

Κατανόηση και Αντιμετώπιση της Αγγειακής Νοητικής Διαταραχής

Από το άρθρο των Philip B. Gorelick, Davidv Nyenhuis, American Academy of Nerology, 2013

ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΥΡΟΣ ΤΗΣ ΕΝΝΟΙΑΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Η έννοια της νοητικής διαταραχής και της άνοιας, η οποία σχετίζεται με αγγειακή νόσο του εγκεφάλου ή εγκεφαλικό επεισόδιο, έχει πάρει πολλές ονομασίες, από άνοια πολυεμφράκτων ή αγγειακή άνοια μέχρι τον όρο αγγειακή νοητική διαταραχή, που χρησιμοποιείται σήμερα. Σε μια πρόσφατη δήλωση του "American Heart Association and American Stroke Association (AHA-ASA)" η αγγειακή νοητική διαταραχή ορίζεται ως "ένα σύνδρομο με αποδείξεις κλινικού εγκεφαλικού ή υποκλινικής αγγειακής εγκεφαλικής βλάβης και νοητική έκπτωση που να επηρεάζει τουλάχιστον ένα τομέα". Συνεπώς η έννοια αγγειακή γνωστική διαταραχή περιλαμβάνει όλα τα πιθανά επίπεδα γνωστικής έκπτωσης, από την πιο ήπια, που ανιχνεύεται με νευροψυχολογική εκτίμηση, έως τη σοβαρή άνοια. Η αγγειακή νοητική διαταραχή περιλαμβάνει επίσης την "αμιγή" (αγγειακή νόσος του εγκεφάλου μόνο) και τη "μικτή" (αγγειακή νόσος του εγκεφάλου μαζί με άλλη παθολογία, όπως νόσος Αλτσχάιμερ).

Τα κριτήρια του "National Institute of Neurological Disorders and Stroke" και του "Association Internationale pour la Recherche et l' Enseignement en Neurosciences" (NINDS-AIREN) χρησιμοποιούνται ευρέως στις κλινικές δοκιμές για την αγγειακή άνοια. Σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια απαιτούνται ευρήματα εστιακής εγκεφαλικής βλάβης, μέσω νευροαπεικόνισης, εστιακά κλινικά σημεία και νοητικά ελλείματα σε τουλάχιστον τρεις τομείς, εκ των οποίων ο ένας πρέπει να είναι η μνήμη. Τα νοητικά ελλείματα πρέπει να συνδέονται με έκπτωση λειτουργικότητας. Η δύναμη της συσχέτισης ανάμεσα στην αγγειακή νόσο του εγκεφάλου και τη νοητική έκπτωση είναι ο πρωταρχικός καθοριστικός παράγοντας για να τεθεί διάγνωση αγγειακής ή πιθανά αγγειακής άνοιας. Τα κριτήρια NINDS-AIREN στις κλινικοπαθολογικές μελέτες έχουν υψηλή εξειδίκευση αλλά χαμηλή ευαισθησία, με αποτέλεσμα πολλά πραγματικά περιστατικά αγγειακής άνοιας να μην έχουν ανιχνευτεί με τη χρήση αυτών των κριτηρίων. Η πρόσφατη δήλωση του AHA-ASA περιλαμβάνει ανανεωμένα κριτήρια. Οι κατευθυντήριες γραμμές που δίνονται παρέχουν κριτήρια που αφορούν τόσο την αγγειακή άνοια όσο και την ήπια αγγειακή νοητική έκπτωση, απαιτούν λιγότερους τομείς με νοητικά ελλείματα, σε σχέση με τα κριτήρια NINDS-AIREN και δεν απαιτούν ελλείματα στη μνήμη. Εισάγουν επίσης τον όρο "ασταθής αγγειακή νοητική έκπτωση" για ασθενείς με μεταπτώσεις από νοητική κατάσταση με ελλείματα στο φυσιολογικό, όπως όταν ένας ασθενής αναρρώνει από ένα αγγειακό επεισόδιο. Τα κριτήρια AHA-ASA δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ακόμη σε κλινικοπαθολογικές μελέτες για αυτό δεν είναι γνωστή η εξειδίκευση και η ευαισθησία τους.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – Επίπτωση, Επικράτηση και Θνησιμότητα

Εκτιμάται ότι ένας στους τρεις ανθρώπους θα πάθει ΑΕΕ, άνοια ή και τα δύο. Τα ΑΕΕ και η άνοια εμφανίζονται συνεπακόλουθα και αποτελούν παράγοντα κινδύνου το ένα για το άλλο. Είναι ενδιαφέρον ότι τα ΑΕΕ που περνούν απαρατήρητα (“σιωπηλά”) είναι περισσότερα από αυτά που διαγιγνώσκονται, με αναλογία 11 προς 1, και συχνά είναι προάγγελος για μελλοντικό ΑΕΕ και νοητική έκπτωση. Επιπλέον περίπου ένας στους 10 ενήλικες με μέσο όρο ηλικίας τα 63 έτη έχουν πάθει ένα ΑΕΕ χωρίς να το γνωρίζουν.

Παραδοσιακά η αγγειακή άνοια θεωρείτο δεύτερη σε συχνότητα μετά το νόσο Αλτσχάιμερ, ωστόσο τώρα δεύτερη θεωρείται, από κάποιους ειδικούς, η άνοια με σωματίδια Lewy. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η επίπτωση της άνοιας στην Ευρώπη είναι υψηλότερη για τη νόσο Αλτσχάιμερ (60-70% όλων των περιπτώσεων) και για την αγγειακή 15-20% όλων των περιπτώσεων. Επιπλέον η επίπτωση αυτών των διαταραχών αυξάνεται με την ηλικία, ωστόσο υπάρχουν διαφορές ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, για παράδειγμα είναι υψηλότερη στη βορειοδυτική Ευρώπη και χαμηλότερη στις ευρωπαϊκές χώρες του Νότου ενώ μπορεί να μην υπάρχουν διαφορές στην πιθανότητα εμφάνισης αγγειακής άνοιας σε σχέση με το φύλο, όπως πιστευόταν παλαιότερα. Επιπλέον, σημαντικά στοιχεία υποδεινύουν ότι τα ΑΕΕ αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας και σε κάποιες μελέτες έχει αναφερθεί ότι περίπου το 1/3 των ασθενών με ΑΕΕ εμφάνισαν άνοια περίπου τρεις μήνες μετά. Τα αποτελέσματα κάποιων επιδημιολογικών μελετών σε ασιατικές χώρες δείχνουν ότι η αγγειακή νοητική διαταραχή είναι πιο συχνή από τη νόσο Αλτσχάιμερ εκεί λόγω αυξημένης εμφάνισης ΑΕΕ. Η ασυμφωνία στα ποσοστά ανάμεσα στις επιδημιολογικές μελέτες αντανακλούν τις διαφορές στα συστήματα ταξινόμησης της άνοιας και γενικότερα των νοητικών διαταραχών, ανόμοιες μεθοδολογίες μελέτης και την επίδραση των προσπαθειών που γίνονται για την πρόληψη των ΑΕΕ. Άλλες ομάδες που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν αγγειακή γνωστική διαταραχή είναι οι Αφροαμερικανοί, οι ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ, που έχουν πάθει ΑΕΕ, και οι πολύ ηλικιωμένοι (έχουν επίσης υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης νόσου Αλτσχάιμερ). Νευροπαθολογικές μελέτες δείχνουν την πρόσθετη συσχέτιση μεταξύ της παθολογίας της νόσου Αλτσχάιμερ και των εγκεφαλικών εμφράκτων στην εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης.

Η νοητική έκπτωση συσχετίζεται με μικρότερο χρόνο επιβίωσης. Οι άνθρωποι με προχωρημένη άνοια εμφανίζουν ιατρικές επιλοκές, όπως πνευμονία, πυρετικά επεισόδια και δυσκολίες στη σίτιση, οι οποίες καταλήγουν στο θάνατο. Οι ηλικιωμένοι άνθρωποι που επιβιώνουν από σοβαρή σήψη βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή και χρόνια νοητική έκπτωση, η οποία μπορεί να περιορίσει τις δυνατότητές τους να ζουν αυτόνομα. Γενικά οι ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ ζουν περισσότερο από τους ασθενείς με αγγειακή ή μικτή άνοια ωστόσο αυτό διαφέρει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς, τη φυλή ή εθνικότητα και το σοβαρότητα της νοητικής έκπτωσης. Σε μια μελέτη σε Αφροαμερικανούς με νόσο Αλτσχάιμερ, αγγειακή άνοια και ΑΕΕ χωρίς άνοια, που έγινε σε νοσοκομείο, και οι

οποίοι παρακαλουθήθηκαν για 7 χρόνια δεν βρέθηκαν ουσιαστικές διαφορές στο χρόνο επιβίωσης ανάμεσα στις διάφορες διαγνωστικές ομάδες μετά από προσαρμογή για το φύλο.

Δείκτες και παράγοντες επικινδυνότητας

Ο όρος *δείκτης επικινδυνότητας* αναφέρεται στην έκθεση σε κάποιους παράγοντες, οι οποίοι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μιας νόσου ή μιας διαταραχής και ο όρος *παράγοντας επικινδυνότητας* στην έκθεση σε κάποιους παράγοντες, οι οποίοι όχι μόνο αυξάνουν τον κίνδυνο αλλά έχουν τόσο άμεση επίδραση ώστε η συγκεκριμένη νόσος ή διαταραχή έρχονται σε ύφεση όταν ο παράγοντας αυτός θεραπευθεί ή τροποποιηθεί. Για πολύ καιρό θεωρείται ότι οι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ είναι οι ίδιοι για αγγειακή νοητική διαταραχή. Σε μια μελέτη με 61 ασθενείς με άνοια πολυεμφράκτων και 86 ασθενείς με ΑΕΕ χωρίς νοητική έκπτωση, το εγκεφαλικό με άνοια προβλέφθηκε με βάση την προχωρημένη ηλικία, χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και κάπνισμα ενώ η υψηλή συστολική πίεση συσχετίστηκε με τη μη εμφάνιση άνοιας. Τα ευρήματα αυτά ήταν από τα πρώτα που υπέδειξαν ότι οι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ και στεφανιαία νόσο ήταν επίσης παράγοντες κινδύνου για αγγειακή νοητική διαταραχή. Η σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και κίνδυνο για νοητική έκπτωση είναι περίπλοκη και θα συζητηθεί με μεγαλύτερη λεπτομέρεια παρακάτω. Η συμβατική γνώση υποδεικνύει ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που δεν έχουν νοητικά ελλείματα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης τους στο μέλλον ενώ η μείωση της αρτηριακής πίεσης για τη διατήρηση της υφιστάμενης νοητικής κατάστασης σε ασθενείς που έχουν ήδη ελλείματα δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι επιτυχής στρατηγική.

Σε μια μετέπειτα μελέτη, όπου έγιναν συγκρίσεις μεταξύ ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ, βρέθηκε ότι οι Αφροαμερικανοί με κλινική διάγνωση νόσου Αλτσχάιμερ είχαν παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό (π.χ. 50% είχαν υπέρταση, 15% στεφανιαία νόσο και 13% διαβήτη). Όταν έγινε νεκροψία εγκεφάλου στην υπο-ομάδα ασθενών με Αλτσχάιμερ και ΑΕΕ ή καρδιοαγγειακούς παράγοντες κινδύνου υπήρχε συμφωνία ανάμεσα στη νευροπαθολογική και την κλινική διάγνωση Αλτσχάιμερ. Τα ευρήματα αυτά παρείχαν κάποια πρώτα στοιχεία ότι τροποποιήσιμοι καρδιοαγγειακοί παράγοντες κινδύνου είναι παρόντες σε ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ.

Πράγματι, τα ΑΕΕ και η νόσος Αλτσχάιμερ συχνά συνυπάρχουν και αποτελούν παράγοντα κινδύνου το ένα για το άλλο. Παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, υπερομοκυστεϊναιμία, αυξημένος δείκτης μάζας σώματος και εναπόθεση λίπους, κολπική μαρμαρυγή, διαβήτης, κάπνισμα και μεταβολικά σύνδρομα θεωρούνται επίσης παράγοντες κινδύνου όχι μόνο για αγγειακή νοητική διαταραχή αλλά και για νόσο Αλτσχάιμερ. Καρδιοαγγειακοί παράγοντες έχουν πλέον συσχετιστεί με τη νόσο Αλτσχάιμερ και την αθηροσκλήρυνση. Οι οδηγίες της AHA-ASA, που εκδόθηκαν πρόσφατα,

περιλαμβάνουν μια λίστα από δείκτες κλειδιά που μπορεί να σχετίζονται με αγγειακή νοητική διαταραχή (**Πίνακας 1**). Οι περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες είναι τυπικοί καρδιοαγγειακοί κίνδυνοι ή επακόλουθες διαταραχές και νόσοι. Οι παράγοντες που χαρακτηρίζονται ως αβέβαιοι στον **Πίνακα 1** έχουν σχετικά λιγότερα υποστηρικτικά στοιχεία συσχέτισης με αγγειακή γνωστική διαταραχή. Όλοι οι παράγοντες (συμπεριλαμβανόμενοι και οι αβέβαιοι) σχετίζονται με μείωση των ΑΕΕ και της στεφανιαίας νόσου. Οι οδηγίες της ΑΗΑ-ΑΣΑ λειτουργούν ως πηγή συνεισφοράς από πολλές ερευνητικές ομάδες στο πεδίο της αγγειακής νοητικής διαταραχής.

Πίνακας 1

Δημογραφικοί Παράγοντες

Μεγάλη Ηλικία

Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον τρόπο ζωής

Διατροφή (αντιοξειδωτικά, ιχθυέλαια, βιταμίνη D, βιταμίνες συμπλέγματος Β, μεσογειακή διατροφή, μετριασμένη χρήση αλκοόλ)

Έλλειψη σωματικής άσκησης

Παχυσαρκία

Κάπνισμα

Έλλειψη υποστηρικτικού κοινωνικού δικτύου

Κατάθλιψη (αβέβαιο)

Νοσολογικοί παράγοντες

Υπέρταση

Υπεργλυκαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταβολικά σύνδρομα, διαβήτης

Υπερλιπιδαιμία (αβέβαιο)

Συνυπάρχουσα Κλινική Αγγειακή Νόσος

Στεφανιαία νόσος

ΑΕΕ

Χρόνια νεφρική νόσος

Κολπική μαρμαρυγή

Περιφερική αγγειακή νόσος

Low cardiac output

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η αγγειακή νοητική διαταραχή μπορεί να οφείλεται σε ΑΕΕ που εκδηλώνονται με κλινικά συμπτώματα, τα οποία μπορεί να είναι μεγάλα ή μικρά, ισχαιμικά ή αιμορραγικά. Επιπλέον είναι πιθανό να προέρχεται από υποκλινικές αγγειακές αλλοιώσεις του εγκεφάλου. Καθώς ο άνθρωπος γερνά εμφανίζει διάφορες αγγειακού τύπου παθολογίες, όπως εκφύλιση της λευκής ουσίας, αγγειακές νόσους, όπως αρτηριοσκλήρυνση, νόσος μικρών αγγείων, αθηροσκλήρυνση, εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια και εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες. Οι εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες στην επφάνεια του εγκεφάλου θεωρείται ότι

προκαλούνται από αμυλοειδική αγγειοπάθεια και συσχετίζονται με νοητική έκπτωση.

Σε μικροσκοπικό επίπεδο θεώρησης του εγκεφάλου η “νευροαγγειακή μονάδα” είναι ένας αγωγός για νευροαγγειακή δυσλειτουργία. Η “νευροαγγειακή μονάδα” αποτελείται από νευρώνες, νευρογλοία, περιαγγειακά και αγγειακά κύτταρα και διατηρεί δομική και λειτουργική ομοιότητα στο εγκεφαλικό μικροπεριβάλλον. Το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή πιστεύεται ότι λειτουργούν ως μεσολαβητές νευροαγγειακής δυσλειτουργίας που επάγεται από τους συνήθεις αγγειακούς παράγοντες κινδύνου και το β-αμυλοειδές. Ακολουθεί μια σειρά σύνθετων αντιδράσεων που περιλαμβάνουν αλλαγές λόγω του οξειδωτικού στρες, της εξαγγείωσης πρωτεϊνών, της παραγωγής κυτοκινών και φλεγμονή, η οποία προάγει την έκφραση ενζύμων σχετικών με το αντιδραστικό οξυγόνο και καταστέλλει την αντιοξειδωτική άμυνα. Ως αποτέλεσμα, μαζί με τη νευροαγγειακή δυσλειτουργία η ευαλωτότητα του εγκεφάλου σε βλάβη αυξάνεται με τη μειωμένη εγκεφαλική αιματική ροή, τη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, πιθανή μειωμένη τροφική υποστήριξη και επανάκαμψη από υποκλινικές αγγειακές αλλοιώσεις του εγκεφάλου. Έχει γίνει επομένως η υπόθεση ότι ο έλεγχος των αγγειακών παραγόντων κινδύνου, στοιχείων αντιδραστικού οξυγόνου και των φλεγμονών μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη ή θεραπεία της αγγειακής νοητικής διαταραχής.

Ο πιο κοινός τύπος αγγειακής νοητικής διαταραχής είναι ο υποφλοιώδης. Μικρά επιπολής εγκεφαλικά αγγεία αναδύονται από την υπαραχνοειδή κυκλοφορία ως απολήξεις αρτηριών μεσαίου μεγέθους και αγγεία ως διατιπράινοντες κλάδοι μεγαλύτερων αγγείων από τη βάση του κρανίου. Αυτά τα αγγεία αρδεύουν τις δομές της εν τω βάθει λευκής ουσίας, για παράδειγμα, αλλά δεν φαίνονται στη συνήθη νευροαπεικόνιση. Για αυτό η χαρακτηριστική “υπογραφή” τους σε περίπτωση βλάβης είναι η νόσος της λευκής ουσίας, κενοδοπιώδη έμφρακτα (lacunar) και εγκεφαλικές αιμορραγίες, ορατά στη μαγνητική τομογραφία. Ενώ οι μικρές αρτηρίες υφίστανται παθολογικές αλλαγές, όπως η αρτηριοσκλήρυνση ή εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια οι εν τω βάθει φλέβες φαίνεται να επηρεάζονται από φλεβική κολλαγόνωση, η οποία μπορεί να παίξει ρόλο στην παθογένεση της νοητικής έκπτωσης.

Εμφρακτική ασθένεια των εν τω βάθει μικρών αρτηριών του εγκεφάλου πιστεύεται ότι οδηγεί σε κενοδοπιώδη έμφρακτα και απομυελινωτικές διαταραχές της λευκής ουσίας (λευκοαραιώση). Η λευκοαραιώση μπορεί να εμφανιστεί στη μαγνητική ή αξονική τομογραφία με ήπια, μέτρια ή βαριά μορφή. Οι αλλαγές στη λευκή ουσία και τα κενοδοπιώδη έμφρακτα έχουν συσχετιστεί με νοητική έκπτωση.

Παράγοντες που σχετίζονται με ΑΕΕ και μπορούν να εμφανιστούν στη νευροαπεικόνιση ή τη νεκροτομή, όπως ο όγκος του ιστού που έχει απωλεσθεί, η περιοχή του εμφράκτου (π.χ. θάλαμος, γωνιώδης έλικα ή οδοί που συνδέουν με το μετωπιαίο λοβό), αριθμός εμφράκτων, παρουσία εγκεφαλικής ατροφίας,

παρουσία βλαβών στη λευκή ουσία ή έμφρακτα θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για αγγειακή νοητική διαταραχή.

Οι ερευνητές, με εξελιγμένα εργαλεία νευροαπεικόνισης, όπως απεικόνιση διάχυσης (DTI), δεσμιδογραφία, λειτουργική μαγνητική τομογραφία και μορφομετρία βασισμένη στο voxel ανακαλύπτουν νέες δομικές και λειτουργικές μεταβολές που μπορούν να συμβούν στους εγκεφάλους ανθρώπων με ΑΕΕ και νοητική έκπτωση. Η ακεραιότητα της λευκής ουσίας σε μια περιοχή (είτε στην πλευρά μιας πρόσφατης υποκλινικής αγγειακής βλάβης είτε όχι) και η πυκνότητα του θαλάμου έχουν προταθεί ως πιθανοί παθογόνοι σύνδεσμοι για αγγειακή νοητική διαταραχή βασισμένοι σε μελέτες με DTI και μορφομετρία βασισμένη στο voxel. Επιπλέον οι απεικονιστικές μελέτες αποσαφηνίζουν τον πιθανό ρόλο των επιπέδων γλυκόζης και των εμφράκτων στους ιπποκάμπους ως αιτιολογικές οδούς, μέσω των οποίων μπορεί να προκύψει έκπτωση της μνήμης στην υποπεριοχή της οδοντωτής έλικας, με βάση τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ενώ η περιοχή CA1 έχει συσχετιστεί με έμφρακτο με υποαιμάτωση και νοητική έκπτωση. Τέλος τα έμφρακτα, που έχουν διαγνωστεί κατά τη νεκροψία, έχει φανεί ότι σχετίζονται με εγκεφαλική ατροφία και νοητική έκπτωση ακόμη και πριν την κλινική εμφάνιση της άνοιας.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η κλινική εικόνα των ασθενών με αγγειακή νοητική διαταραχή μπορεί να συνδεθεί με το μέγεθος και το σημείο της υποκείμενης παθολογίας. Αν υπάρχει ΑΕΕ, το σημείο, ο αριθμός και το μέγεθός του/των καθορίζουν το πρότυπο και την έκταση των νοητικών ελλειμμάτων και των αλλαγών στη συμπεριφορά. Σε αντίθεση με τις εστιακές βλάβες από ΑΕΕ το πρότυπο πιο διάχυτης νοητικής έκπτωσης συνδέεται με υποκλινικές αγγειακές βλάβες του εγκεφάλου. Το πρότυπο αυτό χαρακτηρίζεται από βραδυφρένεια, διαταραχή στις επιτελικές λειτουργίες, μνημονικά ελλείματα, που χαρακτηρίζονται από αστάθεια στην απόκτηση νέων πληροφοριών, παρά ταχεία απώλειά τους, και διαταραχές της διάθεσης. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν παράλληλα εστιακά νευρογνωστικά ελλείματα, σχετιζόμενα με το σημείο της βλάβης και πιο διάχυτα, σχετιζόμενα με υποκλινικές αγγειακές βλάβες.

Πρέπει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά σε δύο συγκεκριμένους νοητικούς τομείς: τις επιτελικές λειτουργίες (οι οποίες αναφέρονται σε ανώτερες νοητικές δεξιότητες, όπως ο σχεδιασμός, η οργάνωση και η σύνθεση) και στη μνήμη. Παρότι πολλοί κλινικοί θεωρούν τα ελλείματα στις επιτελικές λειτουργίες τα πιο χαρακτηριστικά στην αγγειακή νοητική διαταραχή τα ελλείματα αυτά δεν εμφανίζονται μόνο στην αγγειακή νόσο του εγκεφάλου. Δεδομένου ότι ερευνητικά ευρήματα είναι ασαφή και ότι πολλοί ηλικιωμένοι ασθενείς με νοητική έκπτωση έχουν πολλούς τύπους εγκεφαλικής παθολογίας, οι κλινικοί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν βασίζουν τις διαγνώσεις τους αποκλειστικά στο πρότυπο των νοητικών ελλειμάτων. Η μνήμη είναι ένας δεύτερος σημαντικός νοητικός τομέας. Τα κριτήρια NINDS-AIREN για αγγειακή άνοια απαιτούν ελλείματα στη μνήμη. Ωστόσο, ίσως με το

φόβο να χαρακτηρίζονται όλες οι νοητικές διαταραχές ως νόσος Αλτσχάιμερ, οι ερευνητές της αγγειακής άνοιας υποστηρίζουν ότι τα ελλείματα μνήμης δεν είναι απαραίτητα και σύμφωνα με τα AHA-ASA κριτήρια δεν απαιτούνται για τη διάγνωση αγγειακής άνοιας ή αγγειακής ήπιας νοητικής έκπτωσης. Ωστόσο, τα ελλείματα μνήμης είναι κοινά σε ασθενείς με αγγειακή νοητική διαταραχή. Το πρότυπο των μνημονικών ελλειμάτων μπορεί να διαφέρει από αυτό των ασθενών με Αλτσχάιμερ στο ότι δεν ξεχνούν γρήγορα νέες πληροφορίες. Αυτό που συμβαίνει είναι ότι συχνά είναι ανεπαρκείς στην κωδίκευση νέων πληροφοριών με αποτέλεσμα να καταγράφουν λιγότερες πληροφορίες.

Η κατάθλιψη είναι η πιο συχνή ψυχιατρική διαταραχή μετά από ΑΕΕ, η οποία εμφανίζεται περίπου στο 1/3 των ασθενών στους επομένους μήνες μετά το επεισόδιο. Επίσης οι αγγειακοί παράγοντες μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση κατάθλιψης στην τρίτη ηλικία, τη λεγόμενη αγγειακή κατάθλιψη. Για αυτό είναι σημαντικό οι ασθενείς με υποκλινικές αγγειακές βλάβες να εξετάζονται για κατάθλιψη. Οι κλίμακες που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η Beck Depression Inventory (BDI), η Geriatric Depression Scale (GDS) και η Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. Άλλες νευροψυχιατρικές διαταραχές μπορεί να είναι η αποδιοργανωμένη συμπεριφορά και η απάθεια ή αβουλία. Ένας ψυχίατρος εξειδικευμένος σε αυτές τις διαταραχές μπορεί να βοηθήσει στη θεραπεία τους.

Μια επισκόπηση των κυριότερων κλινικών δοκιμών σχετικά με την αγγειακή άνοια δείχνει αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά τη συνολική βελτίωση της λειτουργικότητας σε σχέση με την αξιολόγηση της "λειτουργικής" συμπεριφοράς στην αγγειακή νοητική διαταραχή. Είναι ιδιαίτερα δύσκολο να διαφοροποιηθούν τα ελλείματα στη λειτουργικότητα λόγω σωματικών προβλημάτων (π.χ. ημιπάρεση) από τα νοητικά και συμπεριφορικά κατά την αξιολόγηση της λειτουργικότητας στις καθημερινές δραστηριότητες σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΑΕΕ. Η κλίμακα Barthel Index είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εργαλεία αξιολόγησης της λειτουργικότητας σε ασθενείς με ΑΕΕ αλλά μπορεί να είναι αναξιόπιστη σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς ειδικά αν έχουν νοητική έκπτωση. Αντίθετα η κλίμακα Disability Assessment for Dementia, η οποία δίνει διαφορετικές βαθμολογίες για την εκκίνηση μιας δραστηριότητας, το σχεδιασμό και την αποτελεσματικότητα είναι καλύτερη στο διαχωρισμό σωματικών και νοητικών ελλειμάτων στην αγγειακή νοητική διαταραχή. Τέλος, κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι οι κλίμακες που αξιολογούν τις επιτελικές λειτουργίες έχουν καλύτερη προβλεπτική ικανότητα ως προς την έκπτωση της λειτουργικότητας τόσο στη νόσο Αλτσχάιμερ όσο και στην αγγειακή άνοια.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΗΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ

Πρόληψη

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η πρόληψη της αγγειακής νοητικής διαταραχής, μέσω διαχείρισης των παραγόντων κινδύνου, συνοψίζεται στις οδηγίες που εξέδωσε πρόσφατα η AHA-ASA. Οι σημαντικότερες συστάσεις συνοψίζονται στον

Πίνακα 2. Ερμηνεύοντας τις πληροφορίες αυτού του πίνακα κανείς θα πρέπει να λάβει υπόψη ότι δεν υπάρχουν πολλές διαθέσιμες μελέτες υψηλών αποδεικτικών στοιχείων και ότι οι μελέτες βαθμολογούνται με βάση το επίπεδο (level) των ευρημάτων (π.χ. εκτίμηση βεβαιότητας, ακρίβεια (class) των αποτελεσμάτων της θεραπείας) και την κατηγορία (π.χ. έκταση του αποτελέσματος της θεραπείας) σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης της AHA-ASA. Όροι όπως, *προτεινόμενη, λογική, πιθανά λογική και μη προτεινόμενη* χρησιμοποιούνται για να καθοδηγήσουν τον κλινικό.

Πίνακας 2

Βασικές Προτάσεις για την Πρόληψη Αγγειακής Νοητικής Διαταραχής σε Ανθρώπους με Παράγοντες Κινδύνου		
Παράγοντες	Class, Level Ευρημάτων	Αποτελεσματικότητα
Τρόπος ζωής		
Διακοπή καπνίσματος	Class IIa LOE A	Εύλογη στρατηγική
Μείωση καταναλώσης αλκοόλ	Class IIb LOE B	Πιθανά εύλογη στρατηγική
Σωματικό βάρος	Class IIb LOE B	Πιθανά εύλογη στρατηγική
Σωματική άσκηση	Class IIb LOE B	Πιθανά εύλογη στρατηγική
Χρήση αντιοξειδωτικών και βιταμινών B	Class III LOE A	Μη ευεργετική
Νοσολογικοί παράγοντες		
Διαχείριση της υπέρτασης	Class I LOE A	Προτεινόμενη στρατηγική
Διαχείριση της υπεργλυκαιμίας	Class IIb LOE C	Πιθανά εύλογη στρατηγική
Διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας	Class IIb LOE B	Πιθανά εύλογη στρατηγική
Θεραπεία φλεγμονών	Class IIb LOE C	Αβέβαιη στρατηγική
Άλλες παρεμβάσεις		
Μεσογειακή διαίτα	Class IIb LOE B	Προτεινόμενη στρατηγική
Βιταμινούχα συμπληρώματα	Class IIb LOE B	Μη αποδεδειγμένο
Σωματική άσκηση	Class IIb LOE B	Υπόψη
Θεραπείες κατά της συγκόλλησης	Class IIb LOE B	Όχι καλά αποδεδειγμένο

Σε αυτή την ανασκόπηση η διαχείριση της υπέρτασης έλαβε τον υψηλότερο βαθμό με βάση τα ερευνητικά αποτελέσματα. Ήταν επίσης προτεινόμενη για ανθρώπους με κίνδυνο να εμφανίσουν αγγειακή νοητική διαταραχή και σε ανθρώπους με ιστορικό ΑΕΕ κρίθηκε ως αποτελεσματικό προληπτικό μέσο κατά της εκδήλωσης άνοιας. Υπήρξαν εύλογα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι μια χρήσιμη παρέμβαση για τους μεσήλικες και τους νεότερους ηλικιωμένους. Ωστόσο δεν έχει εξακριβωθεί αν βοηθά ανθρώπους άνω των 80 να μην εμφανίσουν άνοια. Περισσότερα στοιχεία αναφέρονται στον **Πίνακα 2** για συστάσεις ως προς τη διαχείριση άλλων δεικτών και παραγόντων κινδύνου.

Μια πρόσφατη εργασία του "NIH Consensus Panel", για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης νόσου Αλτσχάιμερ ή γενικότερα νοητικής έκπτωσης, σε ηλικιωμένους ανθρώπους συμπέρανε ότι τα μέχρι τώρα ευρήματα είναι σε γενικές γραμμές χαμηλής ποιότητας και ανεπαρκή στο να καθορίσουν αν οι θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν να καθυστερήσουν την έναρξη της νόσου Αλτσχάιμερ ή να μειώσουν τη νοητική έκπτωση. Απαιτούνται πιο "εύρωστες" και συνεπείς μελέτες που να παράσχουν ξεκάθαρες και περιεκτικές απαντήσεις σε ερευνητικά ερωτήματα που αφορούν το ρόλο των αγγειακών παραγόντων στην εμφάνιση νοητικής έκπτωσης και άνοιας.

Θεραπεία

Έχουν δοκιμαστεί πολλές θεραπείες για την αγγειακή νοητική διαταραχή, καμία όμως δεν έχει αποδειχθεί ξεκάθαρα αποτελεσματική και ασφαλής. Παλαιότερα θεωρείτο ότι η διατήρηση της αρτηριακής πίεσης στα 135-150mm Hg μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διατήρηση των νοητικών λειτουργιών σε άτομα με υπέρταση και αγγειακή νοητική διαταραχή και ότι η θεραπεία με ασπιρίνη μπορεί να είναι χρήσιμη για τη βελτίωση της αιμάτωσης του εγκεφάλου, τις νοητικές λειτουργίες, την ποιότητα ζωής και την ικανότητα να ζει κάποιος ανεξάρτητος. Ωστόσο τώρα δεν υπάρχει κάποιο φάρμακο που να έχει κερδίσει ευρεία αποδοχή για χρήση στην κλινική πράξη και να έχει εγκριθεί από το "US Food and Drug Administration".

Πρόσφατα η προσοχή έχει στραφεί προς τους αναστολείς της χολιναστεράσης με βάση τη λογική ότι οι χολινεργικές οδοί από το βασικό πυρήνα του Meynert μπορεί να έχουν διαταραχθεί λόγω της υποφλοιώδους αγγειακής νόσου του εγκεφάλου ενώ ταυτόχρονα μπορεί να συνυπάρχει και νόσος Αλτσχάιμερ. Σε μεγάλο εύρος κλινικές δοκιμές με αναστολείς της χολιναστεράσης τα κύρια ευρήματα δείχνουν ασυνέπεια στο όφελος της θεραπείας ή το όφελος να περιορίζεται στους ασθενείς που έχουν και νόσο Αλτσχάιμερ. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση donepezil σε ασθενείς με εγκεφαλική αρτηριοπάθεια αυτοσωμικού επικρατούντος χαρακτήρα με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (CADASIL), μια κληρονομική παραλλαγή υποφλοιώδους αγγειακής νοητικής διαταραχής. Η αποτυχία των αναστολέων της χολιναστεράσης να θεραπεύσουν τους ασθενείς με αγγειακή νοητική διαταραχή σε νοητική και λειτουργική βάση έχει εγείρει ερωτήματα σχετικά με το αν οι ασθενείς αυτοί έχουν προβλήματα στη χολινεργική διαβίβαση.

Η θεραπεία με μεμαντίνη, ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των NMDA υποδοχέων, έχει δείξει στατιστικά σημαντική βελτίωση σε κάποιες νοητικές λειτουργίες, σε κλινικές δοκιμές μεγάλου εύρους. Η θεραπεία με νιμοδιπίνη εμφάνισε παρόμοια αποτελέσματα.

Συνοπτικά, οι παραπάνω θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν προσφέρουν σταθερά οφέλη στη βελτίωση των νοητικών λειτουργιών και της λειτουργικότητας. Παρακάτω αναφέρονται οι συστάσεις της AHA-ASA για φαρμακευτικές θεραπείες που έχει δειχθεί ερευνητικά ότι βοηθούν:

1. Η δονεπεζίλη μπορεί να είναι χρήσιμη για τη βελτίωση των νοητικών λειτουργιών σε ασθενείς με αγγειακή άνοια.
2. Η γκαλανταμίνη μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με μικτή άνοια (αγγειακή, Αλτσχάιμερ).
3. Τα οφέλη της ριβασιγμίνης και της μεμαντίνης δεν έχουν αποδειχθεί.

Έχει φανεί ότι οι αναστολείς της χολιναστεράσης φαίνεται να βελτιώνουν περισσότερο τη νόσηση και πιθανά τη συμπεριφορά και την ικανότητα του ασθενούς να ανταπεξέρχεται στις καθημερινές δραστηριότητες σε σχέση με θεραπεία με ψευδοφάρμακα (placebo) σε κάποιες μορφές άνοιας, όπως αγγειακή ή Αλτσχάιμερ, ωστόσο δεν είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων και μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιας μορφής καρδιοαγγειακής νόσου, όπως ΑΕΕ.

Τέλος, παρότι η ασπιρίνη δεν έχει αποδειχθεί ότι ωφελεί τις νοητικές λειτουργίες των ατόμων σε κίνδυνο, υπάρχει μια εξελισσόμενη, μεγάλου εύρους κλινική δοκιμή (Aspirin for Reducing Events in the Elderly) για βασική πρόληψη μειζόνων καρδιοαγγειακών επεισοδίων και αγγειακής άνοιας καθώς και μια μελέτη για το συνεχή έλεγχο της συστολικής πίεσης (The Systolic Blood Pressure Intervention Trial – Memory and Cognition in Decreased Hypertension) για τη μελέτη της επίδρασης της αρτηριακής πίεσης στη νόσηση.