, Alzheimer’s disease, future treatment.

Corresponding author: M. Tsolaki, 3 Desperai street, GR-546 21
Thessaloniki, Greece
e-mail: tsolakim1@ath.forthnet.gr

1. Τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή

Μέχρι πρόσφατα οι δυνατότητες για την αντιμετώπιση της άνοιας ήταν πραγματικά περιορισμένες. Ακόμη και σήμερα, δεν υπάρχει κάποια αγωγή που να προλαμβάνει την εμφάνιση ή να σταματά πλήρως την εξέλιξη της νόσου. Επομένως, προς το παρόν, δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία ή προληπτική αγωγή για τη νόσο Alzheimer (NA). Ωστόσο, πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί ειδικά σκευάσματα για την άνοια, με τα οποία μπορούμε πλέον να βελτιώσουμε τα συμπτώματα της νόσου και να καθυστερήσουμε την επιδείνωση.

Τη δεκαετία του '70 αποδείχθηκε για πρώτη φορά η σύνδεση της μνήμης με το χολινεργικό σύστημα και της NA με τα χολινεργικά ελλείμματα. Έτσι βρέθηκε εκλεκτική απώλεια των χολινεργικών νευρώνων στον βασικό πυρήνα του Meynert^{1,2} και σοβαρή απώλεια της φλοιικής χολινεργικής νεύρωσης όπως επίσης και ελάττωση στη διαθεσιμότητα των επιπέδων της ακετυλοχολίνης (ACh), της χολινοακετυλοτρανσφεράσης (ChAT) και της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE).^{3,4}

Τα φάρμακα τα οποία έχουν εγκριθεί τα τελευταία δέκα χρόνια για τη NA είναι η τακρίνη (Cognex) το 1993 στις ΗΠΑ και το 1996 στην Ελλάδα, η ντονεπεζίλη, μία πιπεριδίνη (Aricept) το 1997 στις ΗΠΑ και το 1998 στην Ελλάδα, η ριβαστιγμίνη, μία φαινυλ-καρβαμάτη (Exelon) το 1999 στην Ελλάδα και το 2000 στις ΗΠΑ, η γκαλανταμίνη, ένα αλκαλοειδές της φαινανθρένης (Reminyl) το 2000 στην Ευρώπη και το 2001 στην Ελλάδα και η Μεμαντίνη (Ebixa) το 2002 στην Ευρώπη και το 2003 στην Ελλάδα και στις ΗΠΑ.

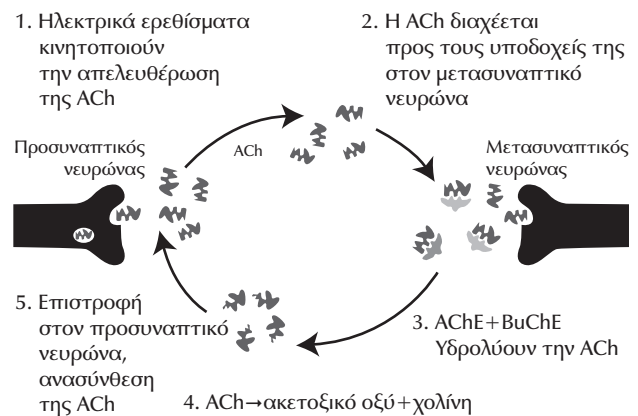
Τα πρώτα τρία φάρμακα είναι αναστολείς χολινεστερασών, το τέταρτο είναι αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης και συγχρόνως θετικός αλλοστερικός τροποποιητής των νικοτινικών υποδοχέων, ενώ το τελευταίο είναι γλουταμινεργικός ανταγωνιστής (ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων). Το πρώτο φάρμακο θεωρείται η μεγάλη ιστορική αρχή, αλλά σήμερα δεν χρησιμοποιείται, διότι αφενός η ημερήσια δόση του κατανέμεται σε 4 δόσεις, αφετέρου, προκαλώντας αύξηση των τρανσαμινασών σ' έναν μικρό αριθμό ασθενών δεν δίνει τη δυνατότητα στους ιατρούς να το χρησιμοποιούν χωρίς περιορισμούς.

Όλοι οι παγκόσμιοι οργανισμοί που έχουν ασχοληθεί με την αντιμετώπιση της NA υποστηρίζουν τη χρησιμοποίηση των ανωτέρω φαρμάκων για την αντιμετώπιση της NA. Η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία (American Psychiatric Association, APA),⁵ το National Institute for Clinical Excellence,⁶ η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας (American Academy of Neurology),⁷ οι εταιρίες AAGP/AA/AGS με τη δήλωση συναίνεσης (consensus statement),⁸ η Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιριών (European Federation of Neurological Societies).⁹

Η NA αποτελεί μια προοδευτική, εκφυλιστική νόσο, που απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία. Για τον λόγο αυτό, οι θεραπείες που αποσκοπούν στη βελτίωση των συμπτωμάτων της NA πρέπει να είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές για πολλά χρόνια.

2. Αναστολείς χολινεστερασών

Η βιολογική δράση των χολινεστερασών είναι ο τερματισμός της διέγερσης της χολινεργικής σύναψης στο νευρικό σύστημα με ταχεία υδρόλυση του νευροδιαβιβαστή ACh. Όπως φαίνεται στην εικόνα 1, στον φυσιολογικό εγκέφαλο ένα ηλεκτρικό ερέθισμα φτάνει στο τέλος του προσυναπτικού νευρώνα και ελευθερώνει από τα προσυναπτικά κυστίδια ACh στη συναπτική σχισμή. Η ACh στη συνέχεια διασχίζει εγκαρσίως τη συναπτική σχισμή και δεσμεύεται σε συγκεκριμένους υποδοχείς (μυσκαρινικούς και νικοτινικούς) που βρίσκονται στον μετασυναπτικό νευρώνα, μετα-

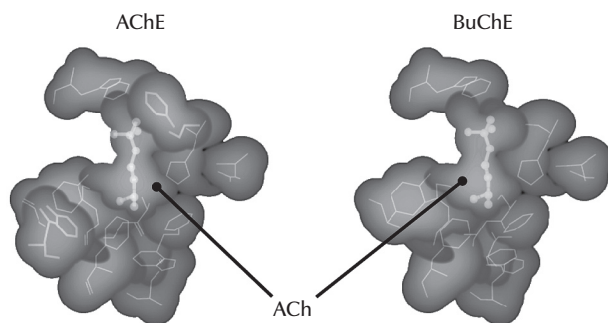


Εικόνα 1. Φυσιολογική χολινεργική λειτουργία στη νευρική σύναψη του εγκέφαλου

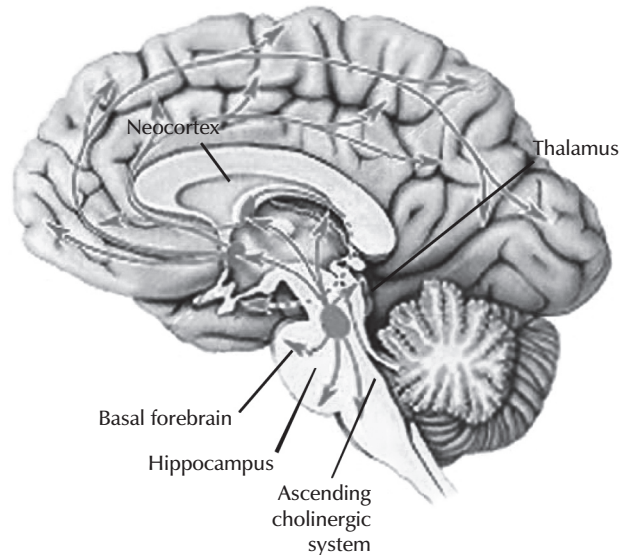
φέροντας με αυτόν τον τρόπο το ηλεκτρικό ερέθισμα.

Στη συναπτική σχισμή, η ACh υδρολύεται και από τις δύο χολινεστεράσες, ακετυλοχολινεστεράση, AChE (που βρίσκεται κυρίως στον εγκέφαλο) και βουτυρυλοχολινεστεράση, BuChE (που βρίσκεται κυρίως στο περιφερικό νευρικό σύστημα στον φυσιολογικό εγκέφαλο) σε ακετοξικό οξύ και χολίνη. Η χολίνη επαναπροσλαμβάνεται στον προσυναπτικό νευρώνα και χρησιμοποιείται για την επανασύνθεση της ACh, η οποία αποθηκεύεται στα συναπτικά κυστίδια. Στη συνέχεια ο προσυναπτικός νευρώνας είναι έτοιμος για απελευθέρωση νέων ποσοτήτων του νευροδιαβιβαστή. Η ACh διαθέτει παράλληλα μια αυτορρυθμιστική δράση. Μπορεί να δεσμευτεί στους προσυναπτικούς νικοτινικούς υποδοχείς, διεγείροντας με αυτόν τον τρόπο την περαιτέρω απελευθέρωση της από τον προσυναπτικό νευρώνα. Επιπλέον, η ACh μπορεί να διεγείρει προσυναπτικούς νικοτινικούς υποδοχείς σε παρακείμενη απόληξη νευρώνα. Αυτός ο κύκλος σημαίνει φυσιολογική χολινεργική νευρομεταβίβαση, φυσιολογική ανάπτυξη του ΚΝΣ και επιβίωση. Η καταλυτική θέση των χολινεστερασών φαίνεται στην εικόνα 2. Η κατανομή των χολινεργικών νευρώνων και των προβολών τους φαίνεται στην εικόνα 3.

Έχουν γίνει μικρές μελέτες και με άλλους, εκτός των εγκεκριμένων, αναστολείς χολινεστερασών. Ο κίνδυνος το να προχωρήσουν οι έρευνες με αυτούς είναι ότι πρέπει να αποδείξουν ότι έχουν καλύτερα αποτελέσματα από αυτά των ήδη υπάρχοντων φαρμάκων. Αν γίνει μελλοντικά έρευνα με αυτά τα φάρμακα θα ήταν ενδιαφέρον να ερευ-



Εικόνα 2. Καταλυτικό κέντρο της AChE και BuChE. Και οι δύο υδρολύουν την ακετυλοχολίνη



Εικόνα 3. Το χολινεργικό σύστημα του εγκεφάλου

νηθεί αν έχουν κάποια επίδραση στη νευροφυσιολογία της ΝΑ.¹⁰

Τα δέκα χρόνια εμπειρίας με τους αναστολείς μπορούν να χωρίσουν την ιστορία των αναστολέων στο παρελθόν, στο παρόν και στο μέλλον.

Η ιστορία των αναστολέων των χολινεστερασών αρχίζει το 1986 όταν ο Summers δημοσίευσε για πρώτη φορά καλά αποτελέσματα με την τακρίνη σε 17 ασθενείς. Βέβαια πριν από τις κλινικές μελέτες με την τακρίνη έγιναν προσπάθειες με πρόδρομες ουσίες της ACh, τη χολίνη¹¹ και τη λεκιθίνη (phosphatidylcholine) μέχρι και 25 g, ημερησίως,^{12,13} χωρίς καλά αποτελέσματα έστω και συμπτωματικά και χωρίς πρόσθετα αποτελέσματα με την τακρίνη αργότερα.¹⁴⁻¹⁶ Δεν παρατηρήθηκαν καλά αποτελέσματα στην εξέλιξη της νόσου ακόμη και με τη χορήγηση υψηλής δόσης λεκιθίνης.¹⁷

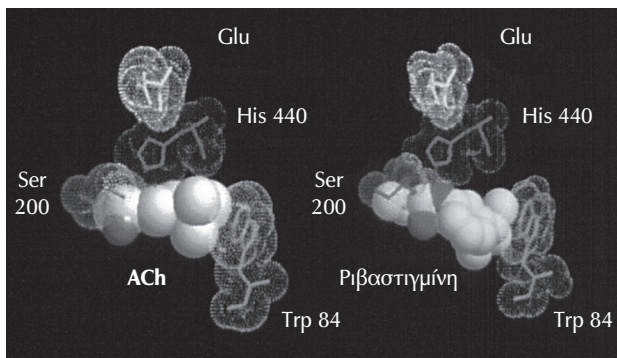
Στηριγμένος στη γνώση της δεκαετίας του '70 ότι το χολινεργικό σύστημα είναι το πρώτο που προσβάλλεται στη ΝΑ και γνωρίζοντας ότι η χορήγηση πρόδρομων ουσιών της ACh όπως είναι η χολίνη και η λεκιθίνη δεν βελτιώνουν τη νόσο, ο David Drachman σκέφτηκε την αύξηση της ποσότητας της ACh στη νευρο-νευρική σύναψη στον εγκέφαλο αναστέλλοντας με κατάλληλα φάρμακα την AChE, η οποία είναι ένα ένζυμο που υδρο-

λύει την ACh σε χολίνη και ακετοξικό οξύ (εικ. 1). Τα φάρμακα αυτά θα έπρεπε να έχουν παρόμοια δομή με την ACh (εικόνες 3, 4).

Οι αναστολείς χολινεστερασών μπορούν να διατηρήσουν στα ίδια επίπεδα και τη μνήμη και τη σκέψη, να βοηθήσουν σε προβλήματα συμπεριφοράς και να επηρεάσουν τον τρόπο που οι περισσότεροι ασθενείς αντεπεξέρχονται στις απαιτήσεις των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής τους πρώτους 6 ή και 12 μήνες. Μπορούν να τους βοηθήσουν να επικοινωνούν καλύτερα, να αναπτύσσουν κοινωνικές σχέσεις, να συμμετέχουν σε χόμπι, να τρώνε και να ντύνονται μόνοι τους.

Για να εκτιμήσουμε τα θεραπευτικά αποτελέσματα, θα πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι στην άνοια –ανεξάρτητα του τύπου της άνοιας– διακρίνουμε 3 κύριους τομείς συμπτωμάτων τα οποία διαταράσσονται: (α) η μνήμη και γενικότερα η νοητική λειτουργία, (β) η λειτουργική ικανότητα και (γ) οι διαταραχές της συμπεριφοράς.

Η μνήμη και η νοητική λειτουργία αξιολογήθηκαν στις μελέτες των σκευασμάτων για την άνοια, με βάση την κλίμακα ADAS-Cog (μία αναλυτική ψυχομετρική δοκιμασία αναφοράς, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί μόνο στις μελέτες και όχι στην καθημερινή κλινική πράξη, λόγω πολυπλοκότητας και μεγάλης διάρκειας). Γνωρίζουμε ότι ένας ασθενής με άνοια που δεν λαμβάνει θεραπεία, παρουσιάζει λόγω της προοδευτικής επιδείνωσης της νόσου κατά μέσον όρο απώλεια 3,5 βαθμών της κλίμακας ADAS-Cog μέσα σε 6 μήνες και 7–8 βαθμούς τον χρόνο.¹⁰

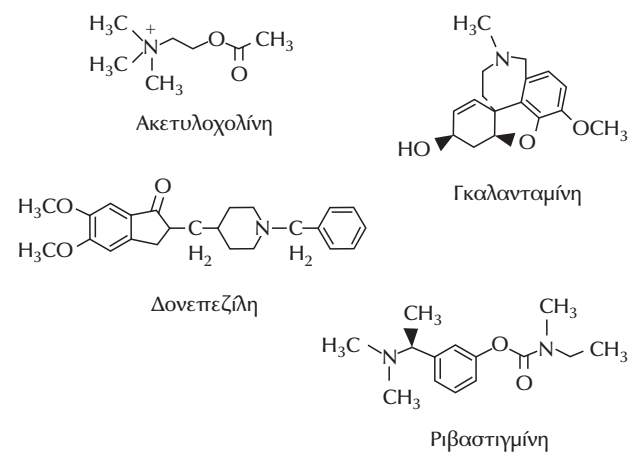


Εικόνα 4. Τρισδιάστατη δομή της ACh και ενός αναστολέα της AChE και της BuChE, της ριβαστιγμίνης

2.1. Νοητικές διαταραχές

2.1.1. Δονεπεζίλη. Η βάση δεδομένων της Δονεπεζίλης που αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω έρευνας, περιλαμβάνει 18 τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που έγιναν από το 1991 έως το 2005.

Οι δημοσιευμένες εργασίες είναι 2000 και περισσότερες των 200 είναι τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Οι μελέτες της δονεπεζίλης στην ήπια νοητική διαταραχή δεν πέτυχαν τους πρωτογενείς στόχους αλλά βοήθησαν στην επιλογή των ασθενών και τον σχεδιασμό νέων μελετών.¹⁰ Η δονεπεζίλη έδειξε ότι είναι αποτελεσματική στην ADAS-Cog σε μια σειρά από διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μελέτες διάρκειας έως και 1 έτος, με αποτελέσματα στατιστικά σημαντικά σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.^{10,18–21} Μάλιστα τους πρώτους μήνες η βελτίωση αφορά σε αποτελεσματικότητα τέτοια, έτσι ώστε ο ασθενής, ο περιθάλπων και ο ιατρός πιστεύουν ότι τα συμπτώματα είναι καλύτερα όχι μόνο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, αλλά και σε σχέση με την κλινική εικόνα του ασθενούς πριν αρχίσει το φάρμακο. Η ομάδα της Σκανδιναβικής μελέτης ανέφερε ότι η θεραπεία διάρκειας ενός έτους με δονεπεζίλη μειώνει την έκπτωση της νοητικής λειτουργίας σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Προκειμένου να ληφθούν πληροφορίες σχετικά με τη μακροχρόνια κλινική χρήση της δονεπεζίλης,



Εικόνα 5. Η χημική δομή των αναστολέων των χολινεστερασών που χρησιμοποιούνται σήμερα

ασθενείς από τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, συνέχισαν τη λήψη δονεπεζίλης για διάστημα 3 ετών.⁷ Όπως και στις προηγούμενες μελέτες χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα ADAS-Cog, οι βαθμολογίες των ασθενών που έλαβαν δονεπεζίλη μειώθηκαν στη διάρκεια των 3 ετών, η μείωση αυτή όμως ήταν μικρότερη από την αναμενόμενη από μία ομάδα μαρτύρων που δεν έλαβε θεραπεία.

Μελέτες που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα για τη δονεπεζίλη αφορούν στην άπνοια στον ύπνο.²² Επίσης πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η δόση των 23 mg δίνει καλύτερα αποτελέσματα από το χάπι των 10 mg.²²

2.1.2. Ριβαστιγμίνη. Στις πρώτες μελέτες, όπου η ριβαστιγμίνη συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο επιδεινώθηκαν κατά 4 βαθμούς στην κλίμακα ADAS-Cog μέσα σε 6 μήνες. Αντίθετα, οι ασθενείς που έλαβαν ριβαστιγμίνη βελτιώθηκαν ως προς την αρχική τους κατάσταση. Μετά 6 μήνες θεραπείας η ομάδα της ριβαστιγμίνης είχε 5 βαθμούς ADAS-Cog διαφορά από το εικονικό φάρμακο.²²

Όσον αφορά στα αποτελέσματα ελληνικής μελέτης με ριβαστιγμίνη,²³ ήταν ιδιαίτερα θετικά. Το 97% των ασθενών που έλαβαν ριβαστιγμίνη παρουσίασαν βελτίωση ή σταθεροποίηση της κατάστασής τους. Όσον αφορά στη μνήμη και τη νοητική τους ικανότητα, οι ασθενείς παρουσίασαν 29% βελτίωση της βαθμολογίας στην κλίμακα ADAS-Cog (Υποκλίμακα Ονομασίας Αντικειμένων και Δακτύλων – Naming Objects and Fingers Test). Θετικά επίσης αποτελέσματα έδειξαν και οι άλλες μετρήσεις, όπως η κλίμακα Mini Mental State Examination που έδειξε βελτίωση τη 12η εβδομάδα και σταθεροποίηση μετά από 6 μήνες αγωγής με ριβαστιγμίνη.

Η πιο σημαντική πρόσφατη εξέλιξη στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΝΑ είναι η εφαρμογή του διαδερμικού Αυτοκόλλητου ριβαστιγμίνης, μία φορά την ημέρα, που απέδειξε ότι αφενός είναι αποτελεσματικό αφετέρου είναι ασφαλές. Η νέα μορφή της ριβαστιγμίνης κυκλοφορεί στην Ελλάδα στη μορφή του διαδερμικού αυτοκόλλητου (Patch) για τη θεραπεία της ΝΑ από τον Μάρτιο του 2008. Το Exelon Patch, που πήρε έγκριση παγκοσμίως το 2007, αποτελεί μία πρωτοπόρα,

πολλά υποσχόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση γι' αυτή την τόσο σοβαρή και δύσκολη νόσο.

Η πραγματική αυτή καινοτομία που αποτελεί σε παγκόσμιο επίπεδο το διαδερμικό αυτοκόλλητο ριβαστιγμίνης, το οποίο στοχεύει στρατηγικά στα κρίρια σημεία που μεγιστοποιούν την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής θεραπείας στην άνοια, αυξάνει τις επιλογές του ιατρού, κυρίως σε περιπτώσεις όπου η κατάποση είναι προβληματική και οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη λήψη από το στόμα είναι μη ανεκτές. Ταυτόχρονα μπορεί να συντελέσει σημαντικά στη βελτίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς χάρη στην οπτική υπενθύμιση λήψης του φαρμάκου και την ευκολία χορήγησης που εξασφαλίζει. Μπορεί, επίσης, να συμβάλει θετικά στην παραμονή των ασθενών στη θεραπεία, κάτι πολύ χρήσιμο για τους ασθενείς με άνοια, αφού μελέτες επισημαίνουν αυτή την ανάγκη. Π.χ. μελέτη που έγινε στην Αμερική έδειξε ότι μόνο το 58% των ασθενών με άνοια σε θεραπεία από του στόματος παρέμενε στη θεραπεία για έναν χρόνο.

Η σαφώς καλύτερη ανοχή σε σχέση με την από του στόματος θεραπεία, όχι μόνο επιτρέπει την επίτευξη της βέλτιστης δόσης, αλλά βοηθάει τον ασθενή και τον περιθάλποντα κάνοντας τη λήψη θεραπείας ευκολότερη. Η πρωτοποριακή φαρμακευτική μορφή του διαδερμικού αυτοκόλλητου αποτελεί στην ουσία ένα τελείως διαφορετικό σκεύασμα, το οποίο επιτυγχάνει τη μέγιστη αποτελεσματική δόση στο συντομότερο χρονικό διάστημα από την έναρξη της θεραπείας, γεγονός που επηρεάζει θετικά την καλύτερη έκβαση της συνολικής θεραπείας.

Μελέτες που δημοσιεύτηκαν σχετικά πρόσφατα για τη ριβαστιγμίνη αφορούν στη βελτίωση της υποφλοιώδους άνοιας, τη σημαντική βελτίωση στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα των ασθενών με ΝΑ, τη βελτίωση στη λειτουργική μαγνητική τομογραφία των ασθενών με ήπια νοητική διαταραχή, την καλή ανοχή του συνδυασμού ριβαστιγμίνης και μεμαντίνης και την ασφάλεια και την ανοχή των μεγάλων δόσεων των 18 mg την ημέρα.

2.1.3. Γκαλανταμίνη. Σε όλες τις τυχαίοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας έως και 6 μηνών, οι ασθενείς σε γκαλανταμίνη έδειξαν σταθερά στατιστικά

σημαντική βελτίωση στην κλίμακα ADAS-Cog σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.²⁴⁻²⁶ Η βελτίωση αυτή καταγράφεται ήδη στους 3 πρώτους μήνες χορήγησης γκαλανταμίνης και αφορά σχεδόν σε 2 βαθμούς διαφορά στην ADAS-Cog από το εικονικό φάρμακο.²⁷ Η άμεση ανταπόκριση των ασθενών που έλαβαν γκαλανταμίνη αποδίδεται φαρμακολογικά στον διπλό μηχανισμό δράσης της ουσίας.

Τα οφέλη από τη χορήγηση γκαλανταμίνης καταδεικνύονται επίσης από το σημαντικό ποσοστό των ασθενών που βελτιώνουν τη νοητική λειτουργία τους κατά την αλλαγή θεραπείας από donepezil ή/και ριβαστιγμίνη σε γκαλανταμίνη. Μόλις στους 3 πρώτους μήνες χορήγησης γκαλανταμίνης, το ποσοστό των ασθενών που βελτίωσαν τη νοητική τους λειτουργία ήταν 68%.²⁷ Στις διάρκειες 6 μηνών, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που διατήρησε τη νοητική λειτουργία ήταν 65%, ενώ 32% των ασθενών έδειξε βελτίωση μεγαλύτερη των 4 βαθμών στην κλίμακα ADAS-Cog και 17% των ασθενών βελτίωση μεγαλύτερη των 7 βαθμών στην ίδια κλίμακα.²⁸

Σε μακροχρόνια χορήγηση 1 έτους σε δείγμα 353 ασθενών, οι ασθενείς σε γκαλανταμίνη παρουσίασαν 3,9 βαθμούς διαφορά στην κλίμακα ADAS-Cog από τους ασθενείς σε εικονικό φάρμακο.²⁴ Γενικά, η γκαλανταμίνη διατηρεί τη νοητική λειτουργία των ασθενών για τουλάχιστον 1 έτος, σε αντίθεση με τη donepezil, όπως καταγράφηκε σε τυχαιοποιημένη, παράλληλη, τυφλή για τον αξιολογητή, μελέτη 52 εβδομάδων σε 182 ασθενείς. Το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκε στη χορήγηση γκαλανταμίνης και βελτίωσε ή διατήρησε τη νοητική λειτουργία ήταν 55,2% σε σχέση με το 32,5% των ασθενών σε donepezil. Ειδικά για την υπο-ομάδα των ασθενών με μέτρια νόσο, η διαφορά ήταν εντονότερη. Το 58% των ασθενών ανταποκρίθηκε στην γκαλανταμίνη, σε σχέση με το 30% των ασθενών που ανταποκρίθηκε στη donepezil.²⁹

Σήμερα γίνεται μία παγκόσμια, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 2 χρόνων, η οποία θα είναι η πρώτη μελέτη με αναστολέα, διάρκειας 2 χρόνων, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

2.2. Διαταραχές λειτουργικότητας

Ήδη από την ημέρα της διάγνωσης της άνοιας εμφανίζεται διαταραχή της λειτουργικότητας του ασθενούς, δηλαδή της ικανότητάς του να εκτελεί τις καθημερινές δραστηριότητες, σύνθετες ή απλές. Είναι γνωστό, βέβαια, ότι σε όλα τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της άνοιας δεν περιέχεται η λειτουργική έκπτωση. Ωστόσο είναι γενικώς αποδεκτό ότι εάν δεν παρατηρούνται διαταραχές λειτουργικότητας δεν μπορούμε να μιλάμε για άνοια. Πρόκειται για τον παράγοντα που μαζί με τις διαταραχές συμπεριφοράς, καθιστά τη φροντίδα των ασθενών με άνοια ιδιαίτερα δύσκολη και προκαλεί μεγάλη επιβάρυνση στα πρόσωπα που την επωμίζονται.

Οι καθημερινές δραστηριότητες είναι σύνθετες και βασικές ή απλές. Οι σύνθετες δραστηριότητες προσβάλλονται σχετικά νωρίς ενώ οι βασικές δραστηριότητες καταργούνται βαθμιαία στα προχωρημένα στάδια της ΝΑ. Η προοδευτική έκπτωση των καθημερινών δραστηριοτήτων του ασθενούς αυξάνει το φορτίο της ΝΑ στους ασθενείς, στους περιθάλποντες και στην κοινωνία γενικότερα.

Η αδυναμία των καθημερινών δραστηριοτήτων αυξάνει το κόστος της φροντίδας αφενός άμεσα (ιατρική φροντίδα αλλά και νοσηλεία σε ειδικές μονάδες φροντίδας), αφετέρου έμμεσα (απώλεια μισθών λόγω ανικανότητας, μισθοί για πλήρη φροντίδα ή χαμένοι μισθοί των περιθαλπόντων).

Αν και οι οδηγίες του Αμερικανικού Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου περιλαμβάνουν μόνο τις νοητικές λειτουργίες και τη σφαιρική κατάσταση, ο Ευρωπαϊκός και Καναδικός αντίστοιχος οργανισμός αναγνωρίζει την σπουδαιότητα των καθημερινών δραστηριοτήτων και αποδέχονται ως αποτελεσματικό φάρμακο εκείνο που προκαλεί βελτίωση ή τουλάχιστον σταθεροποίηση και στις καθημερινές δραστηριότητες. Ωστόσο και οι ασθενείς αλλά και οι περιθάλποντες πρέπει να έχουν ρεαλιστικές προσδοκίες με τα μέχρι σήμερα φάρμακα. Συνήθως από τη στιγμή που θα χαθεί μια ικανότητα για καθημερινή δραστηριότητα είναι απίθανο να ξανακερδηθεί.

Υπάρχουν ενδείξεις από μεγάλες μελέτες ότι οι δραστηριότητες της καθημερινής ζωής βελτιώνονται ή καλύτερα σταθεροποιούνται στην ήπια έως μέτρια ΝΑ ενώ ελαττώνεται ο ρυθμός έκπτωσής τους στα πιο προχωρημένα στάδια με τη χορήγηση αναστολέων χολινεστερασών.

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες κλίμακες στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων των διαφόρων αναστολέων στις καθημερινές δραστηριότητες. Η κλίμακα PDS (Progressive Deterioration Scale) έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες με όλους τους αναστολείς και με τους τέσσερεις, αλλά αποτελέσματα έχουμε μόνο από τη ριβαστιγμίνη και την γκαλανταμίνη. Και τα δύο φάρμακα προκαλούν σταθεροποίηση των καθημερινών δραστηριοτήτων με στατιστικά σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η ανακοίνωση αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών με διαφορετικές κλίμακες δεν επιτρέπει τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ των αναστολέων, όσον αφορά στη λειτουργικότητα.

2.2.1. Δονεπεζίλη. Στη μοναδική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με ΝΑ διάρκειας 1 έτους διατήρησης της λειτουργικότητας (n=412 αξιολογήσιμα άτομα), οι ασθενείς που έλαβαν δονεπεζίλη διατήρησαν τη λειτουργικότητά τους 72% περισσότερο χρόνο από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς επισκέπτονταν την κλινική ανά 6 εβδομάδες στη διάρκεια της μελέτης και όταν εμφανιζόταν έκπτωση της λειτουργικής τους ικανότητας αποσύρονταν από τη μελέτη. Η πιθανότητα παραμονής στη μελέτη για ολόκληρο το έτος ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που λάμβαναν δονεπεζίλη σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.³⁰

2.2.2. Ριβαστιγμίνη. Η ριβαστιγμίνη είναι το πρώτο σκεύασμα που σε διεθνή κλινική μελέτη απέδειξε ότι πέραν της βελτίωσης της μνήμης, βελτιώνει τη λειτουργικότητα των ασθενών με άνοια και την ικανότητα να εκτελούν τις καθημερινές τους δραστηριότητες.³¹ Ας σημειωθεί ότι στην ως άνω μελέτη η αξιολόγηση της λειτουργικότητας έγινε από τα άτομα που φροντίζουν τον ασθενή, με βάση την κλίμακα Progressive Deterioration Scale. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σημαντικός αριθμός ασθενών μπορούσε να συζητά και να χειρίζεται τα χρήματά του καλύτερα. Να ταξι-

δεύει μόνος, να φροντίζει τον εαυτό του και να χειρίζεται τα αντικείμενα με μεγαλύτερη ευκολία.

2.2.3. Γκαλανταμίνη. Η επίδραση της γκαλανταμίνης στις διαταραχές λειτουργικότητας των ασθενών έχει μελετηθεί με τη χρήση δύο διαφορετικών κλιμάκων αξιολόγησης, της ADCS-ADL (The Alzheimer's Disease Co-operative Study ADL inventory) και της DAD (Disability Assessment in Dementia). Μόλις στους 3 πρώτους μήνες χορήγησης γκαλανταμίνης καταγράφεται στατιστικώς σημαντική διαφορά στη λειτουργικότητα, της τάξης των 4,3 βαθμών στην κλίμακα DAD υπέρ των ασθενών που έλαβαν γκαλανταμίνη, σε σχέση με τους ασθενείς σε εικονικό φάρμακο.³²⁻³⁴ Η διαφορά αυτή αφορά τόσο στις βασικές όσο και στις σύνθετες καθημερινές δραστηριότητες. Η λειτουργικότητα των ασθενών που έλαβαν γκαλανταμίνη διατηρήθηκε στο αρχικό επίπεδο για τουλάχιστον 1 έτος, σε αντίθεση με τους ασθενείς σε εικονικό φάρμακο που παρουσίασαν σημαντική επιδείνωση.

2.3. Διαταραχές συμπεριφοράς

Όλοι οι αναστολείς έχουν καλά αποτελέσματα στις διαταραχές συμπεριφοράς. Οι διαφορές τους στα ποσοτικά και ποιοτικά αποτελέσματα οφείλονται στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές τους διαφορές. Επειδή στο τεύχος αυτό αναφέρεται η αντιμετώπιση των διαταραχών συμπεριφοράς σε άλλο κεφάλαιο, δεν θα επεκταθούμε περισσότερο για τη συμβολή των αναστολέων χολινεστερασών στην αντιμετώπιση των διαταραχών συμπεριφοράς στη ΝΑ.

2.4. Φορτίο των περιθάλποντων

Στα αρχικά στάδια της νόσου, οι ασθενείς επιζητούν βοήθεια σε πιο πολύπλοκες διαδικασίες, όπως η διαχείριση οικονομικών ή νομικών θεμάτων. Καθώς, όμως, η νόσος εξελίσσεται, οι ασθενείς χρειάζονται βοήθεια ακόμη και στις πιο απλές και βασικές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, όπως το ντύσιμο, το πλύσιμο και η προσωπική περιποίηση. Η φροντίδα αυτή παρέχεται από τους περιθάλποντες, όπως καλούνται είτε τα μέλη του οικογενειακού περιβάλλοντος, είτε οι επαγγελματίες υγείας (π.χ. επισκέπτες υγείας, νοσηλευτές, κοινωνικοί λειτουργοί κ.ά.). Οι περιθάλποντες είναι επίσης υπεύθυνοι και για

την επίβλεψη των ασθενών, καθώς στα προχωρημένα στάδια της νόσου οι ασθενείς περιπλανώνται άσκοπα, με κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού από πτώσεις ή εμφανίζουν σοβαρές διαταραχές της συμπεριφοράς, χάνονται και απαιτούν 24ωρη παρακολούθηση και επίβλεψη. Η φροντίδα και επίβλεψη που παρέχεται στους ασθενείς από τα μέλη του οικογενειακού περιβάλλοντος συνδέεται τις περισσότερες φορές με αισθήματα κόπωσης, άγχους και απόγνωσης στους ίδιους τους περιθάλποντες, αισθήματα που οδηγούν σταδιακά στην κοινωνική απομόνωση, επιβαρύνοντας παράλληλα την ποιότητα ζωής τους. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, το φορτίο που δέχονται οι περιθάλποντες –ψυχολογικό, οικονομικό, κοινωνικό– μπορεί να γίνει τόσο δυσβάσταχτο, ώστε να τους οδηγήσει στην απόφαση να παραπέμψουν τον ασθενή σε ίδρυμα, μακριά από το οικογενειακό περιβάλλον που τις περισσότερες φορές λειτουργεί ευεργετικά.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση που θα μπορούσε να ενισχύσει τη λειτουργικότητα του ασθενούς με ήπια-μέτρια ΝΑ και θα τον καθιστούσε περισσότερο ανεξάρτητο, θα είχε παράλληλα να προσφέρει και σημαντικά οφέλη ως προς την ελάφρυνση του περιθάλποντα.

2.4.1. Δονεπεζίλη. Ο χρόνος που διατίθεται από τον περιθάλποντα για τη φροντίδα του ασθενούς τυπικά αυξάνεται με τη σοβαρότητα του σταδίου της νόσου. Η αντιμετώπιση των ασθενών με δονεπεζίλη και η βοήθεια στη διατήρηση της ικανότητας για την αυτοεξυπηρέτησή τους στις καθημερινές τους δραστηριότητες για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα δεν είναι μόνο χρήσιμη για τον ασθενή αλλά και για τον περιθάλποντα, όσον αφορά στον χρόνο που αφιερώνει στη φροντίδα του ασθενούς, αλλά και το φορτίο του.²²

2.4.2. Ριβαστιγμίνη. Τα θετικά αποτελέσματα της ριβαστιγμίνης στα λειτουργικά και συμπεριφορικά συμπτώματα της ΝΑ βοηθούν στην ελάττωση του χρόνου, της έντασης και του συνολικού φορτίου που σχετίζονται με τη φροντίδα των ασθενών και στο σπίτι και στο ίδρυμα.²²

2.4.3. Γκαλανταμίνη. Με βάση τα δεδομένα από 2 σημαντικές κλινικές μελέτες σε 825 ασθενείς με ΝΑ αποδείχθηκε ότι η καλή κατάσταση των ασθενών σε θεραπεία με γκαλανταμίνη οδηγεί σε σημαντι-

κή ελάφρυνση του φορτίου των περιθαλπόντων τους.^{35,36} Περισσότερο από τα 2/3 των περιθαλπόντων που επιβλέπουν ασθενείς σε γκαλανταμίνη μείωσαν τον βαθμό καταπόνησής τους, μόλις από τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας. Οι ασθενείς αποδείχθηκαν περισσότερο λειτουργικοί από τους ασθενείς που δεν ακολούθησαν τη συγκεκριμένη θεραπεία, σε σημείο που να μπορούν να μείνουν χωρίς επίβλεψη για περισσότερο χρόνο την ημέρα. Η ελάφρυνση των περιθαλπόντων που επιβλέπουν ασθενείς που παίρνουν γκαλανταμίνη σημειώθηκε και σε συγκριτική μελέτη μεταξύ γκαλανταμίνης και δονεπεζίλης. Η καταπόνηση των περιθαλπόντων μειώθηκε στην περίπτωση των ασθενών που έπαιρναν γκαλανταμίνη, τόσο στις αντικειμενικές μετρήσεις (objective caregiver burden, OB) όσο και στις υποκειμενικές (subjective caregiver burden, SB), σε αντίθεση με την καταπόνηση των περιθαλπόντων που επιβλέπουν ασθενείς που έπαιρναν δονεπεζίλη.²⁶ Τέλος, πρέπει να σημειώσουμε ότι η βελτίωση των διαταραχών συμπεριφοράς των ασθενών με ΝΑ που ακολουθούν θεραπεία με γκαλανταμίνη συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στη μείωση της καταπόνησης των περιθαλπόντων.³⁷ Τα παραπάνω στοιχεία θεωρούνται τα πρώτα επίσημα δεδομένα για τα οφέλη της γκαλανταμίνης, τόσο στους ασθενείς με ΝΑ όσο και στους ανθρώπους που φροντίζουν τους ασθενείς.

Τα σημαντικά αυτά αποτελέσματα της γκαλανταμίνης αποδίδονται στον διπλό τρόπο δράσης της: στην ενίσχυση της ακετυλοχολίνης, του χημικού αγγελιαφόρου που θεωρείται υπεύθυνος για την επικοινωνία των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου, αλλά, κυρίως, στην τροποποίηση των νικοτινικών υποδοχέων που ενισχύουν περαιτέρω τη διαθεσιμότητα της ακετυλοχολίνης.

2.5. Ασφάλεια

Το ζήτημα της ασφαλούς χορήγησης των σκευασμάτων για τους ασθενείς με άνοια είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς αυτοί είναι κατά τεκμήριο ηλικιωμένοι και συνήθως λαμβάνουν πληθώρα φαρμάκων για διάφορες άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις. Πρόσφατη μελέτη μάλιστα έδειξε ότι οι ασθενείς με ΝΑ είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕς) από ό,τι οι ασθενείς με Ήπια Νοητική Διαταραχή

παίρνοντας εικονικό φάρμακο. Το γεγονός αυτό ίσως οφείλεται στο ότι οι ασθενείς με ΝΑ, όντες μεγαλύτεροι έχουν μεγαλύτερη σωματική συννοσηρότητα.³⁸

2.5.1. Δονεπεζίλη. Η δονεπεζίλη είναι καλά ανεκτή όπως αποδεικνύεται από τα υψηλά ποσοστά ολοκλήρωσης (παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου) σε όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι χολινεργικού τύπου και κυρίως γαστρεντερικής εντόπισης, όπως ναυτία, διάρροια, έμετος. Γενικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και αποδράμουν με τη συνέχιση της θεραπείας. Επίσης σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών του προϊόντος δεν υπάρχουν αντενδείξεις συγχορήγησης με άλλα σκευάσματα.

2.5.2. Ριβαστιγμίνη. Η ριβαστιγμίνη μεταβολίζεται σχεδόν αποκλειστικά από το ένζυμο-στόχο. Δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ. Έχει βραχεία ημιπερίοδο ζωής στο πλάσμα (1–2 ώρες), ενώ μία απλή χορήγηση αναστέλλει το ένζυμο της AChE για 10–12 ώρες (όση είναι και η διάρκεια δράσης του). Παράλληλα η ριβαστιγμίνη παρουσιάζει χαμηλή δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.³⁹

Αποτέλεσμα του ως άνω μεταβολικού προφίλ είναι το γεγονός ότι η ριβαστιγμίνη μπορεί με ασφάλεια να συγχορηγηθεί με άλλα φάρμακα, για διάφορες συνυπάρχουσες παθήσεις. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τις κλινικές μελέτες. Στη μελέτη “ADENA”, η ριβαστιγμίνη χορηγήθηκε σε 3000 ασθενείς, 80% των οποίων ελάμβαναν συγχορηγούμενα σκευάσματα από 22 διαφορετικές φαρμακευτικές κατηγορίες. Δεν παρατηρήθηκαν προβλήματα αλληλεπίδρασης, ούτε επιβάρυνση της λειτουργίας της καρδιάς, ήπατος, νεφρών και των λοιπών ζωτικών οργάνων.^{40,41}

2.5.3. Ριβαστιγμίνη αυτοκόλλητο. Χάρη στην πολύ καλή ανοχή που παρουσιάζει στο γαστρεντερικό σύστημα –παρόμοια με το εικονικό φάρμακο– το διαδερμικό αυτοκόλλητο ριβαστιγμίνης επιτρέπει την ευκολότερη και ταχύτερη επίτευξη της βέλτιστης θεραπευτικής δόσης για το σύνολο σχεδόν των ασθενών. Συγκεκριμένα το 96% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη IDEAL έφτασαν τη μέγιστη δόση των 9,5 mg.⁴²

2.5.4. Γκαλανταμίνη. Η γκαλανταμίνη διαθέτει ευνοϊκό προφίλ ανεκτικότητας, όπως καταγράφεται από τα χαμηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών χολινεργικού τύπου, σε όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι για την γκαλανταμίνη παρόμοιο με αυτό του εικονικού φαρμάκου. Το ευνοϊκό προφίλ ανεκτικότητας της γκαλανταμίνης αποδίδεται στον βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής της ουσίας και στο χαμηλότερο ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (17,7%) από οποιονδήποτε άλλον αναστολέα των χολινεστερασών.

Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης μυϊκών κραμπών –που συνοδεύουν αρκετές χολινεργικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης και της δονεπεζίλης– είναι χαμηλή με την γκαλανταμίνη και συγκρίσιμη με τη συχνότητα εμφάνισης του εικονικού φαρμάκου.^{37,43} Με την γκαλανταμίνη δεν παρατηρούνται μεταβολές στις εργαστηριακές παραμέτρους (π.χ. αιματολογικούς δείκτες ή δείκτες ηπατικής λειτουργίας) ή στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα.^{33,44} Τέλος, η γκαλανταμίνη δεν σχετίζεται με διαταραχές του ύπνου,⁴⁵ μια ιδιαίτερα ενοχλητική παρενέργεια τόσο για τους ασθενείς με ΝΑ όσο και για τους περιθάλποντες, που φαίνεται να ακολουθεί τη χορήγηση άλλων αναστολέων των χολινεστερασών.^{43,46}

Η ασφαλής χορήγηση γκαλανταμίνης έχει επιβεβαιωθεί σε 33 διαφορετικές κλινικές μελέτες σε συνολικό δείγμα 2501 ασθενών και μετά από λεπτομερή καταγραφή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών σε συνολικό δείγμα 10.466 ασθενών σε 213 ανεξάρτητες δημοσιεύσεις. Η πλειονότητα των ηλικιωμένων αυτών ασθενών έπασχε από συνυπάρχουσες νόσους και ακολουθούσε φαρμακευτική αγωγή, παράλληλα με τη χορήγηση γκαλανταμίνης. Σε αυτούς τους ασθενείς εξετάστηκε το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης της γκαλανταμίνης με τα συγχορηγούμενα σκευάσματα, που αντιπροσώπευαν 31 διαφορετικές φαρμακευτικές κατηγορίες. Τα αποτελέσματα απέδειξαν ότι δεν υπάρχει καμία σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της γκαλανταμίνης και των φαρμάκων που συγχορηγήθηκαν, συμπεριλαμβανομένης της διγοξίνης και βαρφαρίνης.⁴⁷ Η απουσία φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων

οφείλεται στη νεφρική απέκκριση της γκαλανταμίνης και στις πολλαπλές μεταβολικές οδούς που συμμετέχουν στην αποβολή του σκευάσματος.

2.6. Συσχέτιση κόστους/αποτελεσματικότητας

Η ΝΑ σχετίζεται με σημαντική οικονομική επιβάρυνση των ασθενών, της οικογένειας και της κοινωνίας γενικότερα. Το κόστος της φροντίδας είναι μεγαλύτερο στα σοβαρότερα στάδια της ΝΑ. Από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα για την αντιμετώπιση της ΝΑ η donepezil και η memantine έχουν εγκριθεί στις περισσότερες χώρες για τα σοβαρά στάδια της νόσου, ενώ η donepezil, η rivastigmine και η galantamine έχουν εγκριθεί για την ήπια και μέτρια νόσο. Για τη memantine και τη donepezil υπάρχουν δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι το κόστος αντισταθμίζεται με τα κλινικά και κοινωνικά οφέλη που προκύπτουν από την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΝΑ. Φαίνεται ότι δεν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα φάρμακα.⁴⁸

Η donepezil με υψηλή συσχέτιση κόστους-αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με ΝΑ στη Γερμανία, οδηγεί στη βελτίωση της υγείας και προκαλεί σημαντική οικονομία σε σχέση με τους ασθενείς που δεν παίρνουν θεραπεία. Το συμπέρασμα αυτό βγαίνει από ένα σύνολο αναλύσεων.⁴⁹

2.7. Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές διαφορές των αναστολέων χολινεστερασών

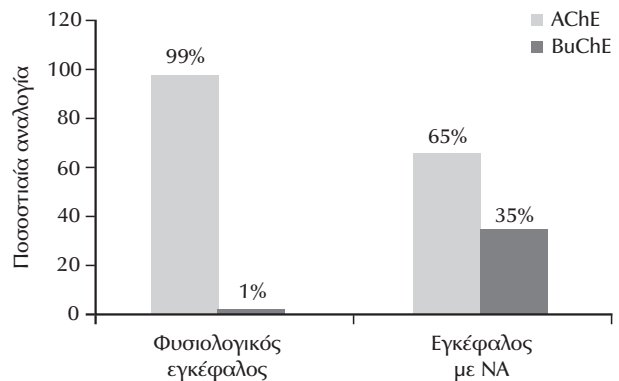
Όλοι οι αναστολείς διαφέρουν στις φαρμακολογικές τους ιδιότητες. Προέρχονται από διαφορετικές τάξεις φαρμάκων. Η donepezil και η galantamine είναι αναστρέψιμοι αναστολείς της AChE, εκλεκτικοί για την AChE. Η galantamine είναι επιπλέον και εκλεκτικός, αλλοστερικός τροποποιητής των $\alpha 7$ και $\alpha 4\beta 2$ υποτύπων των νικοτινικών υποδοχέων. Η rivastigmine είναι αργός αναστρέψιμος αναστολέας και της AChE και της BuChE. Συνδέεται με την εσωτερική και ανιονική πλευρά τους και στη συνέχεια αποσυνδέεται αργά καθυστερώντας την επαναδραστηριοποίηση των ενζύμων (πίν. 1).

Στη ΝΑ και τα δύο ένζυμα παίζουν σημαντικό ρόλο στο χολινεργικό έλλειμμα. Η AChE παίζει σημαντικό ρόλο στον φυσιολογικό εγκέφαλο και στον εγκέφαλο των ασθενών στα πρώτα στάδια

Πίνακας 1. Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των αναστολέων της χολινεστεράσης

	Τακρίνη	Δονεπεζίλη	Ριβαστιγμίνη	Γκαλανταμίνη
Ημιπερίοδος ζωής (ώρες)	2-4	~ 70	~ 1	~ 7
Ενζυμική συνένωση	Αναστρέψιμη	Αναστρέψιμη	Ψευδο μη αναστρέψιμη	Αναστρέψιμη
Οδός απέκκρισης	Ήπαρ	Ήπαρ	Νεφροί	50% νεφροί 50% ήπαρ
Μεταβολισμός από το CYP450 ισοένζυμο	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι
Αντενδείξεις συγχρόνησης με φάρμακα μεταβολιζόμενα στο ήπαρ	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι

CYP=cytochrome, Physician Desk Reference 2001, Nordberg and Svensson, 1998



Εικόνα 6. Στον εγκέφαλο ασθενούς με ΝΑ, η δραστηριότητα της AChE ελαττώνεται ενώ της BuChE αυξάνεται

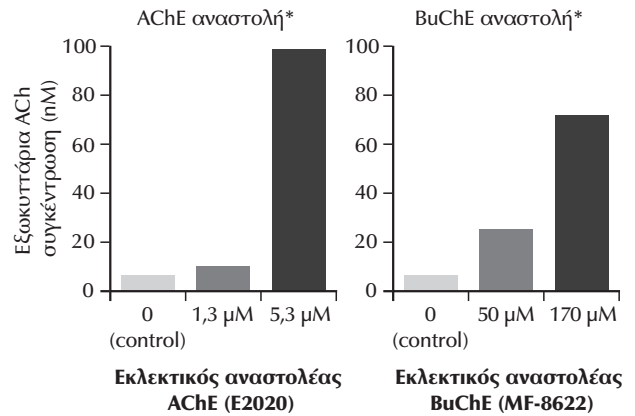
της νόσου, ενώ η BuChE γίνεται ιδιαίτερα σημαντική καθώς εξελίσσεται η νόσος (εικ. 6). Η αναστολή της BuChE μαζί με την αναστολή της AChE μπορεί να οδηγεί σε αυξημένη χολινεργική νευρομεταβίβαση στον εγκέφαλο ασθενών με ΝΑ, αλλά συνδέεται και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στην περιφέρεια.

2.7.1. Βουτυρυλοχολιστεράση (BuChE). Έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα BuChE σε περιοχές του εγκεφάλου όπως είναι το λιμβικό σύστημα, ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή και ο θάλαμος, περιοχές που θεωρείται ότι εμπλέκονται στον έλεγχο της

προσοχής, της συμπεριφοράς και των νοητικών λειτουργιών. Η BuChE έχει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΝΑ και η αναστολή της βελτιώνει τις νοητικές ικανότητες των επιμύων αυξάνοντας την εξωκυττάρια ποσότητα της ακετυλοχολίνης. Η δραστηριότητά της έχει δείξει να σχετίζεται θετικά με την πυκνότητα των αμυλοειδικών πλάκων και παθογενετικά ίσως επηρεάζει τον ρυθμό της δημιουργίας πλάκων και επομένως επηρεάζει τον τρόπο εξέλιξης της ΝΑ.

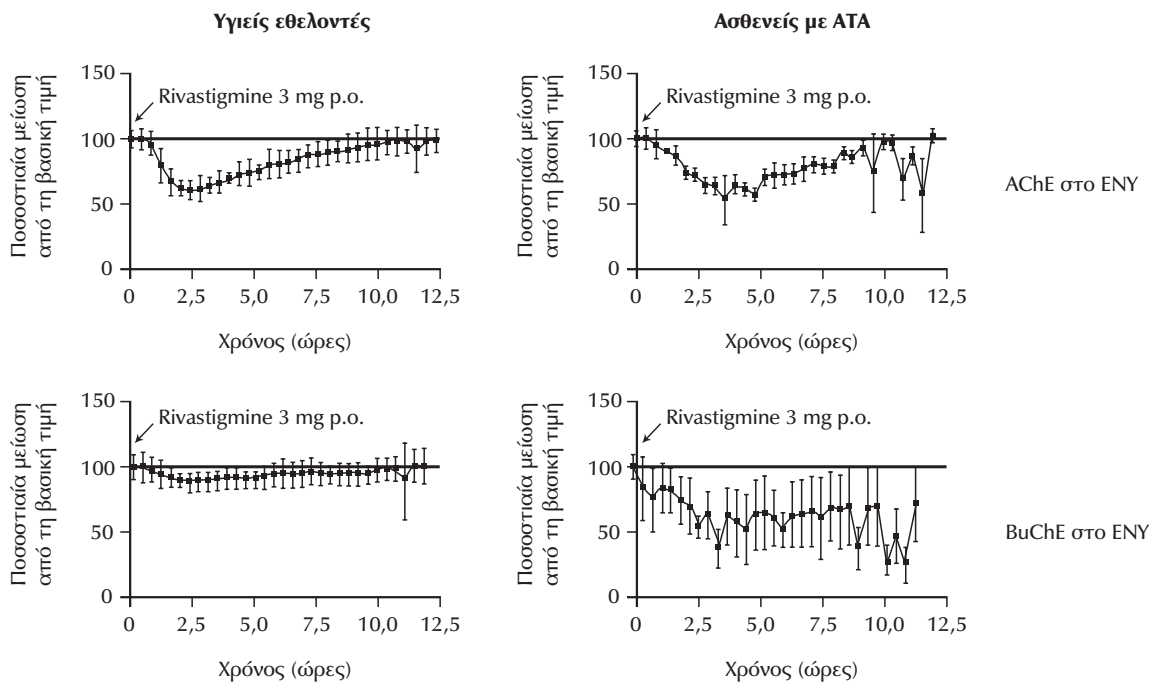
Και σε φυσιολογικούς υγιείς⁵⁰ αλλά και σε ασθενείς με ΝΑ⁵¹ έχει βρεθεί ότι η ριβαστιγμίνη αναστέλλει τη δραστηριότητα και της BuChE, αλλά και της AChE στο ΕΝΥ. Μάλιστα η αναστολή της BuChE είναι περισσότερο παρατεταμένη (εικόνες 7, 8). Τα φάρμακα που αναστέλλουν και την AChE και τη BuChE είναι η τακρίνη και η ριβαστιγμίνη.

2.7.2. Ακετυλοχολινεστεράση (AChE). Οι αναστολείς χολινεστερασών διαφέρουν επίσης ως προς την εκλεκτικότητά τους για τις διάφορες μοριακές ισομορφές της AChE. Η δονεπεζίλη δρα εκλεκτικά στον εγκέφαλο παρά στην περιφέρεια και αναστέλλει και τις δύο ισομορφές της AChE.³⁹ Η ριβαστιγμίνη εκλεκτικά αναστέλλει τη G1 ισομορφή που βρίσκεται στον φλοιό και στον ιππόκα-



Εικόνα 7. Η αναστολή της AChE και της BuChE στον εγκέφαλο, αυξάνει τα επίπεδα της ακετυλοχολίνης

μπο και είναι οι πρώτες περιοχές που προσβάλλονται στη ΝΑ. Η γκαλανταμίνη είναι εκλεκτικός αναστολέας της AChE στον φλοιό και στον ιππόκαμπο, παρουσιάζοντας κατά 53 φορές μεγαλύτερη ανασταλτική δράση για την AChE, παρά για την BuChE. Η χαμηλή ανασταλτική δράση της γκαλανταμίνης για την BuChE, που ανιχνεύεται κυρίως στην περιφέρεια, εξηγεί το ευνοϊκό προ-

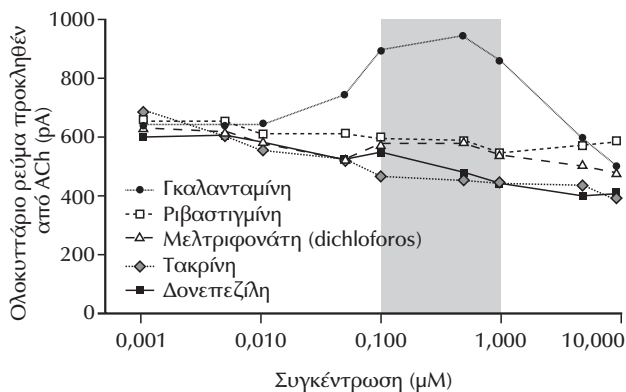


Εικόνα 8. Αναστολή της AChE και της BuChE από τη ριβαστιγμίνη, ΑΤΑ: Άνοια τύπου Alzheimer

φίλ ασφάλειας και ανοχής της γκαλανταμίνης.⁵² Παρά το γεγονός ότι η γκαλανταμίνη αποτελεί ασθενή αναστολέα της AChE, μετρήσεις της απελευθερούμενης ποσότητας ACh μετά τη χορήγηση γκαλανταμίνης έδειξαν ότι σημειώνεται σημαντική ενίσχυση της νευροδιαβίβασης (εικ. 9). Το γεγονός αυτό αποδίδεται στον δεύτερο μηχανισμό δράσης της γκαλανταμίνης, στην αλλοστερική τροποποίηση των νικοτινικών υποδοχέων που ενισχύουν περαιτέρω τη διαβίβαση της ACh.

2.8. Μακροχρόνια δράση

Μακροχρόνιες κλινικές δοκιμασίες στη ΝΑ είναι δύσκολο να διεξαχθούν, λόγω του υψηλού ρυθμού διακοπής των ασθενών και της ανάγκης για συνεργασία του περιθάλποντα, ο οποίος μπορεί να μην είναι σε θέση να αντιμετωπίσει τις ολοένα και αυξανόμενες απαιτήσεις φροντίδας του ασθενούς στα πλαίσια μιας κλινικής δοκιμής. Επιπλέον, η χορήγηση σε ασθενείς εικονικού φαρμάκου για πάνω από 6 μήνες εγείρει ηθικά ερωτήματα, σήμερα, που η φαρμακευτική θεραπεία με τους αναστολείς είναι ένας αποδεκτός και εγκεκριμένος τρόπος θεραπείας. Έτσι, οι περισσότερες μακροχρόνιες κλινικές δοκιμασίες βασίζονται σε μετρήσεις ομάδων ασθενών που αντιμετωπίστηκαν ιστορικά με εικονικό φάρμακο ή σε υπολογισμούς –με τη βοήθεια μαθηματικού μοντέλου– του ρυθμού επιδείνωσης των ασθενών με ή χωρίς θεραπεία.



Εικόνα 9. Ενισχυτική επίδραση της γκαλανταμίνης επί των ρευμάτων ακετυλοχολίνης

Ασθενείς χωρίς θεραπεία επιδεινώνονται σημαντικά πιο γρήγορα, σε σχέση με αυτούς που είναι σε αγωγή με αναστολείς χολινεστερασών. Η επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς και του περιθάλποντα και μπορεί να ελαττώσει το κοινωνικό κόστος. Οι ιατροί, τα μέλη των συνεργαζόμενων ομάδων φροντίδας υγείας και οι περιθάλποντες μέσα στην οικογένεια θα πρέπει να επιδιώκουν τη συνέχιση της θεραπείας των ασθενών για πολλά χρόνια, εάν επιζητούν το μέγιστο θεραπευτικό όφελος. Με την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και τη συνεχιζόμενη γήρανση του πληθυσμού, η ΝΑ αποτελεί και θα αποτελέσει για δεκαετίες μείζον θέμα δημόσιας υγείας.

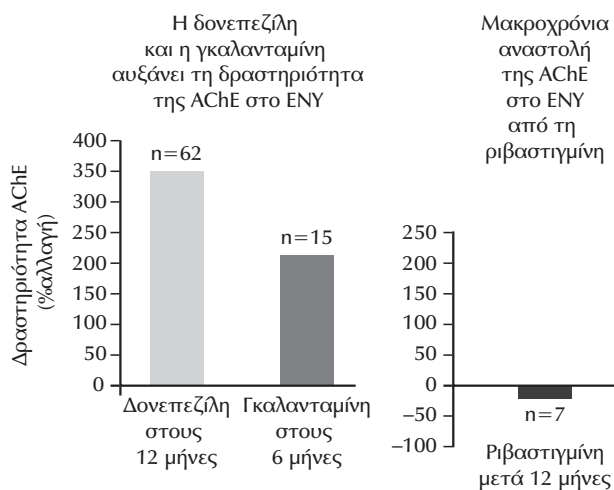
2.8.1. Δονεπεζίλη. Η μελέτη με τη μεγαλύτερη διάρκεια που αναφέρεται βιβλιογραφικά είναι η μελέτη καθυστέρησης της εισαγωγής σε ίδρυμα σε ασθενείς που ελάμβαναν δονεπεζίλη.⁵³ Σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιορισθεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας θεραπείας με δονεπεζίλη και του χρόνου εισαγωγής σε ίδρυμα λόγω της άνοιας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης στους ασθενείς που έκαναν συστηματική και μακροχρόνια χρήση της δονεπεζίλης, ο μέσος χρόνος μέχρι την πρώτη εισαγωγή σε ίδρυμα λόγω άνοιας ήταν 5,5 χρόνια. Αυτό το χρονικό διάστημα ήταν 2 χρόνια περισσότερο σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo ή δονεπεζίλη για λιγότερο από 6 μήνες.

2.8.2. Ριβαστιγμίνη. Σε μακροχρόνια χορήγηση, αποδεικνύεται ότι η ριβαστιγμίνη καθυστερεί την επιδείνωση των συμπτωμάτων της άνοιας. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι μετά έναν χρόνο θεραπείας με ριβαστιγμίνη, οι ασθενείς βρίσκονται σε πολύ καλύτερη κατάσταση απ' αυτή που θα βρίσκονταν ήδη από τον 6ο μήνα, αν δεν ελάμβαναν θεραπεία.⁵⁴ Από την ίδια μελέτη μακροχρόνιας χορήγησης, μπορεί κανείς να βγάλει ένα ακόμη εξαιρετικά ενδιαφέρον συμπέρασμα αν παρατηρήσει τους ασθενείς, οι οποίοι αρχικά για 6 μήνες έλαβαν placebo και κατόπιν ξεκίνησαν καθυστερημένα την αγωγή με ριβαστιγμίνη. Είναι πολύ χαρακτηριστικό ότι οι ασθενείς αυτοί βελτιώθηκαν, αλλά ποτέ δεν έφτασαν στον βαθμό βελτίωσης των ασθενών που ξεκίνησαν τη θεραπεία 6 μήνες νωρίτερα. Είναι φανερό ότι όσο νωρίτερα

αρχίσει η θεραπεία τόσο καλύτερα είναι τα αποτελέσματα.³¹

Μακρόχρονες μελέτες που εξέτασαν τη δραστηριότητα των αναστολέων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) των ασθενών με ΝΑ ανέφεραν αύξηση της δραστηριότητας του ενζύμου AChE στο ENY μετά από θεραπεία με δονεπεζίλη ή γκαλανταμίνη.⁵⁵⁻⁵⁷ Αντίθετα, καμία αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας δεν έχει παρατηρηθεί με τη ριβαστιγμίνη^{55,57,58} (εικ. 10).

Αποτελέσματα 5 ετών θεραπείας με ριβαστιγμίνη⁵⁹ δείχνουν ότι η ριβαστιγμίνη επιβράδυνε τη νοητική έκπτωση κατά 50%. Πρόκειται για μελέτη ανοικτής επέκτασης με 83 ασθενείς που ελάμβαναν ριβαστιγμίνη επί 5 συνεχή χρόνια. Η βαθμολογία MMSE συγκρίθηκε με αυτή ασθενών που θα παρέμεναν χωρίς θεραπεία για το ίδιο διάστημα (εκτίμηση με βάση μοντέλο). Μετά από 5 χρόνια θεραπείας με ριβαστιγμίνη, η μέση βαθμολογία MMSE διατηρήθηκε πάνω από τους 12 βαθμούς. Αντίθετα, η βαθμολογία MMSE των ασθενών χωρίς θεραπεία ήταν κάτω από τους 12 βαθμούς, 2,5 χρόνια μετά την έναρξη της μελέτης. Μετά 5 χρόνια θεραπείας με ριβαστιγμίνη, οι ασθενείς που διατήρησαν περισσότερους από 10 βαθμούς MMSE ήταν τριπλάσιοι από τους ασθενείς χωρίς θεραπεία.



Εικόνα 10. Επίδραση των αναστολέων των χολινεστερασών στη δραστηριότητα της AChE στο ENY

2.8.3. Γκαλανταμίνη. Σύμφωνα με τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα, η συνεχής χορήγηση γκαλανταμίνης για 4 χρόνια επιβραδύνει την ήπια-μέτρια ΝΑ κατά 50–60%. Τα δεδομένα αυτά είναι αποτελέσματα μελέτης ανοικτής επέκτασης, της μεγαλύτερης που πραγματοποιήθηκε σε μακροχρόνια βάση, σε σύνολο 240 ασθενών με ήπια-μέτρια ΝΑ.⁶⁰ Σύμφωνα με τον σχεδιασμό της μελέτης, ασθενείς με μέση ηλικία 74,5 χρόνια λάμβαναν 24 mg γκαλανταμίνης την ημέρα για 4 συνεχή χρόνια. Η εκτίμηση περιελάμβανε τη μέση μεταβολή της αρχικής τιμής στην κλίμακα ADAS-Cog για τη μέτρηση της νοητικής λειτουργίας, καθώς και την καταγραφή του ασφαλούς προφίλ της θεραπείας, όπως τεκμηριώθηκε από τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, τα ηλεκτροκαρδιογραφήματα, τον έλεγχο ζωτικών σημείων και τις εργαστηριακές παραμέτρους. Οι ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με γκαλανταμίνη παρουσίασαν κατά μέσον όρο μεταβολή της τάξης των 12,8 μονάδων από την αρχική τιμή στην κλίμακα ADAS-Cog, ενώ τα ιστορικά δεδομένα των ασθενών σε εικονικό φάρμακο έδειξαν μεταβολή από την αρχική τιμή της τάξης των 28 μονάδων. Τα παραπάνω αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν γκαλανταμίνη περιορίζουν την εξέλιξη της νόσου κατά ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 50%. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στις εργαστηριακές παραμέτρους ή στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες χολινεργικού τύπου ήταν σπάνιες.

Τα παραπάνω δεδομένα είναι αποτελέσματα μελέτης 12μηνιας επέκτασης δύο διπλά-τυφλών μελετών χορήγησης γκαλανταμίνης για 36 μήνες.^{32,44} Στις αρχικές μελέτες των 36 μηνών, η νοητική επιδείνωση των ασθενών που δεν ακολούθησαν θεραπεία με γκαλανταμίνη σημειώθηκε –μετά από 3 χρόνια– ως πτώση της τάξης των 20,5 έως 22 βαθμών στην κλίμακα αξιολόγησης ADAS-Cog/11. Ο ρυθμός αυτός νοητικής επιδείνωσης επιβραδύνθηκε σημαντικά στους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με γκαλανταμίνη για 36 μήνες, με διαφορά 11 βαθμών περίπου στην κλίμακα ADAS-Cog/11, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ακολούθησαν τη συγκεκριμένη θεραπεία. Οι ασθενείς σε γκαλανταμίνη κέρδισαν περίπου 18 μήνες στους 36 μήνες συνεχούς χορήγησης της ουσίας. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε

συμφωνία με τα αντίστοιχα δεδομένα της 4ετούς μελέτης η μακροχρόνια χορήγηση γκαλανταμίνης επιβραδύνει την εξέλιξη της ΝΑ κατά 50–60%.

Περισσότερες μακροχρόνιες μελέτες απαιτούνται στο μέλλον για να κατανοήσουμε καλύτερα την παρατεταμένη χρήση των αναστολέων χολινεστερασών σε ασθενείς με ΝΑ.

2.9. Νευροπροστασία

Λίγα βιβλιογραφικά στοιχεία υπάρχουν με τους αναστολείς χολινεστερασών για τη νευροπροστασία. Πολλοί επιστήμονες υποστηρίζουν ότι ακόμη δεν έχει βρεθεί φάρμακο το οποίο προστατεύει τον εγκέφαλο. Η νευροπροστασία στη ΝΑ είναι πολύ σημαντική, διότι εάν ένα φάρμακο αποδειχθεί ότι καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου περισσότερο από 5 χρόνια το κόστος θα ελαττωθεί κατά 50%. Οι κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω αφορούν κυρίως σε συμπτωματική θεραπεία.

Ο ιππόκαμπος είναι περιοχή του εγκεφάλου η οποία πλήττεται από τη ΝΑ, με αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου του καθώς εξελίσσεται η νόσος. Υπάρχει ένα ερώτημα αν οι αναστολείς απλώς βελτιώνουν τα συμπτώματα της νόσου ή αν επιδρούν και στις αλλαγές που συμβαίνουν στον εγκέφαλο των ασθενών με ΝΑ.

Οι κύριες νευροπαθολογικές αλλοιώσεις που χαρακτηρίζουν τον εγκέφαλο των ασθενών με ΝΑ είναι οι αμυλοειδείς πλάκες και τα νευροϊνιδικά τολύπια. Υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι οι αμυλοειδικές πλάκες, που αποτελούνται από τα πεπτιδία βΑ41-40 και βΑ41-42 είναι νευροτοξικές *in vivo*. Επιπλέον, η πρώιμη έναρξη της ΝΑ σχετίζεται με σημειακές μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια που ρυθμίζουν την αμυλοειδική πρόδρομη πρωτεΐνη (APP) για τον σχηματισμό του β-αμυλοειδούς και κατ'επέκταση των αμυλοειδών πλακών. Γι' αυτόν τον λόγο ερευνώνται σήμερα διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις, με στόχο είτε τη μείωση της παραγωγής του β-αμυλοειδούς είτε την προστασία των νευρώνων έναντι της τοξικότητας που προκαλεί το β-αμυλοειδές.

2.9.1. Δονεπεζίλη. Μελέτη σε 67 ασθενείς με ΝΑ, που έλαβαν είτε δονεπεζίλη είτε εικονικό φάρμακο για διάστημα 6 μηνών σχεδιάστηκε για να

απαντήσει στο ερώτημα εάν η δονεπεζίλη είναι νευροπροστατευτική. Κάθε 6 εβδομάδες όλοι οι ασθενείς έκαναν μαγνητική τομογραφία για να μετρηθούν οι αλλαγές στον εγκέφαλό τους. Καθόλη τη διάρκεια της μελέτης οι ασθενείς που ελάμβαναν δονεπεζίλη είχαν σημαντικά μικρότερη μείωση του όγκου του ιππόκαμπου συγκριτικά με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

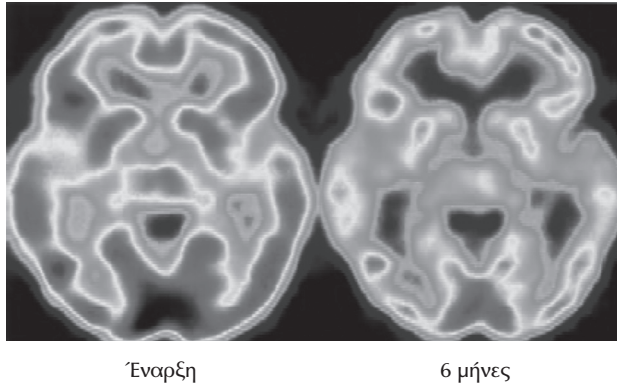
Ο Krishnan από το Duke University που ηγείται της ερευνητικής ομάδας δήλωσε ότι η επιβράδυνση της ατροφίας του ιππόκαμπου υποδηλώνει ότι η δονεπεζίλη επιδρά στην εξέλιξη της ΝΑ. Είναι η πρώτη φορά που σε ασθενείς με ΝΑ η χορήγηση ενός αναστολέα χολινεστεράσης δείχνει αποτελέσματα τα οποία θα μπορούσαν να ερμηνευθούν ως νευροπροστατευτική δράση.

Σύμφωνα επίσης με άλλη μελέτη, η δονεπεζίλη διατηρεί και τη λειτουργική δραστηριότητα του εγκεφάλου.⁶¹ Σκοπός της μελέτης ήταν να απαντηθεί το ερώτημα αν η δονεπεζίλη απλώς βελτιώνει τα συμπτώματα της ΝΑ ή αν επιδρά και στις αλλαγές που συμβαίνουν στον εγκέφαλο των ασθενών. Στη συγκεκριμένη μελέτη 28 ασθενείς με ΝΑ έλαβαν είτε δονεπεζίλη είτε εικονικό φάρμακο για διάστημα 6 μηνών. Η λειτουργική δραστηριότητα του εγκεφάλου αξιολογήθηκε ελέγχοντας τον μέσο μεταβολισμό της γλυκόζης σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα διατηρήθηκε ο μέσος μεταβολισμός της γλυκόζης στον εγκέφαλο των ασθενών που έλαβαν δονεπεζίλη σε αντίθεση με τη μείωση που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μετά από εξάμηνη αγωγή (εικ. 11).

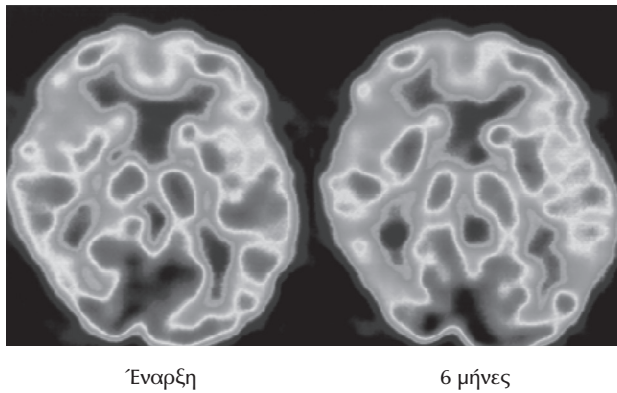
2.9.2. Ριβαστιγμίνη. Σε μια ανοικτή μελέτη με 27 ασθενείς (16 ασθενείς πήραν ριβαστιγμίνη και 11 ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου) με ήπια ΝΑ βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της περιοχικής αιματικής εγκεφαλικής ροής στον μετωπιαίο, βρεγματικό και κροταφικό φλοιό στους 12 από τους 16 ασθενείς που πήραν ριβαστιγμίνη. Στη μελέτη αυτή φαίνεται ότι οι μεταβολές στην κλινική εικόνα των ασθενών αντανακλά αλλαγές στην αιματική εγκεφαλική ροή.⁶²

2.9.3. Γκαλανταμίνη. Είναι γνωστό από παλαιότερα, σύμφωνα με σημαντικά νευροβιολογικά δεδομένα, ότι οι α7 νικοτινικοί υποδοχείς παίζουν έναν κρίσιμο ρόλο στην προκαλούμενη από το β-

A: Ασθενής υπό εικονικό φάρμακο



B: Ασθενής υπό αγωγή με doneπεξίλη



Εικόνα 11. Αντιπροσωπευτικές τομογραφίες PET από δύο ασθενείς

αμυλοειδές νευροτοξικότητα.⁶³ Η γκαλανταμίνη, γνωστή για την αλλοστερική τροποποιητική δράση στους $\alpha 7$ νικοτινικούς υποδοχείς, εξετάστηκε σε νεότερες *in vitro* μελέτες για πιθανή νευροπροστατευτική δράση.^{64,65} Έτσι, σε πειραματικές κυτταρικές καλλιέργειες προστέθηκε γκαλανταμίνη είτε μαζί με β -αμυλοειδές πεπτιδίο είτε με θαψιγαργίνη, μια άλλη νευροτοξική ουσία που οδηγεί τους νευρώνες σε απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος). Στην πρώτη περίπτωση, η προσθήκη β -αμυλοειδούς στην κυτταρική καλλιέργεια οδήγησε σε νευρωνικό θάνατο, όπως μεταφράστηκε από τον αυξημένο αριθμό των αποπτωτικών κυττάρων. Η προσθήκη γκαλανταμίνης, στη συνέχεια, σε συγκέντρωση που αντιστοιχεί στις θεραπευτικές δόσεις των 16 mg/ημέρα και 24 mg/ημέρα ανέστρεψε τον αποπτωτικό θάνατο, ελαττώνοντας τη νευροτοξική επίδραση του β -αμυλοειδούς, επιδεικνύοντας έτσι νευρο-

προστατευτική δράση. Στη δεύτερη περίπτωση, η προσθήκη θαψιγαργίνης στην κυτταρική καλλιέργεια οδήγησε εξίσου σε νευρωνικό θάνατο, με την αύξηση –κατά τρεις φορές– του αριθμού των αποπτωτικών κυττάρων. Και σε αυτήν την περίπτωση, η προσθήκη γκαλανταμίνης περιόρισε την απόπτωση στα αρχικά επίπεδα ελέγχου.

Το επόμενο σημαντικό βήμα ήταν να αποδειχθεί η νευροπροστατευτική δράση της γκαλανταμίνης *in vivo*. Για τον σκοπό αυτόν χρησιμοποιήθηκαν πειραματόζωα τα οποία διέθεταν αντισώματα κατά του Νευρωνικού Αυξητικού Παράγοντα (NGF), ενός σημαντικού παράγοντα για την επιβίωση και προστασία των χολινεργικών νευρώνων. Ως εκ τούτου, τα πειραματόζωα αυτά εμφάνιζαν με την πάροδο της ηλικίας τους σταθερό χολινεργικό έλλειμμα και προβλήματα συμπεριφοράς που σχετιζονταν με τη φάση της άμεσης και απώτερης μνήμης. Στα πειραματόζωα αυτά προστέθηκε γκαλανταμίνη για χρονικό διάστημα από δύο εβδομάδες έως δύο μήνες. Το χολινεργικό έλλειμμα αποκαταστάθηκε σε σημαντικό βαθμό με την γκαλανταμίνη, στα ίδια επίπεδα με αυτά των πειραματοζώων-μαρτύρων παρόμοιας ηλικίας. Επιπλέον, μετρήθηκε η συνολική ποσότητα της αμυλοειδούς πρόδρομης πρωτεΐνης (APP), η οποία βρέθηκε σημαντικά μειωμένη μετά τη χορήγηση γκαλανταμίνης. Τα αποτελέσματα αυτά τεκμηριώνουν τη νευροπροστατευτική δράση της γκαλανταμίνης *in vivo*, η οποία αποδίδεται στον μοναδικό μηχανισμό δράσης της ουσίας.⁶⁶

2.10. Συγκριτικές μελέτες

Οι περισσότερες εργασίες που έχουν δημοσιευθεί αφορούν σε μικρό αριθμό ασθενών, είναι μικρής διάρκειας και έχουν σχεδιασμούς ανάλογους με το κλινικό και φαρμακευτικό προφίλ του φαρμάκου της φαρμακευτικής εταιρείας που οργανώνει τη μελέτη.

2.10.1. Μελέτες που έχουν γίνει από τη φαρμακευτική εταιρεία PFIZER

2.10.1.1. Σύγκριση doneπεξίλης με ριβαστιγμίνη. Η 1η συγκριτική μελέτη μεταξύ doneπεξίλης και ριβαστιγμίνης διάρκειας 3 μηνών, έδειξε ότι η doneπεξίλη είναι καλύτερα ανεκτή από τη ριβαστιγμίνη, επιτρέποντας σε περισσότερους ασθενείς με ΝΑ να ωφεληθούν από τη θεραπεία. Σχεδόν

διπλάσιοι ασθενείς παρέμειναν στη μέγιστη θεραπευτική δόση της donepezil λόγω λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, οι περιθάλποντες των ασθενών καθώς και οι ιατροί που έλαβαν μέρος στη μελέτη ανέφεραν σημαντικά μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη χρήση της donepezil σε σύγκριση με τη ριβαστιγμίνη. Από την ομάδα της ριβαστιγμίνης αποσύρθηκε σχεδόν τριπλάσιος αριθμός ασθενών (31% έναντι 11%). Οι δύο ομάδες θεραπείας είχαν παρόμοια βελτίωση των νοητικών τους λειτουργιών στην κλίμακα ADAS-Cog. Σε αυτή την πολυεθνική μελέτη συμμετείχαν 111 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΝΑ που έλαβαν τυχαίοποιημένα donepezil ή ριβαστιγμίνη για 3 μήνες. Σύμφωνα με τον σχεδιασμό της μελέτης, όσοι ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούσαν να συνεχίσουν σε χαμηλότερη δοσολογία. Οι σημαντικά περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες για την ομάδα της ριβαστιγμίνης αποδόθηκαν πιθανώς στην αναστολή που προκαλεί η ριβαστιγμίνη και στην BuChE.⁴⁵ Τα αδύνατα σημεία της μελέτης αυτής είναι: (α) Σύγκριση δύο φαρμάκων με δύο διαφορετικά προφίλ τιτλοποίησης. Αυτό σημαίνει ότι τα αποτελέσματα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες εφόσον αυτές οφείλονται στην αλλαγή της δόσης θα έπρεπε να είναι τριπλάσιες στη ριβαστιγμίνη, εφόσον τρεις είναι οι βαθμίδες τιτλοποίησης στη ριβαστιγμίνη και μία στη donepezil, (β) Η διάρκεια της μελέτης, μόνο 3 μήνες είναι βραχύ διάστημα για να κριθεί η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων στην άνοια και (γ) η αύξηση της δοσολογίας της ριβαστιγμίνης έγινε υποχρεωτικά σε μεσοδιαστήματα 15 ημερών, ενώ στην κλινική πράξη αυτή γίνεται σε αραιότερα διαστήματα και επομένως το προφίλ ανοχής της ριβαστιγμίνης είναι πολύ καλύτερο.

2.10.1.2. Σύγκριση donepezil με γκαλανταμίνη. Η 2η συγκριτική μελέτη είναι μεταξύ donepezil και γκαλανταμίνης. Σ' αυτή την πολυεθνική μελέτη συμμετείχαν 120 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΝΑ που έλαβαν τυχαίοποιημένα donepezil ή γκαλανταμίνη για 3 μήνες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η donepezil είχε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση των νοητικών λειτουργιών στην κλίμακα ADAS-Cog ($P < 0,05$) ενώ ήταν αποτελεσματικότερη και στη βελτίωση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής στην κλίμακα DAD ($P < 0,05$). Επιπλέον, οι περιθάλποντες

των ασθενών καθώς και οι ιατροί που έλαβαν μέρος στη μελέτη ανέφεραν σημαντικά μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη χρήση της donepezil σε σύγκριση με την γκαλανταμίνη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) ήταν ήπιες και για τις δύο ομάδες, όμως 46% των ασθενών που έλαβαν γκαλανταμίνη ανέφεραν ΑΕ από το γαστρεντερικό έναντι 25% για τη donepezil. Τέλος, λιγότεροι ασθενείς παρέμειναν στη μέγιστη θεραπευτική δόση της γκαλανταμίνης (71%) συγκριτικά με τη donepezil (92%).⁶⁷

2.10.2. Μελέτη που έχει γίνει από τη φαρμακευτική εταιρεία JANSSEN-CILAG

Ο στόχος αυτής της τυχαίοποιημένης, τυφλής για τον παρατηρητή, παράλληλης και πολυκεντρικής μελέτης σε 182 ασθενείς με ΑΤΑ ήταν να συγκριθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της γκαλανταμίνης με αυτή της donepezil.⁶⁸ Είναι γνωστό πλέον ότι ο στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΑΤΑ είναι η μεγαλύτερη δυνατή επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την πρώτη επίσημη καταγραφή μακροχρόνιας σύγκρισης των δύο σκευασμάτων. Η μελέτη διήρκησε 13 μήνες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, μόνο οι ασθενείς σε γκαλανταμίνη κατάφεραν να διατηρήσουν τη νοητική τους λειτουργία στο αρχικό επίπεδο για χρονικό διάστημα 13 μηνών, σε αντίθεση με τους ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με donepezil και παρουσίασαν επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας κατά 2 βαθμούς στην κλίμακα MMSE και κατά 3,4 βαθμούς στην κλίμακα ADAS-Cog. Σημαντικές διαφορές υπέρ των ασθενών σε γκαλανταμίνη παρατηρήθηκαν στον τομέα της προσοχής, του προσανατολισμού και του λόγου. Οι διαφορές μεταξύ των δύο σκευασμάτων ήταν ακόμη πιο έντονες στην υπο-ομάδα των ασθενών με μέτρια ΝΑ, καθώς μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με γκαλανταμίνη (57,9%) σε σχέση με το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκε στη donepezil (29,9%). Παρόμοιες διαφορές παρατηρήθηκαν και στον τομέα της καταπόνησης των περιθάλποντων. Η καταπόνηση των περιθάλποντων μειώθηκε στην περίπτωση των ασθενών σε γκαλανταμίνη, τόσο στις αντικειμενικές μετρήσεις (objective caregiver burden, OB) όσο και στις υποκειμενικές (subjective caregiver

burden, SB), σε αντίθεση με την καταπόνηση των περιθάλπώντων που επιβλέπουν ασθενείς σε δονεπεζίλη.^{68,69} Τέλος και τα δύο σκευάσματα παρουσίασαν παρόμοιο προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητας.

2.10.3. Μελέτη που έχει γίνει από τη φαρμακευτική εταιρεία NOVARTIS

Συγκριτική μελέτη δονεπεζίλης έναντι ριβασιγμίνης με 994 ασθενείς έδειξε ότι οι αναστολείς χολινεστερασών συνεχίζουν να προσφέρουν θεραπευτικό όφελος μέχρι και 2 χρόνια στους ασθενείς με μέσης βαρύτητας ΝΑ. Αν και παρατηρήθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα και από τα δύο φάρμακα στις νοητικές λειτουργίες και στη συμπεριφορά, η ριβασιγμίνη έδωσε καλύτερα αποτελέσματα στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και στη σφαιρική λειτουργικότητα.⁶⁹

2.11. Αλλαγές από τον έναν αναστολέα σε άλλον

Η αλλαγή από τον έναν αναστολέα στον άλλο έχει νόημα στην περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ή όταν δεν παρατηρείται κλινικό όφελος. Έγινε συστηματικά ανασκόπηση οκτώ μελετών με αλλαγές, που έχουν δημοσιευθεί. Όλες αυτές οι μελέτες είναι ανοικτές ή αναδρομικές και χαρακτηρίζονται από ετερογένεια στον σχεδιασμό, στον αριθμό των ασθενών και στους στόχους και επομένως δεν μπορούν να συγκριθούν. Μετά την ανάλυση όλων των δεδομένων προτείνεται: (α) σε περίπτωση ΑΕ η αλλαγή θα γίνει μετά την εξαφάνιση των ΑΕ, μετά τη διακοπή του πρώτου αναστολέα, (β) σε περίπτωση μη αποτελεσματικότητας η αλλαγή θα γίνει την επόμενη μέρα με ταχύτερη τιτλοποίηση και (γ) δεν συνιστάται αλλαγή σε ασθενείς που χάνουν το όφελος αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας.⁷⁰

2.11.1. Αλλαγή σε αυτοκόλλητο ριβασιγμίνης. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του αυτοκόλλητου της ριβασιγμίνης σε 164 ασθενείς με ΝΑ που δεν μπόρεσαν να ανεχθούν ή δεν απάντησαν στην από του στόματος χορήγηση άλλων αναστολέων χολινεστερασών (ChEIs). Η άμεση αλλαγή από άλλον αναστολέα σε αυτοκόλλητο ριβασιγμίνης χωρίς περίοδο washout ήταν ασφαλής και το 82% των ασθενών παρουσίασαν βελτίωση ή σταθερότητα.⁷¹ Επιπλέον, σε μια μελέτη ασφάλειας και

ανοχής, το αυτοκόλλητο της ριβασιγμίνης ανεξάρτητα από τη συγχορήγηση της μεμαντίνης, έγινε ανεκτό σε ασθενείς που έπαιρναν δονεπεζίλη.⁷²

3. Μεμαντίνη

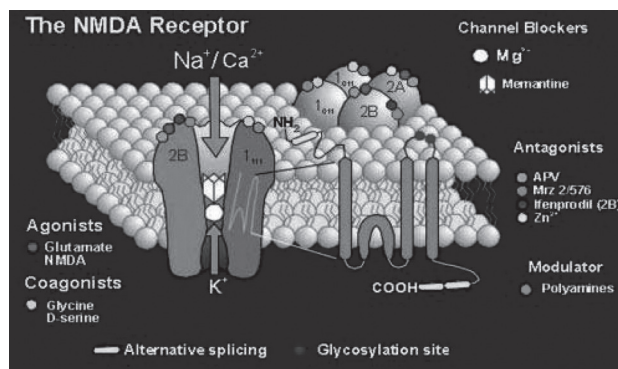
Η μεμαντίνη χρησιμοποιείται στη Γερμανία από το 1982, με ένδειξη τον Παρκινσονισμό, την εγκεφαλική και περιφερική σπαστικότητα και τις νοητικές διαταραχές. Έχει πάρει έγκριση στην Ευρώπη το 2002, στην Ελλάδα και τις ΗΠΑ το 2003 ως φάρμακο που καθυστερεί την επιδείνωση της ΝΑ.

Η μεμαντίνη αποτελεί μια νέα θεραπευτική προσέγγιση στη θεραπεία της ΝΑ, η οποία αποκαθιστά τη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση και αποτρέπει τις παθολογικές επιδράσεις των αυξημένων επιπέδων του γλουταμινικού οξέος στη συναπτική σχισμή (εικ. 12).

3.1. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η μεμαντίνη είναι ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων με χαμηλή ή μέσης ισχύος συγγένεια. Είναι ένας μέτριας χημικής συγγένειας, μη ανταγωνιστικός ανταγωνιστής υποδοχέων NMDA, με ταχεία κινητική δέσμευσης/αποδέσμευσης με τον υποδοχέα.

Τα παραπάνω φαρμακολογικά χαρακτηριστικά επιτρέπουν στη μεμαντίνη να αναστέλλει την παθολογική ενεργοποίηση των υποδοχέων NMDA, λόγω αυξημένων επιπέδων γλουταμινικού στη



Εικόνα 12. Η μεμαντίνη αποκαθιστά τη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση και αποτρέπει τις παθολογικές επιδράσεις των αυξημένων επιπέδων του γλουταμινικού οξέος στη συναπτική σχισμή

συναπτική σχισμή, διατηρώντας παράλληλα τη φυσιολογική ενεργοποίηση που απαιτείται για τη λειτουργία της μάθησης και τον σχηματισμό της μνήμης.

Απορροφάται πλήρως από το γαστρεντερικό σύστημα και η υψηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από μία από του στόματος δόση επιτυγχάνεται 6–8 ώρες μετά τη λήψη. Σταθερά επίπεδα μετά από επανειλημμένες δόσεις επιτυγχάνονται μετά από 21 ημέρες και είναι 3–4 φορές υψηλότερα από αυτά που επιτυγχάνονται με τη μία δόση. Συνδέεται με τις πρωτεΐνες κατά 45% και αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς, 80% αμετάβλητη και 20% ως υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες. Περνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό αν και τα επίπεδα στο ΕΝΥ είναι 20–50% χαμηλότερα από τα επίπεδα στο πλάσμα εξαιτίας της σύνδεσης της μεμαντίνης με τη λευκοματίνη.

3.2. Φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις

Μπορεί να αυξήσει τη δράση της L-Dopa, των ντοπαμινεργικών αγωνιστών και των αντιχολινεργικών φαρμάκων. Αντίθετα μειώνει τη δράση των βαρβιτουρικών και των νευροληπτικών. Είναι πιθανόν να τροποποιήσει τη δράση των αντισπασμωδικών φαρμάκων, όπως είναι η μπκλοφένη και η δαντρολένη, γι' αυτό συνιστάται προσαρμογή της δόσης τους, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο.

Συγχορήγηση της μεμαντίνης με άλλους ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, όπως είναι η αμανταδίνη, η κεταμίνη, η μπουπιδίνη και η δεξτρομεθορφάνη πρέπει να αποφεύγεται, διότι υπάρχει κίνδυνος ψύχωσης. Χρειάζεται προσοχή επίσης σε συγχορήγηση με νευροληπτικά, βαρβιτουρικά, L-Dopa και ντοπαμινεργικούς αγωνιστές.

Υπάρχει περίπτωση να αυξηθούν τα επίπεδα της μεμαντίνης όταν συγχορηγούνται φάρμακα που χρησιμοποιούν το ίδιο νεφρικό μεταφορικό σύστημα, όπως είναι η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη, η προκαϊναμίδη, η κινιδίνη, η κινίνη και η νικοτίνη.

3.3. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες – Μηχανισμός δράσης

Οι γλουταμινεργικοί νευρώνες σχηματίζουν το μείζον διεγερτικό σύστημα στον εγκέφαλο και το

γλουταμικό παίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές νευροφυσιολογικές λειτουργίες όπως είναι η πρωτογενής αντίληψη και νόηση. Η διεγερτική δράση του γλουταμικού συνδέεται με την ενεργοποίηση αρκετών ομάδων μεταβοτρόπων υποδοχέων που συνδέονται με τη G πρωτεΐνη και τους τρεις κύριους τύπους των ιονοτρόπων υποδοχέων: NMDA, καϊνικούς και AMPA. Οι NMDA υποδοχείς έχουν μεγάλη διαβατότητα στα ιόντα ασβεστίου και αποκλείονται από τα ιόντα ασβεστίου, ανάλογα με το δυναμικό της μεμβράνης. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι σημαντικά όχι μόνο για τη φυσιολογική λειτουργία του γλουταμικού, τη συναπτική πλαστικότητα, τον μηχανισμό δράσης της μεμαντίνης αλλά και διότι η αυξημένη ενεργοποίηση των γλουταμινεργικών υποδοχέων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη νευρωνική δυσλειτουργία και τον θάνατο, φαινόμενο που ονομάζεται νευροτοξικότητα.

Έχει βρεθεί ότι υπάρχει περίσσεια γλουταμικού και γλουταμινεργικής δραστηριότητας στη ΝΑ. Δεν φαίνεται μέχρι σήμερα ότι η διαταραχή στην ομοιοστάση του γλουταμικού είναι η πρώτη διαταραχή στη ΝΑ, αλλά είναι πιθανόν να παίζει έναν σημαντικό ρόλο που πυροδοτείται από τα ενεργειακά ελλείμματα, τον σχηματισμό ελευθέρων ριζών ή άλλων παραγόντων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το β-αμυλοειδές είτε ενεργοποιεί τους NMDA υποδοχείς είτε αυξάνει την ευαισθησία τους, ενώ η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων αυξάνει την παραγωγή και του β-αμυλοειδούς και της τ-πρωτεΐνης.

Ένα ιδανικό αντιγλουταμινεργικό φάρμακο για τη θεραπεία της ΝΑ θα μπορούσε να παρεμποδίσει τη μαζική είσοδο των ιόντων ασβεστίου λόγω της τονικής ενεργοποίησης των NMDA υποδοχέων, επιτρέποντας τη φυσιολογική ενεργοποίηση του υποδοχέα.⁷³ Η μεμαντίνη ίσως μπορεί να επαναφέρει τη φυσιολογική δραστηριότητα του υποδοχέα, επιτρέποντας τη διαδικασία της LTP και της συναπτικής πλαστικότητας.

3.4. Κλινικές μελέτες

Ενώ οι αναστολείς καθυστερούν την εξέλιξη της νόσου, αναστέλλοντας την υδρόλυση της ακετυλοχολίνης που είναι σημαντική για την επικοινωνία των νευρώνων, ή έχουν και πρόσθετη δράση στους νικοτινικούς υποδοχείς, η μεμαντίνη εμπο-

δίξει τη δράση ενός άλλου νευροδιαβιβαστή, που βρίσκεται σε μεγαλύτερα ποσά από τα φυσιολογικά στον εγκέφαλο των ασθενών με ΝΑ, το γλουταμικό, το οποίο μπορεί να προκαλέσει βλάβη ή ακόμη και να καταστρέψει τους νευρώνες.

Δύο διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, παράλληλες μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της μεμαντίνης στη ΝΑ⁷⁴ αλλά και στην αγγειακή άνοια.⁷⁵ Η μεμαντίνη καθυστερεί την εξέλιξη των ασθενών με ΝΑ που βρίσκονται στο μέτριο με σοβαρό στάδιο της νόσου, επιτρέποντας στους ασθενείς να διατηρούν κάποιες λειτουργίες, όπως π.χ. αυτοεξυπηρέτηση στο μπάνιο, για κάποιους μήνες παραπάνω.

Οι περισσότεροι ιατροί σήμερα χρησιμοποιούν συνδυασμό αναστολέων με μεμαντίνη, διότι η εμπειρία αλλά και οι κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η διακοπή των αναστολέων για την έναρξη της θεραπείας με μεμαντίνη μπορεί να προκαλέσει αιφνίδια επιδείνωση των συμπτωμάτων. Η πρώτη μελέτη συνδυασμού που δημοσιεύτηκε με συγχορήγηση δονεπεζίλης και μεμαντίνης έδωσε πολύ καλύτερα αποτελέσματα απ' ό,τι το κάθε φάρμακο μόνο του.⁷⁶

Η μεμαντίνη επομένως ενδείκνυται για τη θεραπεία της μετρίως σοβαρής έως σοβαρής ΝΑ και η συνιστώμενη δοσολογία είναι 20 mg/ημέρα σε δύο δόσεις ή και μία εφάπαξ δόση και μετά από τιτλοποίηση. Η τιτλοποίηση κρίνεται απαραίτητη για τη μείωση της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και εξασφάλιση καλύτερης ανοχής ως προς το φάρμακο από τους κατά τεκμήριο ηλικιωμένους ασθενείς στους οποίους χορηγείται.

3.4.1. Συνδυασμός αναστολέων και μεμαντίνης. Οι αναστολείς χολινεστερασών και η μεμαντίνη έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης και ως εκ τούτου η συγχορήγηση τους αποτελεί ένα δόκιμο θεραπευτικό σχήμα, καθώς ο θεράπων ιατρός είναι λογικό να αναμένει διαφορετικά και συμπληρωματικά οφέλη από τις δύο αυτές κατηγορίες φαρμάκων. Τα οφέλη της συγχορήγησης διαπιστώνονται τόσο σε δημοσιευμένες σε επιστημονικά περιοδικά κλινικές μελέτες όσο και από την κλινική πράξη.

Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία:

1. Πρόσφατη ανασκόπηση υποστηρίζει ότι ο συνδυασμός αναστολέα χολινεστερασών και μεμαντίνης αποτελεί σήμερα το gold standard της φαρμακευτικής θεραπείας της άνοιας.⁷⁷
2. Η συγχορήγηση της μεμαντίνης με δονεπεζίλη σε μέσης και σοβαρής βαρύτητας άνοια βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τις νοητικές λειτουργίες, τις καθημερινές δραστηριότητες και τις διαταραχές συμπεριφοράς χωρίς να υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες.⁷⁸ Επίσης, συγχορήγηση μεμαντίνης με οποιοδήποτε αναστολέα έδειξε επιβράδυνση της εξέλιξης της πορείας της νόσου των ασθενών.⁷⁹
3. Η μακρόχρονη συγχορήγηση αναστολέων και μεμαντίνης παρατείνει σημαντικά τον χρόνο παραμονής των ασθενών στα σπίτια τους⁸⁰ και επομένως και το κόστος της άνοιας.
4. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της άνοιας από αναγνωρισμένους οργανισμούς όπως η Ευρωπαϊκή Συνομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών (EFNS), σε καμία περίπτωση δεν αποκλείουν τη συγχορήγηση, αναγνωρίζοντας ωστόσο ότι απαιτούνται περισσότερες μελέτες από αυτές που υπάρχουν σήμερα για την οριστική τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της συγχορήγησης αναστολέων χολινεστερασών και μεμαντίνης.

Η κλινική εμπειρία πάνω στη θεραπευτική της νόσου Alzheimer εξάλλου, η οποία θα πρέπει να θεωρείται πλούσια καθώς όλα τα αναφερθέντα σκευάσματα κυκλοφορούν περίπου μια δεκαετία, επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα των αντιανοϊκών σκευασμάτων, τόσο σε μονοθεραπεία όσο και σε συγχορήγηση, αναλόγως των αναγκών του καθενός ασθενούς.

Ένας ακόμα παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι πολλοί ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer διαβιούν στην περιφέρεια και για αρκετούς από αυτούς είναι πολύ δύσκολο ή και αδύνατον να μετακινηθούν. Δεδομένου του γεγονότος ότι σε πολλές περιοχές της Ελλάδας δεν υπάρχουν ειδικευμένοι ιατροί εκτός των αστικών κέντρων αλλά ο πληθυσμός εξυπηρετείται από γενικούς ιατρούς ή/και παθολόγους, θα είναι πρακτικά ανέφικτο οι ασθενείς αυτοί να μπορέσουν να προμηθευτούν γνωμάτευση από νευρολόγο.

4. Το κόστος της ΝΑ

Κάθε 69 δευτερόλεπτα ένας άνθρωπος προσβάλλεται από τη ΝΑ. Το 2050, ο αριθμός αυτός θα διπλασιαστεί. Το συνολικό κόστος της ΝΑ/άνοιας εκτιμάται στα \$ 183 δις και αναμένεται να αυξηθεί στο \$ 1,1 τρις το 2050. Το 2010, υπολογίστηκε ότι η απλήρωτη φροντίδα κοστίζει \$ 202 δις. Οι περιθάλποντες τους ασθενείς με ΝΑ συνήθως είναι μέλη της οικογένειας και προσφέρουν φροντίδα διάρκειας μέχρι και 70 ωρών την εβδομάδα. Με την καθυστέρηση της ιδρυματοποίησης ενός ασθενούς με ΝΑ εξοικονομούνται \$ 2029 τον μήνα. Επομένως, η συμβολή του περιθάλποντα στον έλεγχο του κόστους είναι πολύ σημαντική. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει φαρμακο-οικονομικά οφέλη με τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.⁸¹ Και το μοντέλο του MMSE αλλά και το MMSE-ADL υποστηρίζουν ότι το αυτοκόλλητο της ριβαστιγμίνης είναι φθηνότερο (£ 10.579 έναντι £ 15.154) της καλύτερης υποστηρικτικής φροντίδας, διότι η καθυστέρηση στην ιδρυματοποίηση είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που έπαιρναν ριβαστιγμίνη σε αυτοκόλλητο.⁸²

5. Μελλοντικές θεραπείες για την άνοια

Οι μελλοντικές στρατηγικές αποσκοπούν στην αντιαμυλοειδική⁸³ και νευροπροστατευτική αντιμετώπιση της ΝΑ, αφού στηρίζονται στην υπόθεση ότι το β-αμυλοειδές παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεσή της. Η αναστολή των ενζύμων δημιουργίας του β-αμυλοειδούς (αναστολείς της β και γ-σεκρετάσης), η προαγωγή δέσμευσης του β-αμυλοειδούς (ανοσολογική θεραπεία-εμβόλιο), η ανάπτυξη ουσιών που εμποδίζουν τον σχηματισμό ινιδίων της πρωτεΐνης τ (tau) μέσω αναστολής της φωσφορυλίωσής της και τέλος η χορήγηση νευροτρόφων παραγόντων βρίσκονται σε ερευνητικό επίπεδο.

5.1. Θεραπείες κατά του β-αμυλοειδούς

Τα Αβ αμυλοειδικά πεπτιδία, τα οποία παράγονται από τα ένζυμα β και γ-σεκρετάση με την πρωτεολυτική επεξεργασία της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης (APP), οδηγούν στη δημιουργία αμυλοειδικών πλακών. Στη συνέχεια, ακολουθεί υπερφωσφορυλίωση της τ-πρωτεΐνης, οξειδωση,

φλεγμονή, απομυελίνωση, απώλεια των συνάψεων, νευροτοξικότητα και απόπτωση με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό νευροϊνιδιακών τολυπίων, τον κυτταρικό θάνατο και την ατροφία του εγκεφάλου που κλινικά εκδηλώνεται με έκπτωση της μνήμης.

5.1.1. *Εμβολιασμός και ανοσολογικές θεραπείες.* Η ανοσοποίηση με Αβ σε διαγονιδιακά ποντίκια με μεταλλαγμένο το ανθρώπινο γονίδιο της πρόδρομης πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς APP ελάττωσε τον αριθμό των αμυλοειδικών πλακών και βελτίωσε τη συμπεριφορά τους. Σε μια κλινική δοκιμή, μετά από χορήγηση συνθετικού Αβ πεπτιδίου AN1792 σε ασθενείς με ΝΑ, παρατηρήθηκε η δημιουργία αντισωμάτων έναντι του Αβ, εξαφάνιση των αμυλοειδικών πλακών, αλλά επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας. Διάφορες δοκιμές με παθητική ανοσοποίηση ή εμβολιασμό με εκλεκτικά μονοκλωνικά αντισώματα Αβ βρίσκονται σε εξέλιξη.

5.1.2. *Αναστολείς της β-σεκρετάσης.* Η εφαρμογή του αναστολέα της β-σεκρετάσης KMI-429 σε κλινική δοκιμή σε επίμυες είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση του σχηματισμού της Αβ από την APP *in vivo*.

5.1.3. *Αναστολείς της γ-σεκρετάσης (LY-450139, MK-0249).* Η χορήγηση τους ελαττώνει τα επίπεδα του Αβ στον εγκέφαλο, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο πλάσμα. Την άνοιξη του 2008 ξεκίνησε σε κάποιες χώρες η μελέτη της φαρμακευτικής εταιρείας LILLY, η οποία στη συνέχεια διεκόπη χωρίς να έχουμε πολλές πληροφορίες.

5.1.4. *Ρυθμιστές της γ-σεκρετάσης.* Η tarenflurbil (MPC-7869) δρα στο επίπεδο της γ-σεκρετάσης ρυθμίζοντάς την έτσι ώστε να παράγει μικρότερη ποσότητα της τοξικής μορφής της Αβ πρωτεΐνης και μεγαλύτερη ποσότητα μη τοξικού πεπτιδίου, μικρότερου σε μήκος. Το φάρμακο ελαττώνει την παραγωγή Αβ στα ανθρώπινα κύτταρα και μειώνει την εναπόθεση αμυλοειδικών πλακών σε πειραματικά μοντέλα ποντικών με ΝΑ. Η μελέτη φάσης II απέβη αρνητική αλλά υποαναλύσεις έδειξαν όφελος στην ήπια ΝΑ, με υψηλές δόσεις. Η ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου έδειξε καθυστέρηση ενός χρόνου στη βελτίωση των συμπτωμάτων συμπεριφοράς σε ασθενείς που έπαιρναν το φάρμακο σε σύγκριση με μια ομάδα που έπαιρναν placebo. Οι μελέτες

φάσης III έδειξαν ότι το φάρμακο δεν είναι αποτελεσματικό.

5.1.5. Αναστολείς συσσώρευσης του β-αμυλοειδούς. Ερευνώνται στρατηγικές που στοχεύουν στη συσσώρευση της πρωτεΐνης Αβ. Βρέθηκε ότι στα νευρικά κύτταρα η sulfated γλυκοσαμινογλυκάνη μιμητική τραμιπροσάτη (NC-531) διατηρεί την Αβ σε μη ινιδική μορφή και ελαττώνει τον επαγόμενο κυτταρικό θάνατο από την Αβ.⁴² Σε διαγονιδιακά ποντίκια, η θεραπεία με τραμιπροσάτη μείωσε σε σημαντικό βαθμό τις αμυλοειδικές πλάκες και τα επίπεδα του διαλυτού και μη διαλυτού Αβ40 και Αβ42 στον εγκέφαλο. Στη φάση μελέτης II του φαρμάκου επιτεύχθηκαν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις του Αβ42 στο ΕΝΥ και στον εγκέφαλο. Οι ασθενείς παρουσίασαν καλή ανοχή στο φάρμακο και δεν σημειώθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η φάσης III μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου σε ήπια ή μέτρια ΝΑ.

Άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης του Αβ (scylloinositol: AZD-103) σταθεροποιούν την Αβ σε ατοξικά μη ινιδικά συμπλέγματα.

5.2. Στατίνες

Η δράση των στατινών στη ΝΑ δεν σχετίζεται με την ελάττωση των επιπέδων της χοληστερόλης, αλλά πιθανόν να μειώνουν το Αβ με την αύξηση της παραγωγή της APP στη μεταβολική οδό υπό την επίδραση της γ-σεκρετάσης. Σε μια μελέτη με 63 άτομα με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης και ήπια/μέτρια ΝΑ, η χορηγούμενη ατορβαστατίνη έδειξε κλινικό όφελος σε περιόδους θεραπείας 6 μηνών και ενός έτους. Ανοικτή μελέτη με σιμβαστατίνη δείχνει παρόμοια τάση, αλλά όχι στατιστικά σημαντική. Δυστυχώς τα αποτελέσματα από διπλές τυφλές μελέτες για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σιμβαστατίνης και της ατορβαστατίνης στη ΝΑ ήταν αρνητικά.

5.3. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists

Οι διαταραχές και η αντίσταση στην ινσουλίνη πιθανόν να συμβάλουν στη νευροπαθολογία και τα κλινικά συμπτώματα της ΝΑ. Τα διαγονιδιακά ποντίκια με ΝΑ φάνηκε ότι αναπτύσσουν

αντίσταση στην ινσουλίνη. Η θειαζολιδινεδιόνη rosiglitazone αυξάνει την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω του υποδοχέα PPAR-γ. Η rosiglitazone έδειξε να προκαλεί μείωση του ενζύμου insulin degrading (IDE) mRNA και των επιπέδων Αβ42 στον εγκέφαλο διαγονιδιακών ποντικών. Οι αγωνιστές PPAR-γ ελαττώνουν τα επίπεδα της ινσουλίνης και καθιστούν το ένζυμο IDE ελεύθερο να μεταβολίσει το Αβ αμυλοειδές. Η pioglitazone ένας άλλος PPAR-γ αγωνιστής, βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές για την αντιμετώπιση της ήπιας/μέτριας μορφή ΝΑ.

5.4. Metal protein attenuating compounds

Η πρόδρομη πρωτεΐνη του β-αμυλοειδούς, APP και το Αβ δρουν με την παρέμβαση των βιομετάλλων χαλκού και σιδήρου, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στη συσσώρευση του Αβ. Σε μια μελέτη με διαγονιδιακά APP ποντίκια που θεραπεύτηκαν με clioquinol μετά από 9 εβδομάδες παρατηρήθηκε 49% ελάττωση στην εναπόθεση Αβ στον εγκέφαλο χωρίς συστηματική τοξικότητα. Στη μελέτη φάσης II θεωρήθηκε ότι είναι πιθανόν το φάρμακο να αναστέλλει τη συσσώρευση β-αμυλοειδούς και να ελαττώνει τον οξειδωτικό τραυματισμό των κυττάρων.

Η clioquinol είναι ένας ρυθμιστής της ομοιόστασης των μετάλλων σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές.⁸³ Ο μηχανισμός δράσης της σχετίζεται με την αφαίρεση των μετάλλων από τις αμυλοειδικές πλάκες. Το φάρμακο αναστέλλει την τοξικότητα που επάγεται από την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου H₂O₂ με την ενεργοποίηση της PI3K (phosphoinositol-3-kinase) και στη συνέχεια τον έλεγχο της απόπτωσης μέσω της ρύθμισης της κασπάσης και την αναστολή της p53. Στον εγκέφαλο η αναστολή του p53 από την clioquinol θα μπορούσε να έχει προστατευτικό ρόλο απέναντι στο οξειδωτικό στρες.

5.5. M1 μουςκαρινικοί αγωνιστές

Ο M1 υπότυπος των μουςκαρινικών χολινεργικών υποδοχέων, πιθανόν να παίζει ρόλο στη ΝΑ με διάφορους μηχανισμούς, επηρεάζοντας τα Αβ πεπτιδία, υπερφωσφορύλιωση της τ-πρωτεΐνης και τη λειτουργία των χολινεργικών νευρώνων. Οι M1 μουςκαρινικοί αγωνιστές AF267B ελαττώνουν τα επίπεδα του Αβ στον εγκέφαλο τόσο *in*

vitro όσο και *in vivo*. Σε ένα πρόσφατο μοντέλο ποντικού με NA, με αμυλοειδικές πλάκες και νευροϊνιδιακά τολύπια, η χορήγηση AF267B μείωσε το Αβ και την τ-πρωτεΐνη στον ιππόκαμπο και η συγκέντρωση Αβ στο ENY παρουσίασε σημαντική ελάττωση.

5.6. *Receptor for advanced glycation and products – related mechanisms (RAGE)*

Οι υποδοχείς RAGE βρίσκονται στα τοιχωματικά κύτταρα των αγγείων και μεταφέρουν Αβ διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Οι αναστολείς των υποδοχέων RAGE ελαττώνουν τη συγκέντρωση του Αβ στον εγκέφαλο διαγονιδιακών ποντικών.

5.7. *Peripheral sink approaches*

Διαλυτά πεπτίδια Αβ μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έχει πρόσφατα ανακοινωθεί η σημασία της περιφερικής τους κάθαρσης ή του καταβολισμού τους. Η Gensolin (GMI) παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα με την περιφερική Αβ πρωτεΐνη. Η χορήγηση αυτού του παράγοντα έχει ως αποτέλεσμα τη δέσμευση του Αβ του ορού και τη μεταφορά του Αβ από τον εγκέφαλο στο αίμα. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να οδηγήσει στην ελάττωση του β-αμυλοειδούς στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Ο υποδοχέας Nogo-66 (NgR) του αναστολέα της μυελίνης συμμετέχει στον περιορισμό του τραυματισμού του εγκεφάλου που σχετίζεται με την αύξηση του άξονα. Η χορήγηση NgR συντελεί στη μεταφορά του Αβ από το κεντρικό νευρικό σύστημα στο πλάσμα. Έτσι αποτρέπει τη συσσώρευση του Αβ και την εναπόθεσή του στον εγκέφαλο και βελτιώνει τη χωρική μνήμη.

5.8. *Νευροπροστατευτικές θεραπείες*

Το Αβ αμυλοειδές εμφανίζει νευροτοξική δράση με την υπερφωσφορυλίωση της τ-πρωτεΐνης και τον σχηματισμό των νευροϊνιδιακών τολυπίων, την οξειδωση, τη φλεγμονή, την απομυελίνωση και τη νευροτοξικότητα. Αυτές οι διεργασίες αποτελούν πιθανούς στόχους για τις νευροπροστατευτικές θεραπείες.

5.9. *Αντιοξειδωτικά*

Το οξειδωτικό στρες αποτελεί ένα σημαντικό γεγονός στα αρχικά στάδια της παθογένεσης

της νόσου. Γι' αυτό ο συνδυασμός της χορήγησης βιταμίνης C και βιταμίνης E συσχετίστηκε με τη μειωμένη συχνότητα και επίπτωση στη NA.

5.10. *Astrocyte-modulating agents*

Έχει παρατηρηθεί ότι γύρω από τις Αβ πλάκες υπάρχουν ενεργά αστροκύτταρα, τα οποία παράγουν ενεργό οξυγόνο και νιτρώδη, τα οποία μπορεί να σχετίζονται στην παθογένεση της NA. Η χορήγηση ρυθμιστών των αστροκυττάρων προστατεύουν τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες από τη νευροτοξικότητα και προλαμβάνουν τις κινητικές διαταραχές με τη ρύθμιση της ενεργοποίησης των αστροκυττάρων. Ο ρυθμιστής αστροκυττάρων ONO-2506 βρίσκεται στη μελέτη φάσης II σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια μορφή NA.

5.11. *Ελάττωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης*

Η συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης βρέθηκε να είναι ψηλότερη σε άτομα με NA. Στοιχεία από APP διαγονιδιακά ποντίκια έδειξαν ότι η αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης καθυστερεί την επιδιόρθωση του DNA στους νευρώνες, καθιστώντας τους ευάλωτους στη δημιουργία πλακών Αβ. Η χορήγηση βιταμίνης B12 και φυλλικού ελαττώνει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης.

5.12. *Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες*

Η παρατήρηση ότι η φλεγμονή εμπλέκεται πλήρως στην εξέλιξη της άνοιας μπορεί να ανοίγει θεραπευτικές στρατηγικές. Στη NA, ο αυξητικός παράγοντας μετατροπής TGFβ1 έχει ανιχνευθεί στις γεροντικές πλάκες ενώ υψηλότερα επίπεδα TGFβ1 έχουν βρεθεί στο ENY και τον ορό των ασθενών με NA αποδεικνύοντας ότι υπάρχουν μηχανισμοί ενάντια στη φλεγμονή. Παρόμοια και η IL-6 μπορεί επίσης να έχει προστατευτική επίδραση. Πιστεύεται ότι η έκφραση της IL-6, όπως και του TGFβ1, έστω και σε αρχικά στάδια της NA, μπορεί να προστατεύσει από τη δημιουργία ανοσολογικών αλλαγών στους νευρώνες.

Ο TNF-α μπορεί επίσης σε χαμηλές συγκεντρώσεις να αποτελέσει έναν πιθανό διεγέρτη των παραγόντων που βοηθούν στην επιβίωση των νευρώνων και πιθανόν να παρεμποδίζει την τοξικότητα του Αβ *in vitro*. Κατά τα αρχικά στάδια της NA, τα επίπεδα της μορφής inducible cyclooxygenase (COX), COX-2, είναι αυξημένα στον

εγκέφαλο και είναι δυνατόν να ρυθμιστούν από πρόδρομους μεσολαβητές της φλεγμονής όπως ο TNF- α . Σε αντίθεση με τα αρχικά στάδια της νόσου, τα επίπεδα της IL-6 και TGF β 1 βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με ΝΑ και βαριάς μορφής άνοια. Για τον λόγο αυτόν, μελλοντικές αντιφλεγμονώδεις θεραπευτικές στρατηγικές θα πρέπει πιθανόν να εξαρτώνται από το κλινικό στάδιο της νόσου.⁸⁴

Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την παραγωγή της COX-1 και COX-2. Οι COX δρουν νευροπροστατευτικά έναντι της απόπτωσης, μέσω της άμεσης κάθαρσης των ριζών του NO. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα ΜΣΑΦ δρουν μειώνοντας την παραγωγή νιτρικού οξέος, προστατεύουν τους νευρώνες από την τοξικότητα του γλουταμινικού και ελαττώνουν την παραγωγή των πρόδρομων κυταροκινών της φλεγμονής.

Για να μειωθούν οι βλαπτικές επιδράσεις που προκαλούνται από την αυτοάνοση διαδικασία στη ΝΑ, επιχειρείται η θεραπεία με αντισώματα ή διαλυτούς υποδοχείς έναντι των κυταροκινών της φλεγμονής. Τα αντισώματα αντι-TNF α χρησιμοποιούνται ήδη για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νόσου του Crohn και του συνδρόμου Sjogren.⁸⁵

Πρόσφατα, έγινε εισήγηση για τη χρήση της θαλιδομίδης, ενός ανοσορρυθμιστικού φαρμάκου, για τη θεραπεία των νευροεκφυλιστικών νόσων ως εκλεκτικού αναστολέα του TNF- α . Η θαλιδομίδα αναστέλλει τη σύνθεση του TNF- α μέσω της καταστροφής του mRNA. Το φάρμακο καταστέλλει την αύξηση τόσο του TNF- α όσο και της inducible συνθετάσης του νιτρικού οξέος (iNOS) που εκλύεται από το Α β 1-40. Η mRNA έκφραση του BDNF και των κυττάρων της γλοίας δεν επηρεάστηκαν από την παρουσία Α β 1-40 ούτε και από τη θεραπεία με τη θαλιδομίδα.

5.13. Θεραπείες κατά της φωσφορυλίωσης της τ-πρωτεΐνης

Η φωσφορυλίωση της τ-πρωτεΐνης οδηγεί στην παραγωγή των ενδοκυττάρων νευροϊνιδιακών τολουπίων και εξαρτάται από την glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β). Έχει διαπιστωθεί ότι το λίθιο ελαττώνει την υπερφωσφορυλίωση της τ-πρωτεΐνης σε διαγονιδιακά ποντίκια. Μέσω της ανασταλτατικής του δράσης στην GSK-3 β ,

το λίθιο εμποδίζει τη συγκέντρωση Α β πεπτιδίων στον εγκέφαλο ποντικών, στα οποία υπάρχει περίσσεια APP. Το λίθιο θα μπορούσε να χορηγηθεί για την ελάττωση τόσο των β αμυλοειδικών πλακών όσο και των νευροϊνιδιακών τολουπίων, αλλά η νευροτοξικότητά του στους ηλικιωμένους περιορίζει τη χρήση του. Το βαλπροϊκό οξύ αναστέλλει επίσης τη GSK-3 β .⁸⁶

5.14. Αναστολείς κασπάσων

Η επαγόμενη Α β 1-42 τοξικότητα σε επίμυες συσχετίστηκε με δύο κυστεϊνικές πρωτεάσες που εμπλέκονται στην παθολογία της ΝΑ, της καλπαΐνης και της κασπάσης. Η κασπάση-3 παίζει σημαντικό ρόλο στον αποπτωτικό μηχανισμό των νευρικών κυττάρων κατά την εξέλιξη νευροεκφυλιστικών διαδικασιών. Οι αναστολείς της κασπάσης και της καλπαΐνης προστατεύουν τους νευρώνες από την τοξικότητα του Α β και οι δράσεις τους δεν είναι αθροιστικές.⁸⁷

5.15. Cyclin-dependent kinase 5 (CDK5)

Η CDK5 φωσφορυλιώνει την τ-πρωτεΐνη σε πολλές θέσεις της πεπτιδικής της αλυσίδας και πιστεύεται ότι πιθανόν να αποτελεί ιδανικό στόχο για την ανακάλυψη φαρμάκων, γιατί διατηρείται στην ενεργή μορφή της όχι με φωσφορυλίωση, αλλά με τη σύνδεσή της σε μια πρωτεΐνη που λέγεται p-25.

5.16. Νευροτροφικοί παράγοντες

Ο NGF (nerve growth factor), η νευροτροφίνη 3 (NT-3), η νευροτροφίνη-4 (NT-4) και ο BDNF (brain derived nerve factor) αποτελούν τους νευροτρόφους παράγοντες του νευρικού ιστού. Ο καθένας από αυτούς τους παράγοντες παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη των νευρώνων, την ωρίμανση των νευρώνων του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, στη διαφοροποίηση και στη νευρωνική επιβίωση. Ο NGF σηματοδοτεί τους υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης, εμποδίζοντας αποτελεσματικά την απόπτωση ενός κατεστραμμένου νευρώνα. Οι νευρώνες του Cholinergic Basal Forebrain (CBF) στον Βασικό Πυρήνα παίζουν σημαντικό ρόλο στη μνήμη και την προσοχή. Αυτοί οι νευρώνες χρειάζονται για τη λειτουργικότητά τους και την επιβίωσή τους και τον BDNF και τον NGF. Η

ελάττωση της TrKA μαζί με τη συσσώρευση του proNGF στον φλοιό μπορεί να είναι ένας πρώιμος παθοβιολογικός δείκτης της έναρξης της ΝΑ. Η χορήγηση NGF σε συνδυασμό με εκλεκτικούς αγωνιστές της TrKA, μπορεί να αποδειχτεί χρήσιμη θεραπευτική στρατηγική.

5.17. Γενετικές θεραπείες

Πρόσφατη ανασκόπηση περιγράφει μελέτες σε πειραματικά πρότυπα ζώων, αλλά και κλινικές μελέτες. Τα πολυπαραγοντικά αίτια της ΝΑ προσφέρουν τη δυνατότητα ποικίλων στόχων γενετικών παρεμβάσεων όπως είναι οι δύο νευροτροφικοί παράγοντες NGF και BDNF, τα ένζυμα νεπριλυσίνη, ενδοθηλίνη και η καθεψίνη Β, καθώς και η ΑΡΟΕ.

Το αλληλόμορφο της απολιποπρωτεΐνης ε4 αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη ΝΑ και οι παράγοντες οι οποίοι θα μετατρέπουν την ε4 στην ε3 ισομερή μορφή της μπορεί να αποτελέσουν πιθανή θεραπευτική προσέγγιση για το μέλλον. Επίσης αναφέρονται τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των ταχέως αναπτυσσόμενων τεχνικών μεθόδων διανομής γονιδίων με ιούς. Φαίνεται ότι η γενετική θεραπεία θα είναι μια θεραπεία που πράγματι θα τροποποιεί τη ΝΑ.⁸⁸

5.18. Θεραπείες με μεσεγγυματικά κύτταρα

Πρόοδοι στην κυτταρική και μοριακή βιολογία έδωσαν ελπίδες, διότι τα αρχέγονα κύτταρα των ενηλίκων που ονομάζονται νευρικά βλαστοκύτταρα (neural stem cells) είναι υπεύθυνα για την ενδογενή παραγωγή νέων νευρώνων σε ορισμένες περιοχές του ενήλικου εγκεφάλου και ίσως μπορούν να κινητοποιήσουν τη δομική αναγέννηση του εγκεφάλου. Επιπλέον, εξωγενώς χορηγούμενα βλαστοκύτταρα μπορούν να αντικαταστήσουν κατεστραμμένα ενδογενή κυκλώματα και να βελτιώσουν τις λειτουργίες της μάθησης και της μνήμης στη ΝΑ.

Αν και η θεραπεία της αντικατάστασης των νευρώνων στη ΝΑ αποτελεί αντικείμενο έντονης έρευνας, βρίσκεται ακόμη στην αρχή. Χρειάζεται περισσότερη βασική έρευνα, διότι παραμένουν ακόμη πολλά άλυτα προβλήματα που αφορούν στον πολλαπλασιασμό τους, τη μετανάστευσή τους, τη διαφοροποίησή τους, την επιβίωσή τους, τη λειτουργική αλληλεπίδραση με τα υπάρχοντα νευρικά κυκλώματα. Αφενός πρέπει να κατανοήσουμε πώς γίνονται όλα τα ανωτέρω και αφετέρου να μπορούμε να τα ελέγξουμε. Ένα άλλο μεγάλο κεφάλαιο είναι να βρεθούν τρόποι για την ενεργοποίηση της ενδογενούς νευρογένεσης.⁸⁹

Βιβλιογραφία

1. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976, 2:1403
2. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW et al. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981, 10:122–126
3. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G et al. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *BMJ* 1978, 2:1457–1459
4. Nagai T, McGeer PL, Peng JH et al. Choline acetyltransferase immunohistochemistry in brains of Alzheimer's disease patients and controls. *Neurosci Lett* 1983, 36:195–199
5. Lyketsos CG, Sheppard JM, Rabins PV. Dementia in elderly persons in a general hospital. *Am J Psychiatry* 2000, 157:704–707
6. Clegg A, Bryant J, Nicholson T et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001, 5:1–137
7. Doody RS, Stevens JC, Beck C et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001, 56:1154–1166
8. Small GW, Rabins PV, Barry PP et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA* 1997, 278:1363–1371
9. Brainin M, Barnes M, Baron JC et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004, 11:577–581
10. Mehta M, Adem A, Sabbagh M. New acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2012, 2012:728983
11. Smith CM, Swash M, Exton-Smith AN et al. Choline therapy in Alzheimer's disease. *Lancet* 1978, 2:318
12. Wettstein A. No effect from double-blind trial of physostigmine and lecithin in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 1983, 13:210–212
13. Little A, Levy R, Chuaqui-Kidd P, Hand D. A double-blind, placebo controlled trial of high-dose lecithin in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985, 48:736–742

14. Chatellier G, Lacomblez L. Tacrine (tetrahydroaminoacridine, THA) and lecithin in senile dementia of the Alzheimer type: a multicentre trial. Groupe Français d'Etude de la Tetrahydroaminoacridine. *BMJ* 1990, 300:495-499
15. Gauthier S, Bouchard R, Lamontagne A et al. Tetrahydroaminoacridine-lecithin combination treatment in patients with intermediate-stage Alzheimer's disease. Results of a Canadian double-blind, crossover, multicenter study. *N Engl J Med* 1990, 322:1272-1276
16. Maltby N, Broe GA, Creasey H et al. Efficacy of tacrine and lecithin in mild to moderate Alzheimer's disease: double blind trial. *BMJ* 1994, 308:879-883
17. Heyman A, Schmechel D, Wilkinon W et al. Failure of long term high-dose lecithin to retard progression of early-onset Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 1987, 24:279-286
18. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: A 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med* 1998 11, 158:1021-1031
19. Doody RS, Cummings JL, Farlow MR. Reviewing the Role of Donepezil in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 2011
20. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998, 50:136-145
21. Burns A, Rossor M, Hecker J et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999, 10: 237-244
22. Winblad B, Engedal K, Soininen H et al. A 1-year, randomized, placebo controlled study of Donepezil in patients with AD. *Neurology* 2001, 57:489-495
23. Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M et al. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008, 16:31-43
24. Petrie EC, Peskind ER, Dobie DJ et al. Plasma catecholamine and cardiovascular responses to physostigmine in Alzheimer's disease and aging. *Psychoneuroendocrinology* 2001, 26:147-164
25. Tariot PN, Nelson JC, Weinberg AD. The role of mood stabilizers in behavioral disturbances associated with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2000, 1(Suppl 6):S20-23
26. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomized controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ* 2000, 321:1445-1449, Erratum in: *BMJ* 2001, 322:405
27. Rockwood K, Mintzer J, Truyen L et al. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 71:589-595
28. Bullock R. Galantamine: use in Alzheimer's disease and related disorders. *Expert Rev Neurother* 2004, 4:153-163
29. Sano M, Wilcock GK, van Baelen B, Kavanagh S. The effects of galantamine treatment on caregiver time in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003, 18:942-950
30. Mohs RC, Doody RS, Morris JC et al. "312" Study Group. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001, 57:481-488, Erratum in: *Neurology* 2001, 57:1942
31. Roesler M, Gautier S, Agid et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999, 318:633-638
32. Rockwood K, Mintzer J, Truyen L. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease : a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 71:589-595
33. Tariot PN. Current status and new developments with galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2001, 2:2027-2049
34. Joffres C, Bucks RS, Haworth J et al. Patterns of clinically detectable treatment effects with galantamine: a qualitative analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003, 15:26-33
35. Sano M. Current concepts in the prevention of Alzheimer's disease. *CNS Spectr* 2003, 8:846-853
36. Blesa R. Galantamine: therapeutic effects beyond cognition. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000, 11(Suppl 1):28-34
37. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN et al. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004, 161: 532-538
38. Amanzio M, Benedetti F, Vase L. A systematic review of adverse events in the placebo arm of donepezil trials: the role of cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2012, 24:698-707
39. Enz A, Chappuis A, Dattler A. A simple, rapid and sensitive method for simultaneous determination of rivastigmine and its major metabolite NAP 226-290 in rat brain and plasma by reversed-phase liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 2004, 18:160-166
40. Farlow MR. New treatments in Alzheimer disease and the continued need for placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998, 55:1396-1398
41. Spencer CM, Noble S. Rivastigmine. A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 1998, 13:391-411
42. Grossberg GT, Olin JT, Somogyi M. Dose effects associated with rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2011, 65:465-471
43. Rogers SL. Perspectives in the management of Alzheimer's disease: clinical profile of donepezil. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998, 9(Suppl 3):29-42
44. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000a, 54:2261-2268
45. Wilkinson D, Lilienfeld S, Truyen L. *Galantamine improves activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: a 3-month placebo-controlled study*. 6th International Stockholm/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, Stockholm, 2000

46. Burns A, Russell E, Page S. New drugs for Alzheimer's disease. *Br J Psych* 1999, 174:476–479
47. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ et al. Differentiation of geriatric major depression from Alzheimer's disease with CSF tau protein phosphorylated at threonine 231. *Am J Psychiatry* 2003, 160:376–379
48. Cappell J, Herrmann N, Cornish S et al. The pharmacoeconomics of cognitive enhancers in moderate to severe Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2010, 24:909–927
49. Hartz S, Getsios D, Tao S et al. Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation. *BMC Neurol* 2012 Feb 8, 12:2
50. Kennedy JS, Polinsky RJ, Johnson B et al. Preferential cerebrospinal fluid acetylcholinesterase inhibition by rivastigmine in humans. *J Clin Psychopharmacol* 1999, 19:513–521
51. Cutler NR, Sramek JJ. Exploratory studies: implications for drug development in Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)* 1998, 154 (Suppl 2):S131–136
52. Tariot PN, Winblad B. Galantamine, a novel treatment for Alzheimer's disease: a review of long-term benefits to patients and caregivers. In: Iqbal K, Sisodia SS, Winblad B (eds) *Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics*. John Wiley & Sons Ltd, 2001
53. Geldmacher DS. Long-Term Cholinesterase Inhibitor Therapy for Alzheimer's Disease: Practical Considerations for the Primary Care Physician. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003, 5:251–259
54. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999, 318:633–638, Erratum in: *BMJ* 2001, 322:1456
55. Amici S, Lanari A, Romani R et al. Cerebrospinal fluid acetylcholinesterase activity after long-term treatment with donepezil and rivastigmine. *Mech Ageing Dev* 2001, 122:2057–2062
56. Davidsson P, Blennow K, Andreasen N et al. Differential increase in cerebrospinal fluid acetylcholinesterase after treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2001, 300:157–160
57. Parnetti L, Amici S, Lanari A et al. Cerebrospinal fluid levels of biomarkers and activity of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase in AD patients before and after treatment with different AChE inhibitors. *Neurol Sci* 2002, 23 (Suppl 2):S95–S96
58. Darreh-Shori T, Almkvist O, Guan ZZ et al. Sustained cholinesterase inhibition in AD patients receiving rivastigmine for 12 months. *Neurology* 2002, 59:563–572
59. Small: Efficacy of rivastigmine as a treatment for Alzheimer's disease over five years. Published 15 December 2003 Alzheimer's Society comment on research by Small et al presented at the 42nd American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting, San Juan, Puerto Rico, 7–11 December 2003
60. Truyen L. Long-term effects of treatment with galantamine on patients with Alzheimer's disease. *Res Pract Alzh Dis* 2004, 8: 1–3
61. Tune L, Tiseo PJ, Ieni J et al. Donepezil Maintains Functional Brain Activity in patients with AD. Results of a 24-week placebo controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003, 11:169–177
62. Shanks MF, Pestell SJ, Venneri A et al. Anthropometric risk factors in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, 16:918–919
63. Popa RV, Pereira EF, Lopes C et al. The N-butylcarbamate derivative of galantamine acts as an allosteric potentiating ligand on alpha7 nicotinic receptors in hippocampal neurons: clinical implications for treatment of Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2006, 30:227–232
64. Arias E, Alis E, Gabilan NH et al. Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology* 2004, 46:103–114
65. Ray B, Chauhan NB, Lahiri DK. The "aged garlic extract" (AGE) and one of its active ingredients S-allyl-L-cysteine (SAC) as potential preventive and therapeutic agents for Alzheimer's disease (AD). *Curr Med Chem* 2011, 18:3306–3313
66. Capsoni S, Giannotta S, Cattaneo A. Nerve growth factor and galantamine ameliorate early signs of neurodegeneration in anti-nerve growth factor mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99: 12432–12437
67. Jones RW. Dementia, postcode prescribing and NICE. *Age Ag* 2004, 33:331–332
68. Wilcock GK. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol* 2003, 2:503–505
69. Bullock R, Touchon J, Bergman H et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005, 21:1317–1327
70. Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. *Int Psychogeriatr* 2011, 23:372–378
71. Han HJ, Lee JJ, Park SA et al. Efficacy and safety of switching from oral cholinesterase inhibitors to the rivastigmine transdermal patch in patients with probable Alzheimer's disease. *J Clin Neurol* 2011, 7:137–142
72. Dhillon S. Spotlight on rivastigmine transdermal patch in dementia of the Alzheimer's type. *Drug Ag* 2011, 28:927–930
73. Molinuevo JL, Garcia-Gil V, Villar A. Memantine: an anticholinergic option for dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2004, 19:10–18
74. Reisberg B, Doody R, Soffler A et al. Memantine in moderate to severe AD. *NEJM* 2003, 348: 1333–1341
75. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002, 33:1834–1839
76. Farlow MR. Clinical pharmacokinetics of galantamine. *Clin Pharmacokinet* 2003, 42:1383–1392
77. Patel L, Grossberg GT. Combination therapy for Alzheimer's disease. *Drug Ag* 2011, 28:539–546
78. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT et al. Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to

- severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291:317–324
79. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008, 22:209–221
80. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009, 80:600–607
81. Stefanacci RG. The costs of Alzheimer's disease and the value of effective therapies. *Am J Manag Care* 2011, 17(Suppl 13): S356–S362
82. Nagy B, Brennan A, Brandtmüller A et al. Assessing the cost-effectiveness of the rivastigmine transdermal patch for Alzheimer's disease in the UK using MMSE- and ADL-based models. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011, 26:483–494
83. Salloway S, Mintzer J, Weiner MF et al. Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *Alzh Dem* 2008, 4:65–79
84. Filiz G, Caragounis A, Bica L et al. Clioquinol inhibits peroxide-mediated toxicity through up-regulation of phosphoinositol-3-kinase and inhibition of p-53 activity. *Int J Biochem Cell Biol* 2008, 40:1030–1042
85. Alkam T, Nitta A, Mizoguchi H et al. Restraining tumor necrosis factor- α by thalidomide prevents the Amyloid- β -induced impairment of recognition memory in mice. *Behav Brain Res* 2008, 189:100–106
86. Trojanowski JQ, Duff K, Fillit H et al. New directions for frontotemporal dementia drug discovery. *Alzh Dem* 2008, 4:89–93
87. Wei Z, Song MS, MacTavish D et al. Role of calpain and caspase in b-amyloid-induced cell death in rat primary septal cultured neurons. *Neuropharmacology* 2008, 54: 721–733
88. Nilsson P, Iwata N, Muramatsu S et al. Gene therapy in Alzheimer's disease – potential for disease modification. *J Cell Mol Med* 2010, 14:741–757
89. Tsolaki M, Bouzianas D, Kimiskidis V et al. *Stem cells in Alzheimer's Disease: a promising approach for disease modification*. Personal communication, under publication, 2012
-