

ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

Από το άρθρο του Brandy R. Matthews, Continuum Lifelong Learning Neurol 2010;16(2):15–30.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Alzheimer (Alzheimer Disease AD) είναι ο πιο κοινός τύπος άνοιας σε ενήλικες τρίτης ηλικίας και χαρακτηρίζεται από αργή προοδευτική νοητική και συμπεριφορική έκπτωση με προεξάρχον χαρακτηριστικό τη μνημονική δυσλειτουργία, η οποία εμφανίζεται από νωρίς στην κλινική πορεία. Το 1901, ο Alois Alzheimer πρώτος περιέγραψε τη νόσο στην κλινική περίπτωση της Auguste D., μιας 51χρονης γυναίκας με νοητική διαταραχή, αποπροσανατολισμό, παραλήρημα, αφασία και συμπεριφορική δυσλειτουργία. Μια μεταθανάτια παρουσίαση που ακολούθησε το 1906, αποκάλυψε τη σύνδεση της προγεροντικής άνοιας με τη γενικευμένη φλοιώδη ατροφία και με μοναδικές νευροπαθολογικές αλλαγές.

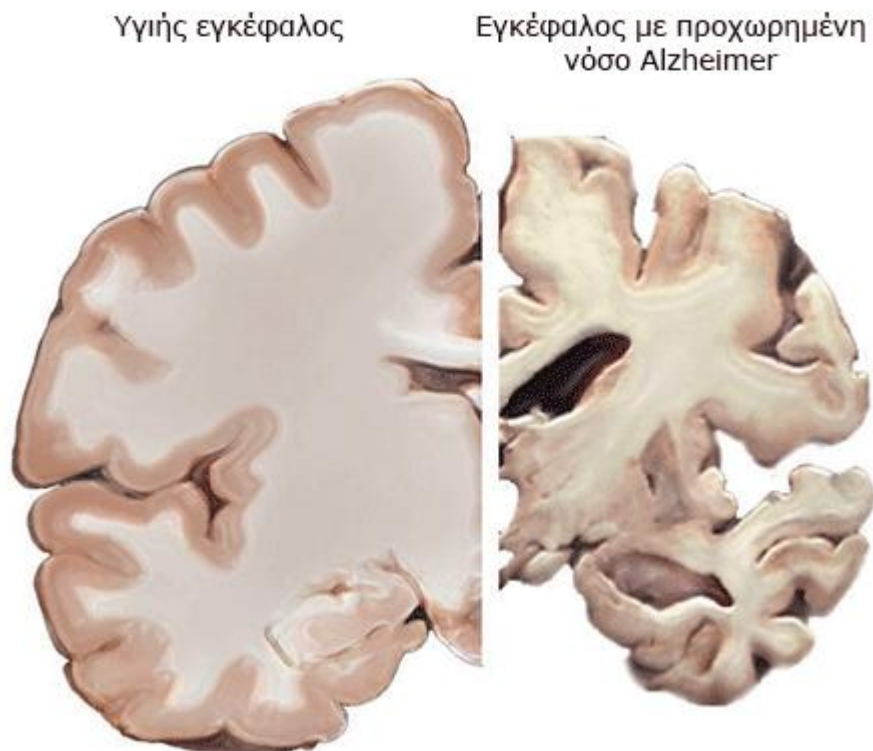
Σε μεταγενέστερη παρουσίαση, το 1911, ο Dr Alzheimer περιέγραψε με ιστολογικές λεπτομέρειες τις νευροϊνιδιακές συσσωρεύσεις και τις νευριτικές πλάκες, που παρατηρήθηκαν κατά τη νεκροψία και αναγνωρίζονται έως και σήμερα ως καθοριστικές για τη νόσο. Πάνω από έναν αιώνα αργότερα, η νόσος Alzheimer αντιπροσωπεύει την κύρια αιτία ανοιών παγκοσμίως και είναι γνωστή αιτία θανάτου, νοητικής αναπηρίας και οικονομικού φόρτου ανά τους πολιτισμούς. Το 2000, 4,5 εκατομμύρια άνθρωποι στις Η.Π.Α υπολογίστηκε πως πάσχουν από νόσο Alzheimer, ενώ αναμένεται αυτός ο αριθμός να ανέβει στα 14 εκατομμύρια μέχρι το 2050. Η εμφάνισή της είναι σχετιζόμενη με την ηλικία, διπλασιαζόμενη κάθε 5 χρόνια, μετά την ηλικία των 65. Η επικράτησή της είναι 30% ή και υψηλότερη, σε πληθυσμούς από 85 ετών και άνω. Η διάρκεια της νόσου ποικίλει ευρέως από 2 έως 20 χρόνια και επηρεάζει τα ποσοστά επικράτησης.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Ο εγκέφαλος των πασχόντων από τη νόσο Alzheimer παρουσιάζει νευρωνική απώλεια και συρρίκνωση των μεγάλων νευρώνων του φλοιού με συναπτική απώλεια. Αποτέλεσμα αυτής της απώλειας κυττάρων είναι η γενικευμένη φλοιώδης ατροφία, η οποία παρατηρείται σε μεγάλα δείγματα ιστού με διεύρυνση των αυλάκων, ατροφία των ελίκων, πάχυνση του φλοιού και αντιρροπιστική διεύρυνση των κοιλιών, που παρατηρούνται στον εγκέφαλο στα τελευταία στάδια της νόσου (**Εικόνα 1**). Μπορεί να υπάρξει επιλεκτική συρρίκνωση του ινιακού πόλου και μια περισσότερο εμφανής διάταση του κροταφικού κέρατος της πλάγιας κοιλίας εξαιτίας της επιλεκτικής ατροφίας του ιπποκάμπου και της αμυγδαλής. Η συναπτική απώλεια σε μικροσκοπικό επίπεδο θεωρείται από κάποιους ερευνητές μία

κρίσιμη παθολογική αλλαγή, εξαιτίας της υψηλής συσχέτισής της με το επίπεδο σοβαρότητας τη άνοιας, όπως αυτό έχει αξιολογηθεί από κλινικές μετρήσεις.

Εικόνα 1



Ιστορικά ορόσημα, πέρα από την απώλεια κυττάρων, περιλαμβάνουν και αυτά που περιγράφηκαν αρχικά από τον Alzheimer και τώρα αναφέρονται ως γεροντικές ή νευριτικές πλάκες και νευροϊνιδιακές συσσωρεύσεις (**Εικόνες 2 και 3**). Ο κοκκιωματώδης και κενοτοπιώδης εκφυλισμός και η αμυλοειδική αγγειοπάθεια είναι επίσης παθολογίες που παρατηρούνται μικροσκοπικά. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η σχέση αυτών των ιστολογικών αλλαγών με την παθογένεια της νόσου Alzheimer παραμένει θεωρητική.

Εικόνα 2

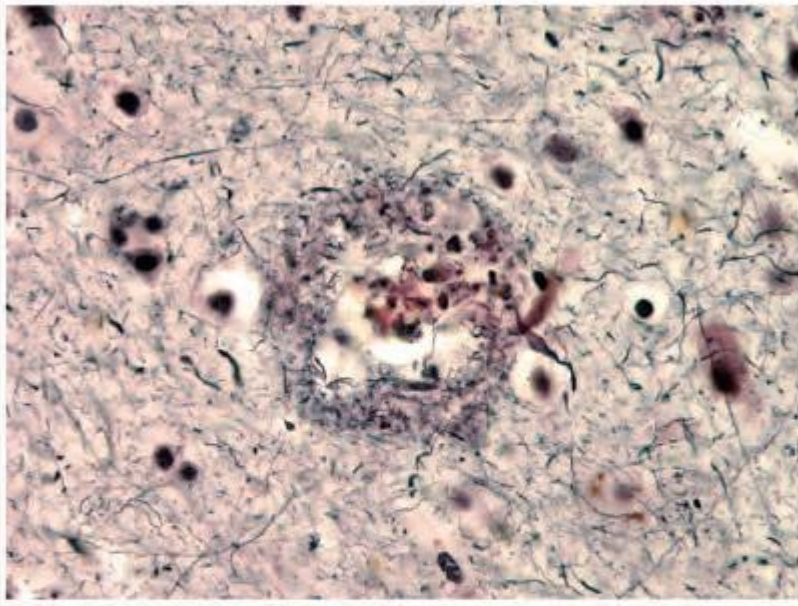


FIGURE 1-2

Neuritic plaques demonstrated by silver stain from cortex of patient with Alzheimer disease.

Figure courtesy of Bernardino Ghetti, MD, Indiana University School of Medicine.

Οι νευριτικές πλάκες είναι αργυρού χρωματισμού εξωκυττάρειες εναποθέσεις, που αποτελούνται από αμυλοειδή πυρήνα, ο οποίος περιβάλλεται από νευριτικές διαδικασίες οιδήματος. Αυτές οι πλάκες περιέχουν την πρωτεΐνη β-αμυλοειδής (Αβ), ένα πεπτίδιο 40-42 αμινοξέος, το οποίο προέρχεται από την πρωτεολυτική διάσχιση ενός μεγάλου διαμεμβρανικού αμυλοειδούς προδρόμου πρωτεΐνης (APP). Το Αβ αρχικά θεωρείτο μία μη φυσιολογική πρωτεΐνη, παρόλο που μετέπειτα στοιχεία έδειξαν ότι το Αβ παράγεται κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού μεταβολισμού μέσω της συνδρομής δύο πρωτεασών, της β-σεκρετάσης και της γ-σεκρετάσης. Η επιβάρυνση της νευριτικής πλάκας αρχικά θεωρείτο πως συσχετιζόταν με τη σοβαρότητα της AD, αλλά πιο πρόσφατες παθολογικές αλλαγές έχουν προταθεί από μερικούς ερευνητές ότι σχετίζονται με μια ανισορροπία στην παραγωγή και την απόρριψη του Αβ, ειδικά της περισσότερο τοξικής ινιδιογόνου μορφής του, Αβ₁₋₄₂. Μειωμένη απόρριψη των τοξικών ισομορφών της Αβ ενοχοποιείται στη σποραδική AD, ενώ η αυξημένη παραγωγή της ενοχοποιείται στην οικογενή νόσο Alzheimer.

Εικόνα 3

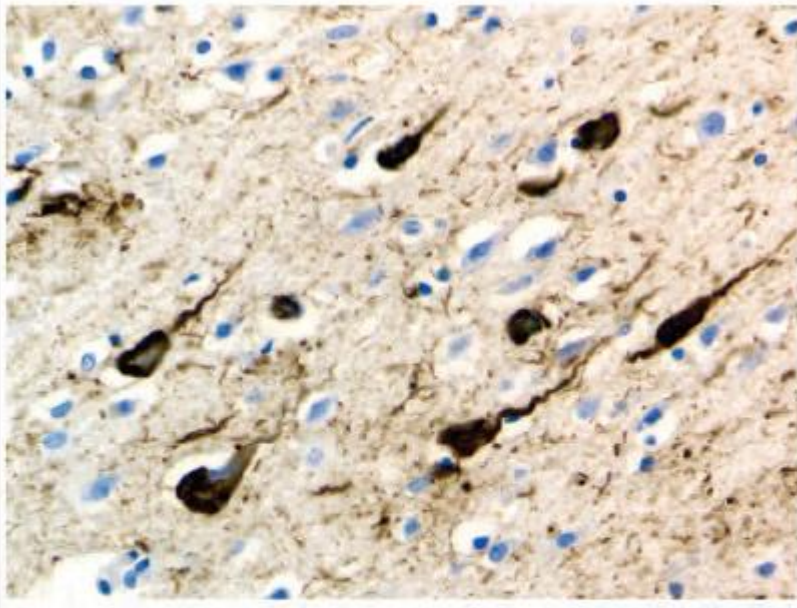


FIGURE 1-3

Neurofibrillary tangles in cortical section immunostained for tau from brain of patient with Alzheimer disease.

Figure courtesy of Bernardino Ghetti, MD, Indiana University School of Medicine.

Οι νευροϊνιδιακές συσσωρεύσεις (neurofibrillary tangles-NFTs) είναι εσωκυτταρικά κυτοπλασμικά έγκλειστα, που αποτελούνται από υπερφωσφορυλιωμένη tau, μία φυσιολογική αξονική πρωτεΐνη σχετιζόμενη με το δεσμό και τη σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων. Η ουμπικουιτίνη και η πρωτεΐνη των νευρονηματίων έχουν λιγότερο εμφανείς συνεισφορές στο σχηματισμό των συσσωρεύσεων. Ομοίως με τις νευριτικές πλάκες, οι NFTs αντιπροσωπεύουν ασυνήθεις διαδικασίες συσσωμάτωσης. Η επιλεκτική ευπάθεια σε αυτή τη νευροπαθολογία αποδεικνύεται από την προβλέψιμη κατανομή των απαρχών των NFTs στον ενδορρινικό φλοιό με επακόλουθη εξάπλωση στον ιππόκαμπο, της περιοχής της αμυγδαλής και το νεοφλοιό. Η εξέλιξη της παθολογίας των NFTs φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από το σχηματισμό των πλακών. Σε αντίθεση με την επιφόρτιση των αμυλοειδών πλακών, ο NFT σχηματισμός φαίνεται να συσχετίζεται με ειδικά ελλείμματα, όπως αυτό της απώλειας της μνήμης. Η ακριβής σχέση τόσο των νευροπαθολογικών ενδείξεων της AD στην έναρξη της νόσου όσο και της εξέλιξης μένει να διευκρινιστεί περαιτέρω.

Μαζί με τις προαναφερθείσες κυτταρικές αλλαγές, η απώλεια κυττάρων στο βασικό πυρήνα του Meynert, βασική δομή του προσθεγκεφάλου, ο οποίος σχετίζεται με τις περισσότερες φλοιώδεις χολινεργικές προβολές, καταλήγουν σε μείωση της ακετυλχολίνης στο φλοιό, της πιο αξιοσημείωτης νευροχημικής μεταβολής που σχετίζεται με την AD. Νευροχημικά ελλείμματα στη ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη και τη σεροτινίνη

έχουν επίσης εντοπιστεί μετά θάνατον σε εγκεφάλους ασθενών που έπασχαν από AD.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η ηλικία εξακολουθεί να παραμένει ο πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση AD. Παρόλα αυτά, ενώ η AD θεωρείται μια νόσος της τρίτης ηλικίας, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι προσβολές από τη νόσο σε νεαρότερες ηλικίες μπορούν να αλλάξουν την κλινική έκφραση της νόσου. Πράγματι, γενετικοί παράγοντες πιθανώς να αποτελούν την πρώτη επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης της AD και πιθανώς να αρχίζει η έκφρασή της ακόμη και μέσα στη μήτρα, και με αυτό τον τρόπο το οικογενειακό ιστορικό καταστάται ο δεύτερος μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση AD. Μια έρευνα κληρονομικότητας έδειξε ότι το 80% της μεταβλητότητας στην AD σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες, ενώ το 20% φαίνεται να σχετίζεται με περιβαλλοντικές συνθήκες. Κι ενώ η αιτιολογία περίπου του 75% των AD παραμένει άγνωστη, πιθανώς εξαιτίας ενός συνδυασμού γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, ένα ποσοστό γύρω στο 25%, οφείλεται κατεξοχήν σε οικογενειακούς παράγοντες, με δύο ή και περισσότερα μέλη της οικογένειας να έχουν προσβληθεί από AD. Στην οικογενή AD, περίπου το 95% έχει όψιμη έναρξη, εμφανιζόμενη μετά την ηλικία των 60 με 65, και περίπου το 5% έχει πρώιμη έναρξη, εμφανιζόμενη πριν την ηλικία των 60 με 65, σε μερικές περιπτώσεις ακόμη στην ηλικία των 30.

Ανάμεσα στις AD με πρώιμη έναρξη, το 60% των περιπτώσεων είναι οικογενής AD και το 40% φαίνεται να είναι σποραδική. Μόνο το 10% με 15% όλων των περιπτώσεων πρώιμης έναρξης (και λιγότερο από το 2% όλων των περιπτώσεων AD) φαίνεται να έχει ως λόγο εμφάνισης την αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα.

Τα τρία γονίδια, τα οποία ταυτοποιήθηκαν να σχετίζονται με μεταλλάξεις, οι οποίες κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο, προκαλώντας πρώιμη έναρξη οικογενούς AD (EOFAD – early-onset familial AD) περιλαμβάνουν: (1) *APP* στο χρωμόσωμα 21, (2) *presenilin 1 (PSEN1)* στο χρωμόσωμα 14 και (3) *presenilin 2 (PSEN2)* στο χρωμόσωμα 1. Από αυτές τις τρεις μεταλλάξεις η *PSEN1* είναι η πιο κοινή, ευθυνόμενη για περίπου το 70% των EOFAD. Οι μεταλλάξεις της *APP* είναι η αμέσως επόμενη πιο κοινή αιτία και ευθύνεται για το 10-15% των EOFAD, ενώ οι μεταλλάξεις στην *PSEN2* είναι πολύ σπάνιες (λιγότερο από το 5%). Αυτά τα γονίδια μοιράζονται ένα κοινό βιοχημικό δρόμο – μονοπάτι, που οδηγεί σε μη φυσιολογική παραγωγή του β-αμυλοειδούς. Και οι δύο PSENs έχουν την ίδια δομή σε μεγάλο ποσοστό και θεωρείται πως παίζουν κάποιο ρόλο στην παραγωγή του αμυλοειδούς μέσω του συστήματος διάσπασης γ-σεκρετάσης. Η *APP* διασπάται από τη β και γ σεκρετάση σε Αβ πεπτίδιο, το

οποίο είναι βασικό συστατικό των αμυλοειδικών πλακών στην AD. Υπάρχει

Νόσος Alzheimer: Αναγνώριση APOE (γενετικές εξετάσεις)	50
--	----

διαθέσιμη γονιδιακή εξέταση και για τα τρία γονίδια, ωστόσο εάν δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό, η πιθανότητα εύρεσης μετάλλαξης στην *PSN1* είναι μικρότερη του 5%. Χρήσιμες ιστοσελίδες που αναλύουν τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις μπορούν να βρεθούν στο www.alzforum.org και στο www.molgen.ua.ac.be/ADMutations.

Το αλληλίο της απολιποπρωτεΐνης E (APOE), ε4, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9 είναι ο γενετικός παράγοντας που έχει κυρίως συσχετιστεί τόσο με την όψιμη εμφάνιση της οικογενούς AD όσο και της σποραδικής AD. Η APOE παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά της χοληστερόλης, αλλά παραμένει αδιευκρίνιστος ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο προάγει τη νόσο σε μοριακό επίπεδο. Κάποιες έρευνες υποδεικνύουν ότι το ε4 αλληλίο επηρεάζει εκεί όπου συγκεντρώνεται το Αβ και προσβάλλει τη διαμόρφωση και την τοξικότητά του. Η αναλογία των AD που υπολογίζεται πως σχετίζεται με το APOE ε4 αλληλίο είναι περίπου 20%. Ένα μονό APOE ε4 αλληλίο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διπλά ή τριπλά, ενώ δύο APOE ε4 αλληλία (ομόζυγος γονότυπος) αυξάνουν τον κίνδυνο κατά ένα συντελεστή από 5 έως 15. Φαίνεται πως το APOE ε4 αλληλίο τροποποιεί την ηλικία έναρξης της νόσου στη σποραδική και την οικογενή AD όψιμης έναρξης μετατοπίζοντάς την περίπου 10 χρόνια νωρίτερα για κάθε αντίγραφο αλληλίου.

Άλλα γονίδια, όπως το *SORL1* (βλέπε παρακάτω), εμπλέκονται επίσης στην όψιμης έναρξης οικογενή AD. Υπάρχουν διαθέσιμες γενετικές εξετάσεις για την APOE αλλά δε συνιστώνται στη καθημερινή κλινική πρακτική για διαγνωστική ή προληπτική εξέταση, καθώς η APOE ε4 δεν είναι ούτε απαραίτητη ούτε επαρκής για την εμφάνιση AD και δεν έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη διαγνωστική βεβαιότητα (**Πίνακας 1**). Οι ιατροί θα πρέπει να είναι επιπλέον ενήμεροι ότι υπάρχει διαθέσιμη εξέταση APOE απευθείας προς τους ασθενείς, και αρκετοί ενδιαφερόμενοι θα ακολουθήσουν αυτήν την επιλογή χωρίς να αποτανθούν πρώτα σε εξειδικευμένες ιατρικές οδηγίες και συμβουλές. Εάν ακολουθήσουν αυτή ή κάποιου άλλου τύπου γενετική εξέταση για AD, τότε το πλέον κατάλληλο είναι να ακολουθηθούν οι οδηγίες που έχουν παγιωθεί για τη νόσο του Huntington, μια άλλη νευροεκφυλιστική νόσος με έναρξη στην ενήλικη ζωή, χωρίς μέχρι στιγμής διαθέσιμες θεραπείες.

Πίνακας 1

Χρωμόσωμα	Γονίδιο	Ποσοστό % της νόσου Alzheimer
21	<i>APP</i>	<1
14	<i>PS-1</i>	1-5
1	<i>PS-2</i>	<1
19	<i>APOE</i> (ε4 αλληλίο)	50

APP= amyloid precursor protein

PS-1= presenelin-1

PS-2= presenelin-2

APOE= απολιποπρωτεΐνη E

Με τη χρήση της προηγμένης γενετικής τεχνολογίας, οι ερευνητές ξεκίνησαν πρόσφατα έρευνες βασιζόμενες τόσο στα γονίδια των υποψηφίων, όσο και στο εύρος του γονιδιώματος, καθώς και έρευνες "chromosome-wide linkage/association" για να προσδιορίσουν κι άλλα γονίδια ύποπτα για την AD. Για παράδειγμα, χρησιμοποιώντας υποψήφιους με βάση τα γονίδια, εφαρμόζοντας συγκλίνουσες ενδείξεις από κληρονομικές μορφές της AD και νευροπαθολογικές έρευνες, οι ερευνητές πρόσφατα περιέγραψαν μία συσχέτιση μεταξύ της AD και της παραλλαγής στον (SORL1) σε οικογένειες με όψιμη έναρξη της AD. Ο SORL1 είναι γνωστό πως εμπλέκεται στην επεξεργασία της *APP* και επιπλέον, λειτουργεί ως υποδοχέας λιποπρωτεΐνης, αν και ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο συνεισφέρει στην ανάπτυξη της AD δεν είναι ακόμη σαφώς καθορισμένος. Αντίθετα με την *APOE* ε4, κανένα SORL1 απλότυπο δεν έχει εμπλεχθεί στην εμφάνιση AD αλλά το γονίδιο, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11, έχει συσχετισθεί με τη νόσο σε κάποια ερευνητικά στοιχεία. Κάποιες άλλες έρευνες έχουν εστιάσει στα χρωμοσώματα 9, 10 και 12, παρόλο που η αντιγραφή των "large linkage and association peaks" έχει αποδειχθεί δύσκολη.

Παραδείγματα των γονιδίων που έχουν αναγνωρισθεί μέσω μεγάλων ερευνών συσχετίσεων με επιβεβαιωμένα ευρήματα σε ανεξάρτητα δείγματα, περιλαμβάνουν τα γονίδια glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene (*GAPDH*) στο χρωμόσωμα 12 και το dynamin-binding protein gene (*DNMPB*) στο χρωμόσωμα 10. Μερικές άλλες έρευνες έχουν

εντοπίσει άλλες θέσεις σχετιζόμενες με την όψιμη έναρξη της AD, αν και είναι ασαφής ακόμη ο ρόλος που μπορεί να παίζουν αυτά τα γονίδια. Παρά τα χρόνια των ερευνών, η APOE παραμένει ο παράγοντας κινδύνου με τη μεγαλύτερη επίδραση στην όψιμη έναρξη της AD. Η ταυτοποίηση αυτών και άλλων γονιδίων θα επιτρέψει τη βελτίωση της κατανόησης των βαθύτερων μηχανισμών και πιθανώς των θεραπειών της AD. Στο www.alzgene.org υπάρχει πρόσβαση σε τακτικώς ενημερωμένες επισκοπήσεις των εν εξελίξει μελετών και των αποτελεσμάτων τους.

ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι παράγοντες κινδύνου για την κλινική έκφραση της νόσου από τη νεότερη ζωή μπορεί να περιλαμβάνουν την περίμετρο της κεφαλής, κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής, τη γενική ανάπτυξη του σώματος, συνεχίζοντας προς τη δεύτερη δεκαετία της ζωής και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, αφού σχετίζεται με τον εμπλουτισμό του περιβάλλοντος και τις διατροφικές συνήθειες. Επιπρόσθετα, στη νεαρή προς μέση ηλικία πιθανοί παράγοντες της νευροπαθολογίας της AD μπορεί να είναι ένας τραυματισμός της κεφαλής, η παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλοι αναγνωρισμένοι αγγειακοί παράγοντες, όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και η αποφρακτική υπνική άπνοια.

Όταν σκέφτεται κανείς τους παράγοντες κινδύνου για AD, ίσως να ήταν σημαντικό να διαχωριστούν οι παράγοντες που προβλέπουν χαρακτηριστικά νευροπαθολογικών αλλαγών, οι οποίοι σχετίζονται με τη νόσο, από αυτούς που προβλέπουν τον κίνδυνο κλινικής εμφάνισής της. Αυτή η προσέγγιση αντικατοπτρίζει τη σύγχρονη υπόθεση του "νοητικού αποθέματος", τη φαινομενικά προστατευτική επίδραση της αύξησης της τυπικής εκπαίδευσης στην καθυστέρηση στην εμφάνιση των συμπτωμάτων της AD, παρά τις ταυτόχρονες νευροπαθολογικές αλλαγές που συμφωνούν με τη διάγνωση της AD. Αν και αρχικά φαίνεται να απεικονίζει μία προκατάληψη στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, προοπτικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη συσχέτιση μεταξύ ενός υψηλότερου ρίσκου εκδήλωσης της νόσου σε άτομα με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα με υψηλότερο αριθμό ετών εκπαίδευσης πιθανώς να εμφανίσουν ταχύτερη νοητική έκπτωση μετά τη διάγνωση πιθανής AD.

Στις επιδημιολογικές μελέτες έχουν επίσης περιληφθεί οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου στη μέση ηλικία, καταδεικνύοντας ότι οι τοπικές ποικιλομορφίες της διατροφής και άσκησης μπορεί να επηρεάζουν σημαντικά την εμφάνιση AD. Ήπια έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχει φανεί να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου ενώ η μέτρια πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης

AD. Ομοίως, μία δίαιτα υψηλή σε ακόρεστα λιπαρά, ψάρια, λαχανικά, φρούτα και λαχανικά φαίνεται να συνδέεται με τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης AD. Ενώ έχουν αναφερθεί συσχετίσεις της υψηλής πρόσληψης των βιταμινών C, E, B₆, B₁₂ και του φυλλικού οξέος με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της AD, τα αποτελέσματα των παρεμβατικών μελετών είναι ασυνεπή.

Η σωματική άσκηση στη μέση ηλικία έχει επίσης σχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο της εμφάνισης AD ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων κινδύνου τόσο σε επιδημιολογικές μελέτες όσο και σε τυχαίοποιημένες δοκιμές. Θεωρητικά, η “νοητική άσκηση” θα πρέπει κι αυτή να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου και ενώ αυτά τα στοιχεία είναι δύσκολο να διαχωριστούν από το μορφωτικό επίπεδο πριν την παρέμβαση, το IQ και άλλες περιβαλλοντικές συνιστώσες, μία πρόσφατη μεταανάλυση αποδεικνύει το όφελός της σε ασθενείς με AD. Οι κοινωνικές δραστηριότητες φαίνονται να είναι εξίσου σημαντικές, καθώς τα άτομα μέσης ηλικίας που υιοθετούν έναν απομονωμένο/αποσυρμένο τρόπο ζωής είναι περισσότερο επιρρεπή στο να εμφανίσουν νοητική εξασθένηση με το πέρασ του χρόνου. Η κατάθλιψη της τρίτης ηλικίας πιθανώς είναι ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση άνοιας, αν και μελέτες με αντικρουόμενο πληθυσμό υποδεικνύουν την κατάθλιψη ως μία πιθανή πρόδρομη κατάσταση της AD. Σε κάθε περίπτωση, οι δύο συνθήκες είναι σαφώς συνδεδεμένες και η κατάθλιψη της τρίτης ηλικίας επιτάσει τη διερεύνηση των νοητικών λειτουργιών.

ΚΛΙΝΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η απόκτηση ενός λεπτομερούς ιστορικού από τον ασθενή και ενός καλά ενήμερου πληροφοριοδότη είναι θέμα υψίστης σημασίας στη διάγνωση της AD. Το πιο κοινό σύμπτωμα που παρουσιάζεται στην AD είναι η έκπτωση της μνήμης επεισοδίων, συχνά συμπεριλαμβανομένων των ονομάτων των ατόμων ή των αντικειμένων. Αυτές οι ανησυχίες αντανακλούν την παθολογία της AD στις νευροανατομικά ευάλωτες δομές στο βασικό πρόσθιο εγκέφαλο και έσω κρόταφο. Μετέπειτα κλινικά στοιχεία, συμπεριλαμβανομένης της οπτικοχωρικής δυσλειτουργίας και τις διαταραχές στο λόγο, αντανακλούν τη χαρακτηριστική εξάπλωση της παθολογίας με τη συμμετοχή της οπίσθιας έλικας του προσαγωγίου και του φλοιού του κροταφικού και βρεγματικού λοβού.

Τα οπτικοχωρικά ελλείμματα συχνά αναγνωρίζονται όταν οι ασθενείς ξεκινούν να χάνονται ή να αποπροσανατολίζονται όταν οδηγούν. Η κακή /ακατάλληλη τοποθέτηση των αντικειμένων, όπως των γυαλιών ή των κλειδιών, με αυξανόμενη συχνότητα, μπορεί επίσης να αποκαλύπτει και ελλείμματα οπτικής μνήμης. Ως αποτέλεσμα της συμμετοχής του

κροταφικού και βρεγματικού λοβού στην πορεία της νόσου, η κοιλιακή *π* και η ραχιαία *π* οπτικές οδοί μπορεί να διαταραχθούν στην AD, παρόλο που το ινιακό-κροταφικό δίκτυο φαίνεται να είναι πιο επιρρεπές. Η μειωμένη αυθόρμητη εκφορά λόγου συχνά συνοδεύει τα πρώτα συμπτώματα έκπτωσης της μνήμης, αλλά πολλοί ασθενείς αναπτύσσουν διαφορετικού τύπου γλωσσικές διαταραχές/ελλείμματα, συμπεριλαμβανομένης της ανομίας και απώλεια ροής, με προεξάρχοντα τα προβλήματα εύρεσης των κατάλληλων λέξεων, δισταγμό και περιστασιακά λάθη παράφρασης. Επιπλέον, πιθανώς, η γραμματική και το συντακτικό σταδιακά να γίνουν λιγότερο σύνθετα.

Άλλα νοητικά προβλήματα, όπως η επιτελική δυσλειτουργία (δυσκολία σχεδιασμού, αλληλουχίας ή αφαιρετικότητας), η αγνωσία (δυσκολία στην αναγνώριση των αντικειμένων) και η απραξία (ανικανότητα εκτέλεσης μιας προηγουμένως μαθημένης κινητικής πράξης) εμφανίζονται με ποικίλη συχνότητα σε ασθενείς με AD, συχνότερα στα μέτρια μέχρι τα τελικά στάδια της νόσου. Τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα αναφέρονται σε ποσοστό έως και 80% σε ασθενείς με νόσο Alzheimer, με την κατάθλιψη, την απάθεια και τη διέγερση να παρατηρούνται συχνότερα από τους φροντιστές. Το άγχος και τα παραληρήματα, συχνά παρανοειδή, γίνονται πιο συχνά όσο η ασθένεια εξελίσσεται.

Η γενική νευρολογική εξέταση είναι συνήθως μέτρια στην ήπια προς μέτρια AD. Σε επόμενα στάδια της νόσου οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν πυραμιδικά σημεία με υπεραντακλαστικότητα ή εξωπυραμιδικό παρκινσονισμό, αν και αυτά τα ευρήματα μπορεί να συνδέονται και με συνακόλουθη αγγειακή ή Lewy body παθολογία. Η δυσφαγία είναι ένα σημαντικό σύμπτωμα του τελικού σταδίου της ασθένειας και είναι πιθανά ένας συντελεστικός παράγοντας των περισσότερων θανάτων στην AD που προκύπτουν από βρογχοπνευμονία.

Το "bedside mental status testing" είναι σημαντικό για την επιβεβαίωση των τομέων του νοητικού ελλείμματος, που έχουν εντοπιστεί κατά τη διάρκεια του νευρολογικού ελέγχου. Σταθμισμένες δοκιμασίες, όπως το Folstein Mini-Mental Status Examination ή το Kokmen Short Test of Mental Status, αξιολογούν τον προσανατολισμό, την προσοχή, τη μάθηση, τη μνήμη, το λόγο και τις κατασκευαστικές πράξεις. Μία πτωχή επίδοση, συγκρινόμενη με τις νόρμες των δοκιμασιών, μπορεί να παρακινήσει για παραπομπή σε έναν νευροψυχολόγο για μια ολοκληρωμένη εξέταση με σχετικές μετρήσεις πληροφοριών που δίνονται από τους πληροφοριοδότες και κλίμακες διάθεσης ή παραπομπή σε κέντρα Alzheimer για τη χορήγηση μίας συστοιχίας σταθμισμένων δοκιμασιών όπως είναι το United States Alzheimer Disease Centers Uniform Data Set (UDS) (**Πίνακας 2**).

Πίνακας 2

Νευροψυχολογικές Συστοιχίες και Επιλογή Μετρήσεων Πληροφοριοδοτών (έκδοση 1.1)	
Τομείς Αξιολόγησης	Εργαλεία Αξιολόγησης
Γενική Νοητική Αξιολόγηση Πολλαπλών Τομέων	Mini Mental State Examination
Μνήμη	
Λεκτική Μνήμη Επεισοδίων	Wechsler Memory Scale- Revised Logical memory IA - Immediate
Καθυστερημένη Λεκτική Μνήμη Επεισοδίων	Wechsler Memory Scale – Revised Logical Memory IIA- Delayed
Προσοχή	Digit Span Forward and Backward
Επιτελικές Λειτουργίες	Trailmaking Test Part B
Ψυχοκινητική Ταχύτητα	Trailmaking Test Part A Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised Digit Symbol
Γλώσσα	Category Fluency (animals, vegetables) Boston Naming Test (30-item)
Λειτουργική Κατάσταση	Clinical Dementia Rating Functional Assessment Questionnaire
Συμπεριφορική Εκτίμηση	Geriatric Depression Scale Neuropsychiatric Inventory Questionnaire

Data from Morris JC, Weintraub S, Chui HC, et al. The Uniform Data Set (UDS): clinical and cognitive variables and descriptive data from Alzheimer disease centers. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(4):210-216. See reference for additional citations of specific items listed in table.

Βάση των χαρακτηριστικών του κλινικού ιστορικού και των νευροανατομικών περιοχών, που είναι ευάλωτες σε στις παθολογικές αλλαγές της AD, αναμένονται συγκεκριμένα μοτίβα επίδοσης στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, τα οποία περιλαμβάνουν μειωμένη καθυστερημένη ανάκληση λεκτικής και οπτικής μνήμης. Οι δοκιμασίες κατονομασίας και λεκτικής ευφράδειας μπορούν επίσης να παίξουν διαφοροδιαγνωστικό ρόλο μεταξύ της AD και άλλων εκφυλιστικών ασθενειών.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Τα κριτήρια του Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, τέταρτη έκδοση (DSM-IV) χρησιμοποιούνται συνηθέστερα, μεταξύ άλλων, για την AD. Χαρακτηρίζουν την άνοια τύπου Alzheimer ως μια σταδιακή και προοδευτική έκπτωση στη νοητική λειτουργία με επιπτώσεις στην πρόσφατη μνήμη και έναν επιπρόσθετο νοητικό τομέα, η οποία δεν οφείλεται σε άλλες ιατρικές ή ψυχιατρικές νόσους και οδηγεί σε απώλεια λειτουργικότητας είτε κοινωνικά είτε επαγγελματικά. Η κοινή ομάδα εργασίας του "National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association" (NINCDS-ARDA) έχει επίσης εκδόσει κριτήρια για την ταξινόμηση της AD ως δυνατή, πιθανή ή καθορισμένη. (**Πίνακας 3**).

Πίνακας 3

Νόσος Alzheimer : Διαγνωστικά Κριτήρια

➤ **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition, Text Revision)**

Απότομη έναρξη με προοδευτική έκπτωση της νοητικής λειτουργίας έχοντας ως αποτέλεσμα την ελάττωση της κοινωνικής ή της επαγγελματικής λειτουργικότητας από ένα προηγούμενο υψηλότερο επίπεδο.

Έκπτωση της πρόσφατης μνήμης

Διαταραχή σε τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους νοητικούς τομείς:

Αφασία

Απραξία

Αγνωσία

Επιτελικές λειτουργίες (προγραμματισμός, οργάνωση, αλληλουχία, αφαίρεση)

Τα γνωστικά ελλείμματα ΔΕΝ είναι αποτέλεσμα άλλης νευρολογικής, ψυχιατρικής, τοξικής, μεταβολικής ή συστημικής νόσου.

➤ **National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association**

Πιθανή AD : (Probable)

Άνοια που καταδεικνύεται από την κλινική εκτίμηση.
Άνοια που επιβεβαιώνεται από νοητικές δοκιμασίες.
Ελλείμματα σε δύο ή περισσότερους νοητικούς τομείς.
Προοδευτική έκπτωση της μνήμης και άλλων νοητικών λειτουργιών.
Διατήρηση συνείδησης.
Έναρξη μεταξύ των 40 και 90 χρόνων.
Απουσία συστημικής ή άλλης εγκεφαλικής νόσου που να ευθύνεται για τα συμπτώματα.

Δυνατή AD: (Possible)

Άτυπη έναρξη, εμφάνιση ή κλινική πορεία της άνοιας.
Παρουσία άλλης ασθένειας ικανής πρόκλησης της άνοιας, αλλά δε θεωρείται η κύρια αιτία.

Σίγουρη AD:

Διάγνωση ιστού από νεκροψία ή βιοψία
Κλινικά κριτήρια για πιθανή AD

Data from American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

Data from National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ

Το 2001, το "The AAN Practice Parameter: Diagnosis of Dementia" εκσυγχρόνισε τις κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά τη χρησιμότητα των εργαστηριακών ελέγχων στην αρχική κλινική εκτίμηση της άνοιας, χρησιμοποιώντας μία τεκμηριωμένη προσέγγιση. Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές, που επί του παρόντος υποβάλλονται σε τροποποίηση, συνιστούν περαιτέρω εξέταση για κατάθλιψη, υποθυρεοειδισμό και ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂, ως πιθανές ιάσιμες αιτίες της νοητικής έκπτωσης, καθώς επίσης και νευροαπεικόνιση ως μέρος μιας αρχικής εκτίμησης της πιθανής άνοιας. Δομικές νευροαπεικονίσεις με Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI) ή με Αξονική Τομογραφία (CT scan) επιτρέπουν στον κλινικό ιατρό να αξιολογήσει τη δομική παθολογία, περιλαμβανομένων νεοπλασμάτων, αγγειακών εγκεφαλικών τραυμάτων και υδροκεφάλου ενώ επιβεβαιώνει τις τυπικές αλλαγές που αναμένονται στην AD.

Πιθανώς να προταθούν και άλλες εργαστηριακές εξετάσεις, ανάλογα με το κλινικό σενάριο. Για παράδειγμα, η εξέταση για σύφιλη προτείνεται από την AAN μόνο στην περίπτωση κλινικής υποψίας νευροσύφιλης. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) δε συνιστάται στην καθημερινή πρακτική για τη διάγνωση της άνοιας και συχνά είναι φυσιολογικό στην άνοια παρόλα αυτά, όμως, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα μπορεί να αποδειχτεί

χρήσιμο στη διαφοροδιάγνωση της άνοιας από το παραλήρημα ή την κατάθλιψη και για τη διάγνωση επιληπτικών κρίσεων, που μπορεί να συνοδεύουν την παθολογία της AD σε ποσοστό μέχρι και 17% των περιπτώσεων και πιθανώς να είναι παρόντα τη στιγμή της διάγνωσης σε ποσοστό μέχρι και 6% των περιπτώσεων. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα επίπεδα tau μπορεί να επηρεάζουν τη νοητική λειτουργία και να εμπλέκονται σε υποκλινικές επιληπτικές κρίσεις σε ένα AD μοντέλο ποντικού (Mouse model). Μέχρι στιγμής, έρευνες με εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), δε συνιστώνται από την AAN για την καθημερινή πρακτική στην κλινική εκτίμηση των ασθενών με πιθανή AD. Εντούτοις, σε μερικές περιπτώσεις η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού μπορεί να βοηθήσει στην διαφοροποίηση της AD από φλεγμονώδεις, μολυσματικές ή νεοπλασματικές αιτίες νοητικής δυσλειτουργίας.

ENY ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΡΟΥ

Πιθανοί διαγνωστικοί δείκτες της AD υπόκεινται στα σύμφωνα κριτηρίων εμπειρογνομόνων που καθορίζουν την ανάγκη για ευαισθησία, σχεδόν 85%, και εξειδίκευση της τάξης του 75%, στο πλαίσιο της επικύρωσης σε ασθενείς με νευροπαθολογική επιβεβαίωση της νόσου. Οι ερευνώμενοι δείκτες δεν έχουν ακόμη ανταποκριθεί σε αυτά τα αυστηρά "ιδανικά" κριτήρια για να κερδίσουν την πλήρη αποδοχή στην κλινική πρακτική αν και κάποιοι στόχοι της εξέτασης εγκεφαλονωτιαίου υγρού και του ορού φαίνονται πολλά υποσχόμενοι έναντι των μεμονομένων δοκιμών και μεγάλων μελετών όπως η Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (www.adni-info.org).

Η μείωση του β-αμυλοειδούς στο ENY σε συνδυασμό με την ήπια προς μέτρια αύξηση της tau πρωτεΐνης, δίνουν μία ευαισθησία και εγκυρότητα της τάξης περίπου του 80% - 90% συγκρίνοντας ασθενείς με AD και φυσιολογικό πληθυσμό, αν και προέκυψαν και κάποιες επικαλύψεις με άλλα σύνδρομα. Αυτή η επικάλυψη μπορεί να μειωθεί με τη χρήση της χημικής δομής τόσο για τη συνολική tau όσο και τη φωσφορυλιωμένη tau, με τα υψηλά επίπεδα της φωσφορυλιωμένης tau να κατευθύνουν τη διαφοροδιάγνωση προς την AD.

Αυτοί οι δείκτες της εξέτασης ENY μπορούν επίσης να προβλέψουν με ακρίβεια την αρχόμενη AD σε ασθενείς με Ήπια Νοητική Έκπτωση (Mild Cognitive Impairment – MCI). Μία επιπρόσθετη προβλεπτική χρησιμότητα των δεικτών ENY έχει προταθεί από μία μελέτη, η οποία κατέδειξε ότι τα ελλείμματα του β-αμυλοειδούς₁₋₄₂ στο ENY σχετίζονται με πρώιμο θάνατο, ενώ τα αυξημένα tau επίπεδα στο ENY πιθανώς να σχετίζονται με τη σοβαρότητα της άνοιας. Πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι χαμηλά επίπεδα Aβ42, όπως και η αναλογία της φωσφορυλιωμένης tau, σε σχέση

με το Αβ42, στο ENY έχουν υψηλή προβλεπτική αξία για τη διάγνωση της AD και την παθολογία της. Μερικοί κλινικοί ιατροί υποστηρίζουν ότι αυτοί οι δείκτες μπορεί να είναι τόσο χρήσιμοι όσο και το "amyloid PET imaging agent Pittsburgh compound B" (PiB) για τη διάγνωση της AD.

Άλλες προσπάθειες εντοπισμού παρόμοιων δεικτών για την AD στον ορό, το πλάσμα και το περιφερικό αίμα απέφεραν αντιφατικά αποτελέσματα, με τις κύριες προσπάθειες να εστιάζονται στην ποσοτικοποίηση του Αβ είδους (Αβ species). Τα αποτελέσματα ορού δεν έχουν δείξει μία συνεπή σχέση ούτε με το Αβ στο ENY ούτε μικροσκοπικά με τη συσσώρευση αμυλοειδούς στον εγκέφαλο. Οι ερευνητές χρησιμοποιώντας μία αντισυμβατική προσέγγιση έχουν πρόσφατα αναγνωρίσει μία "βιοχημική υπογραφή" της AD, η οποία αποτελείται από 18 πρωτεΐνες σηματοδότησης (signaling proteins), αφού πρώτα μελέτησαν δείγματα από AD, άλλα είδη άνοιας, άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις, MCI και ομάδες ελέγχου. Η "υπογραφή" αυτή της πρωτεΐνης όχι μόνο διαφοροποιεί την AD από την ομάδα ελέγχου και άλλες διαταραχές, αλλά επιπλέον προέβλεψε τη μετατροπή της από MCI σε AD σε 20 με 22 υποκείμενα. Αυτή η τεχνική απαιτεί περαιτέρω επικύρωση σε μεγαλύτερο δείγμα και στον ευρύτερο πληθυσμό πριν τη χρήση της στην κλινική διάγνωση, παρόλα αυτά η σχετική ευκολία της λήψης δειγμάτων πλάσματος είναι δελεαστική.

ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Η δομική Μαγνητική Τομογραφία (MRI) και η Αξονική Τομογραφία (CT), τις περισσότερες φορές, καταδεικνύουν μη ειδική, γενικευμένη ατροφία στις έσω κροταφικές δομές. Όπως είναι αναμενόμενο, με βάση την κατανομή των νευροπαθολογικών αλλαγών στην AD, ο ιππόκαμπος και ο ενδορρινικός φλοιός υφίστανται σχετικά μεγαλύτερη ατροφία όταν μελετηθούν ογκομετρικά. Δυστυχώς, αυτό το μοτίβο είναι ευαίσθητο, αλλά όχι συγκεκριμένο, για την AD, συγχεόμενο από σημαντική επικάλυψη με άλλους υπότυπους άνοιας και τη φυσιολογική γήρανση. Άλλες τεχνικές απεικόνισης, συμπεριλαμβανομένης της λειτουργικής απεικόνισης με Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (F)φθοροδεοξυγλυκόζης [(FDG)-PET] και της Τομογραφίας Εκπομπής Μονήρους Φωτονίου (SPECT), μετρήσεις όγκου φαιάς και λευκής ουσίας χρησιμοποιώντας "MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging", ακόμη και "in vivo protein detection with compounds such as PiB", απαιτούν περαιτέρω μελέτη αλλά είναι πολλά υποσχόμενα ως εργαλεία για τη διάγνωση της AD και την παρακολούθηση των δοκιμών θεραπείας.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Με βάση τις γνωστές νευροχημικές διαταραχές στην AD, δύο κατηγορίες φαρμακευτικής αγωγής έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία των γνωστών συμπτωμάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες: (1) οι αναστολείς χολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της δονεπεζίλης, γκαλανταμίνης και της ριβαστιγμίνης και (2) έναν ανταγωνιστή NMDA υποδοχέα, τη μεμαντίνη. Αυτές οι ουσίες έχουν δείξει μέτρια αποτελεσματικότητα για 2 με 5 χρόνια στην αξιολόγηση των νοητικών λειτουργιών, στις καθημερινές δραστηριότητες και τη συνολική λειτουργικότητα έναντι εικονικού φαρμάκου σε έναν αριθμό τυχαιοποιημένων διπλών τυφλών μελετών.

Μικρές φαρμακοδυναμικές διαφορές μπορούν να βρεθούν στους τρεις αναστολείς χολινεστεράσης ενώ η ριβαστιγμίνη έχει πρόσφατα κυκλοφορήσει σε διαδερμική μορφή με στόχο τη μείωση των γαστρεντερικών παρενεργειών, σε σχέση με την από του στόματος μορφή, αν και δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ουσίες αυτές διαφέρουν σε αποτελεσματικότητα. Οι παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής είναι, σε γενικές γραμμές, ήπιες και μπορούν να περιοριστούν με τη σταδιακή αύξηση της δοσολογίας (έως την συνιστώμενη). Αναφερθείσες παρενέργειες είναι γαστρεντερικά συμπτώματα, αϋπνία ή ζωντανά όνειρα, κράμπες στα πόδια και συμπτωματική βραδυκαρδία. Το τελευταίο μπορεί να απαιτήσει ένα αρχικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πριν την έναρξη χορήγησης του αναστολέα της χολινεστεράσης σε έναν ασθενή με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration – FDA) έχει εγκρίνει όλους τους αναστολείς χολινεστεράσης για τη θεραπεία της ήπιας προς μέτριας AD με ένδειξη για σοβαρή AD να χορηγείται δονεπεζίλη. Αυτές οι φαρμακευτικές αγωγές συνιστώνται ως πρότυπη θεραπεία για την AD από την AAN.

Η μεμαντίνη είναι ένας μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής NMDA υποδοχέα, η οποία θεωρείται ότι προστατεύει τους νευρώνες από διεγερσιμοτοξικότητα, που σχετίζεται με τη γλουταμινεργική δραστηριότητα. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της στην AD δεν είναι σαφώς καθορισμένος, φαίνεται ωστόσο να οδηγεί σε αλλαγές στο β-αμυλοειδές και στο φορτίο tau. Κλινικές δοκιμές της μεμαντίνης στην AD δείχνουν βελτίωση στις νοητικές μετρήσεις, τη συμπεριφορά και τις καθημερινές δραστηριότητες στη μέτρια προς σοβαρή AD με ένα επιπρόσθετο πλεονέκτημα όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αναστολέα χολινεστεράσης. Το προφίλ των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής ήταν παρόμοιο με το εικονικό φάρμακο (placebo) σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Η μεμαντίνη είναι μέχρι στιγμής εγκεκριμένη από τον FDA για χρήση σε μέτριες προς σοβαρές AD (**Πίνακας 4**).

Πίνακας 4**Κλινική φαρμακολογία της US Food and Drug Administration- Εγκεκριμένες Θεραπείες για τη Νόσο Alzheimer**

	Donepezil	Galantamine	Rivastigmine (Oral)	Rivastigmine (Transdermal)	Memantine
Μηχανισμός Δράσης	Αναστολέας Χολινεστεράσης	Αναστολέας Χολινεστεράσης	Αναστολέας Χολινεστεράσης	Αναστολέας Χολινεστεράσης	NMDA-υποδοχέας ανταγωνιστής
Δόση (χορήγηση αρχική/ μέγιστη)	Από στόματος 5mg ημερησίως/ 10mg ημερησίως	Από στόματος 4 mg δύο φορές ημερησίως/12 mg δύο φορές ημερησίως	Από στόματος 1,5 mg δύο φορές ημερησίως/6,0 mg δύο φορές ημερησίως	Διαδερμικά 4,6 mg ανά 24ωρο/ 9,5 mg ανά 24ωρο	Από στόματος 5 mg ημερησίως / 10 mg δύο φορές ημερησίως
Η απορρόφηση επηρεάζεται από την τροφή	Όχι	Ναι	Ναι	Όχι ^a	Όχι
Ώρες μέγιστης συγκέντρωση στον ορό	3-5	0,5 -1,0	0,5 -2,0	8-10	3-7
Ημι-ζωή ορού (σε ώρες)	70-80	5-7	2-8	3-4 (μετά την αφαίρεση του εμπλάστρου)	60-80

^aΗ απορρόφηση επηρεάζεται από τη θέση χορήγησης του εμπλάστρου με την έκθεση υψηλότερη όταν χορηγείται στο στήθος, την άνω πλάτη ή το πάνω μέρος του χεριού.

Η επαρκής διαχείριση των συμπεριφορικών συμπτωμάτων στην AD παραμένει μία σημαντική πρόκληση για τους φροντιστές. Η κατάθλιψη είναι κοινό σύμπτωμα στην AD, και μερικές μελέτες με εικονικό φάρμακο (placebo – controlled trials) έχουν δείξει ανάμεικτα αποτελέσματα τόσο με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) όσο και με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Εξαιτίας του αντιχολινεργικού προφίλ παρενεργειών των TCAs, οι SSRIs χρησιμεύουν ως επιλογή πρώτης γραμμής για τους περισσότερους ιατρούς. Το άγχος συχνά εκδηλώνεται ως φόβος εγκατάλειψης, στους ασθενείς με AD, με ανεπίσημα στοιχεία να

δείχνουν ότι οι SSRIs πιθανώς να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στη διαχείριση αυτών των συμπτωμάτων. Το νοητικό προφίλ των παρενεργειών των πιο συχνά συνταγογραφούμενων αγχολυτικών βενζοδιαζεπινών δεν ενδείκνυται για αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Οι διαταραχές ύπνου μπορεί επίσης να ανταποκριθούν σε συγκεκριμένες αντικαταθλιπτικές αγωγές, όπως η μιρταζαπίνη.

Τα ψυχωτικά συμπτώματα, που σχετίζονται με την AD, περιλαμβάνουν ψευδαισθήσεις, παραλήρημα, διέγερση και επιθετικότητα, αν και αυτά συνήθως εμφανίζονται αργά στην πορεία της νόσου. Είναι σημαντικό να αποκλειστεί το παραλήρημα πριν από την έναρξη της φαρμακοθεραπείας για την αντιμετώπιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων. Οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί επιλέγουν αντιψυχωσικά φάρμακα νεότερης γενιάς, αν και αυτή η πρακτική δεν είναι εγκεκριμένη από τον FDA, λόγω ενδείξεων αυξημένης θνησιμότητας. Ευτυχώς, τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα μπορούν να ανταποκριθούν στη χορήγηση αναστολέα χολινεστεράσης, τη μεμαντίνη ή σε ένα συνδυασμό αυτών.

Οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες δίνουν έμφαση στην ασφάλεια του ασθενούς και του φροντιστή, είναι κυρίαρχες στην AD. Ένα θέμα, το οποίο μπορεί να αλλάξει δραματικά τον τρόπο ζωής του ασθενή με AD, είναι η ανάκληση της άδειας οδήγησης. Τα τρέχοντα ιατρικά πρότυπα αναφοράς ποικίλουν στις Η.Π.Α. ανά πολιτεία. Η AAN συστήνει στους ασθενείς με λειτουργική μέτρηση που καταδεικνύει ήπια άνοια με κυρίαρχο έλλειμμα τη μνήμη, να διακόπτεται η οδήγηση. (Η πρακτική της παραμέτρου του κινδύνου οδήγησης και της νόσου Alzheimer της AAN του 2000 βρίσκεται αυτή τη στιγμή υπό ενημέρωση). Παρά το γεγονός ότι οι δείκτες πρόβλεψης της σωματικής κατάστασης του οδηγού μπορεί να είναι ανεπαρκείς και χρήζουν περαιτέρω μελέτης, η μέχρι στιγμής οκταπλάσια αύξηση των συγκρούσεων, στις οποίες εμπλέκονται οδηγοί- ασθενείς με AD πρέπει να αντιμετωπισθούν.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Η μέχρι τώρα διαθέσιμες παρεμβάσεις βελτιώνουν τα συμπτώματα που σχετίζονται με την AD, αλλά οι στρατηγικές για την παρεμπόδιση της εξέλιξης της ή την πρόληψή της είναι τα κύρια θέματα μελέτης για την αλλαγή της φυσικής ιστορίας και της επιδημιολογίας της AD. Οι θεραπευτικοί στόχοι για την τροποποίηση της νόσου περιλαμβάνουν τόσο την Αβ και την tau, όσο και άλλες πτυχές δυσλειτουργίας στην AD (**Πίνακας 5**).

Πίνακας 5

Επιλογή Στρατηγικής Ερευνητικής Θεραπείας της Νόσου Alzheimer		
Αβ Σχετιζόμενη	Ταυ Σχετιζόμενη	Άλλη
Συσσώρευση αμυλοειδούς	Συσσώρευση Ταυ	Αντιοξειδωτική
Άμεση δέσμευση Αβ		Μιτοχονδριακός Σταθεροποιητής
Υποδοχέας για προχωρημένα τελικά προϊόντα του αναστολέα γλυκοζυλίωσης (RAGE)		
Αβ ανοσοθεραπεία	Σταθεροποίηση δομής μικροσωληνίσκων	Ορμονική ρύθμιση
Πολυκλωνικά Αντισώματα		
Μονοκλωνικά Αντισώματα		
Ενεργός εμβολιασμός		
Διαμόρφωση σεκρετάσης		Διαμόρφωση μεταβολισμού λιπιδίων
Αναστολή γ- σεκρετάσης		

Περαιτέρω θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι επί του παρόντος υπό διερεύνηση και είναι σε μεγάλο βαθμό βασισμένες σε δεδομένα παρατήρησης (observational data), πράγμα που καθιστά συχνά δύσκολη την αναπαραγωγή τους με μια καλά σχεδιασμένη προοπτική μελέτη

(prospective study). Για παράδειγμα, αντι-φλεγμονώδεις παράγοντες έχουν αναγνωριστεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης AD σε επιδημιολογικές μελέτες όμως, και τα στεροειδή αλλά και τα μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα δεν έχουν αποδειχθεί να επιδρούν στα νοητικά ελλείματα της AD στις κλινικές δοκιμές.

Η θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνδέθηκε επίσης με μειωμένο κίνδυνο για AD σε επιδημιολογικές μελέτες, αν και κλινικές μελέτες δεν υποστηρίζουν τη χρήση οιστρογόνων για τη μείωση κινδύνου της AD. Ομοίως, δεδομένα μαρτύρων από τη χρήση στατινών σε ομάδες μεγάλης προοπτικής προτείνουν ότι οι παράγοντες που μειώνουν τα λιπίδια μπορούν να τροποποιήσουν τον κίνδυνο για εμφάνιση AD, παρότι κλινικές μελέτες για χρήση σε διαγνωσμένες AD είναι σταθερά αρνητικές. Μία πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με τον φυσιοπαθητικό παράγοντα ginkgo biloba για μια περίοδο 6 ετών ήταν εξίσου απογοητευτική, καθώς απέτυχε να καταδείξει σημαντική διαφορά ανάμεσα στα περιστατικά της AD στα άτομα που έλαβαν θεραπεία.

Παρά τον αυξανόμενο όγκο γνώσεων σχετικά με την AD, η διάγνωση και η θεραπεία των ασθενών με AD χρειάζεται βελτίωση. Στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, λιγότεροι από 50% των ασθενών με άνοια διαγιγνώσκονται χωρίς να γίνεται διαφοροδιάγνωση για πιθανά ιάσιμες άνοιες. Εξίσου περιέργως, μόνο το ήμισυ των ασθενών, που έχουν διαγνωσθεί με AD, αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με τις παρούσες εγκεκριμένες θεραπείες. Ενώ αρκετές πρόσφατες κλινικές δοκιμές φάσης 3 των δυνητικά τροποποιητικών παραγόντων της νόσου όπως το tarenflurbil, rhenserine, tamiprostane, και xaliproden έχουν δώσει αρνητικά αποτελέσματα, παρεμβάσεις που περιλαμβάνουν latrepirdine, IV immunoglobulin και methylthioninium συνεχίζουν να δημιουργούν αισιοδοξία για τη μεταβολή της θανατηφόρου εξέλιξης της παθολογίας της AD.

Με αυτές τις νέες θεραπείες, ήδη σε επίπεδο κλινικών δοκιμών, είναι σημαντικό να συνηγορήσουμε υπέρ της ακριβούς και έγκαιρης διάγνωσης ή της παραπομπής σε ειδικούς της άνοιας, καθώς και της κατάλληλης διαχείρισης των συμπτωμάτων με εγκεκριμένα και αποτελεσματικά φάρμακα, ακόμη και με συντηρητικές παρεμβάσεις όπως η άσκηση. Νέοι βιολογικοί δείκτες και μελέτες με συνεργασία πολλών ερευνητικών κέντρων προσφέρουν μία γεύση από ένα ελπιδοφόρο μέλλον, όπου μια επιτυχής προληπτική στρατηγική για την AD θα είναι εύκολα προσβάσιμη για τους ασθενείς.