

ΗΠΙΑ ΝΟΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ

Από το άρθρο του Ronald C. Petersen, Continuum Dementia Update, 2010

Επισκόπηση

Πρόσφατα έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην πιο ήπια έκφανση του φάσματος της νοητικής έκπτωσης. Τα άτομα, που τελικά εκδηλώνουν εκφυλιστική άνοια, όπως τη νόσο Αλτσχάιμερ (AD), συνήθως περνούν από μια περίοδο ήπιας έκπτωσης. Αυτή η μεταβατική φάση έχει περιγραφεί από τους συγγραφείς με μια σειρά από όρους, όπως ήπια νοητική έκπτωση, πρόδρομη άνοια, αρχόμενη άνοια, μεμονωμένο μνημονικό έλλειμα κ.α. Σε αυτό το κείμενο χρησιμοποιείται ο όρος *ήπια νοητική έκπτωση* (MCI). Σε αυτή την παρουσίαση θα συζητηθούν ο ορισμός της MCI, η ιστορία της, θα αξιολογηθούν διάφοροι προβλεπτικοί παράγοντες, θα γίνουν υποθέσεις σχετικά με το νευροπαθολογικό υπόστρωμα και θα συζητηθούν σύγχρονες προκλήσεις σχετικά με αυτή την έννοια.

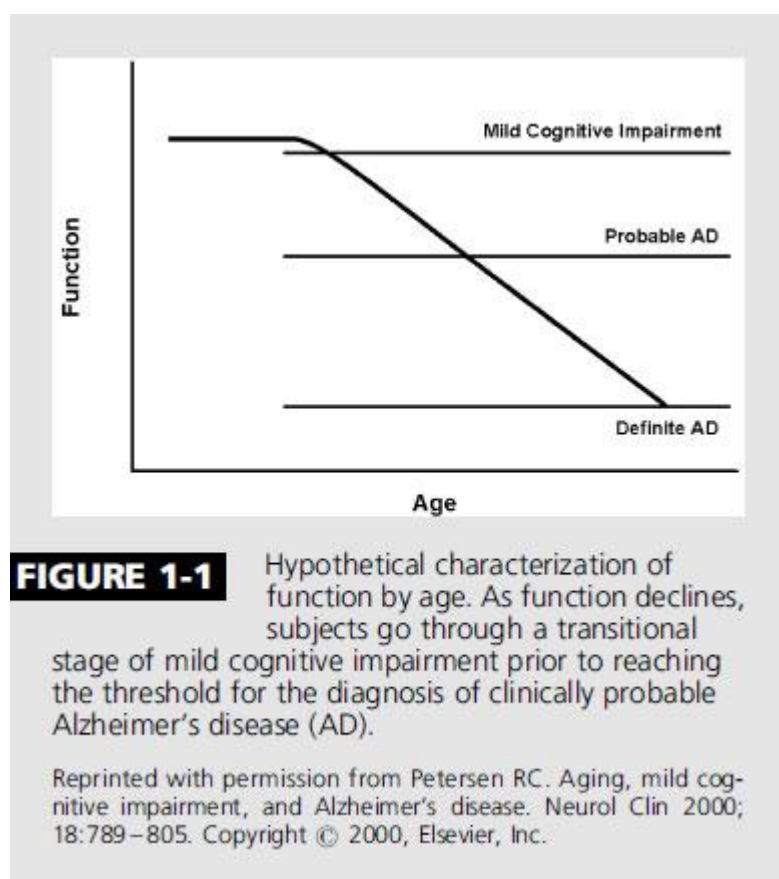
ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Είναι λογικό στα πλαίσια της συζήτησης σχετικά με τη φυσιολογική γήρανση και τα μεταβατικά στάδια προς την AD να τίθεται το ερώτημα, "Τι είναι φυσιολογικό;" Παρότι το ερώτημα φαίνεται ξεκάθαρο η απάντηση μπορεί να είναι δύσκολη. Μπορούν να δοθούν πολλοί σημασιολογικοί ορισμοί στον όρο *φυσιολογικό*. Στην παρούσα συζήτηση θα αναλυθούν δύο ορισμοί.

Ένας ορισμός του φυσιολογικού αφορά τις βέλτιστες συνθήκες γήρανσης. Στην επιτυχή ή υγιή γήρανση υπάρχει πιθανότητα πολύ ήπιας νοητικής έκπτωσης, καθώς ο άνθρωπος μεγαλώνει. Τα άτομα αυτά δεν έχουν συστημικά νοσήματα ή νευρολογικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να διαταράξουν τη λειτουργικότητά τους. Σε αυτό το πλαίσιο οι νοητικές λειτουργίες μπορούν να διατηρηθούν σε καλή κατάσταση μέχρι τη 10^η δεκαετία της ζωής ή και περισσότερο. Ωστόσο, αυτός ο ορισμός αφορά ένα πολύ μικρό μέρος του πληθυσμού. Είναι πολύ πιο κοινό να συναντούμε άτομα με διάφορες συννοσηρότητες, ως μέρος της γήρανσης. Συνεπώς ένας άλλος ορισμός της φυσιολογικής γήρανσης αναφέρεται ως *τυπικό φυσιολογικό*. Ο ορισμός αυτός αναφέρεται στη διαδικασία της γήρανσης με τη συνύπαρξη άλλων ασθενειών, όπως υπέρταση, στεφανιαία νόσος και αισθητηριακές ανωμαλίες. Τα άτομα αυτά ξεχνούν συχνά ονόματα και χάνουν τα μικροαντικείμενά τους. Συγκρατούν ωστόσο τις σημαντικές πληροφορίες και αυτά τα μικρά ελλείματα δεν έχουν επίδραση στην καθημερινή τους λειτουργικότητα. Γίνεται πολύ δύσκολο να καθοριστεί σε ποιο βαθμό αυτές οι συννοσηρότητες συνεισφέρουν στις αλλαγές που μπορεί να παρατηρηθούν στις νοητικές λειτουργίες κατά τη φυσιολογική γήρανση. Στο κείμενο αυτό θα χρησιμοποιηθεί ο δεύτερος ορισμός. Δεδομένου ότι ο σκοπός είναι να περιγραφούν καταστάσεις που συναντώνται συχνά από τους κλινικούς θα θεωρούνται ως φυσιολογικοί αυτοί με τις συννοσηρότητες, ωστόσο οι νόσοι που έχουν και οι θεραπείες τους δεν επηρεάζουν τις νοητικές λειτουργίες.

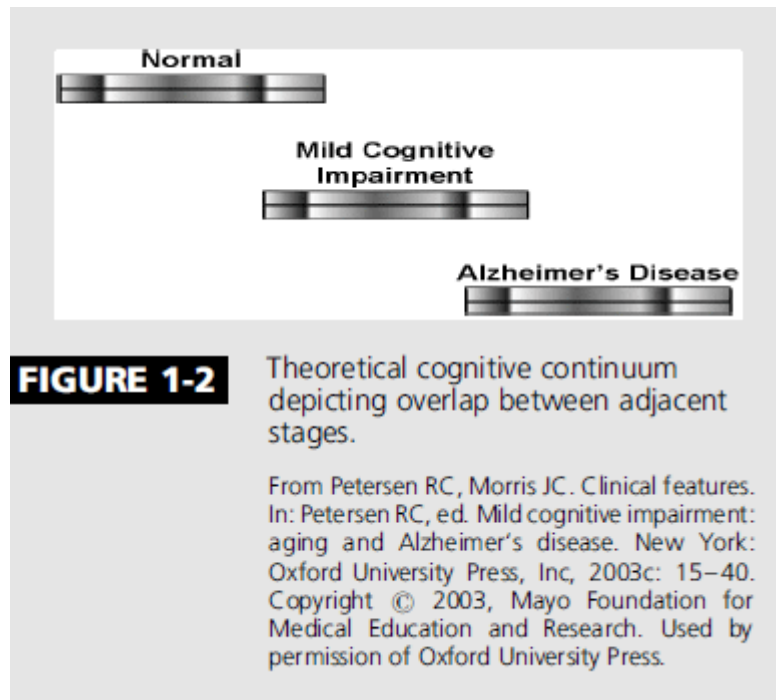
Νοητικό Συνεχές

Η οριστική διάγνωση της AD τίθεται μετά από νευροπαθολογική επιβεβαίωση, κατά τη νεκροψία, σύμφωνα με συγκεκριμένα κριτήρια (National Institute on Aging, 1997). Τα τελευταία χρόνια οι κλινικοπαθολογικές μελέτες έχουν δείξει καλή συσχέτιση ανάμεσα στην κλινική διάγνωση πιθανής AD και τη νευροπαθολογική επιβεβαίωση. Όπως φαίνεται στο **Σχήμα 1-1**, στην υποθετική απεικόνιση της λειτουργικότητας σε σχέση με την ηλικία, η σύγχρονη πρόκληση είναι να κινηθούμε προς το αριστερό τμήμα της καμπύλης λειτουργικότητας για να μπορούν οι κλινικοί να θέτουν διάγνωση νοητικής έκπτωσης πριν ο ασθενής φτάσει στο "σκαλοπάτι" της πιθανής AD. Αυτή η μεταβατική ζώνη ανάμεσα στο φυσιολογικό και την πιθανή AD ονομάζεται ήπια νοητική έκπτωση (MCI).



Ένας εναλλακτικός τρόπος για να χαρακτηριστεί αυτό το συνεχές φαίνεται στο **Σχήμα 1-2**. Αυτός ο τρόπος αντίληψης υπονοεί ότι οι άνθρωποι που έχουν γίνει τελικά ανοϊκοί, προφανώς λόγω εκφυλιστικής αιτιολογίας, θα έχουν περάσει από ένα στάδιο ηπιότερης έκπτωσης. Όπως φαίνεται στο **Σχήμα 1-2** τα όρια ανάμεσα στην MCI και τη φυσιολογική γήρανση είναι θολά. Στο σχήμα αυτό απεικονίζεται επιτηδες μια επικάλυψη διότι η περιγραφή αυτού του διαχωρισμού είναι αυθαίρετη. Με την ίδια λογική υπάρχει επικάλυψη ανάμεσα στην MCI και την άνοια. Και σε αυτή την περίπτωση η ακριβής οριοθέτηση ανάμεσα στην MCI και την άνοια είναι επίσης αυθαίρετη. Για λόγους επικοινωνίας, χρειάζεται να

περιγραφούν κλινικά κριτήρια, τα οποία να είναι χρήσιμα, πρακτικά και σχετικά απλά για τους κλινικούς. Είναι ωστόσο σημαντικό να σημειωθεί ότι τα κριτήρια αυτά έχουν οριστεί αυθαίρετα και μπορούν να αμφισβητηθούν από οποιαδήποτε πλευρά.



Το συνεχές που φαίνεται στο **Σχήμα 1-2** μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης σε διάφορες υποκείμενες διαστάσεις. Για παράδειγμα, τα κλινικά κριτήρια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να περιγράψουν άτομα καθώς εξελίσσονται στην πορεία της σταδιακής έκπτωσης. Υπάρχουν πολλές νευροψυχολογικές δοκιμασίες που μπορούν να αξιολογήσουν τους διάφορους βαθμούς ελλειμάτων. Η μνήμη είναι ίσως η νευροψυχολογική λειτουργία που έχει χαρακτηριστεί καλύτερα. Υπάρχουν πολλές διαθέσιμες δοκιμασίες μνήμης και νόρμες για την αξιολόγηση διαφόρων πλευρών των νοητικών λειτουργιών. Κάποιοι κατάλογοι ποσοτικοποιημένης νευροαπεικόνισης μπορούν επίσης να τοποθετηθούν σε αυτό το συνεχές. Για παράδειγμα, πρόσφατα έχουν καθιερωθεί αρκετά ακριβείς ογκομετρικές μετρήσεις των δομών του κροταφικού λοβού για άτομα που γηράσκουν φυσιολογικά και για άτομα σε διάφορα στάδια ελλειμάτων.

Στο παρελθόν έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι όροι στη βιβλιογραφία για την περιγραφή των ενδιάμεσων σταδίων νοητικής έκπτωσης. Ο πρώτος όρος που δέχτηκε κάποια αποδοχή ήταν *καλοήθης γεροντική λησμοσύνη*, ο οποίος αναφερόταν σε μια συνιστώσα της φυσιολογικής γήρανσης. Ενώ στην πιο σύγχρονη βιβλιογραφία εκφράστηκαν κάποιες αμφιβολίες σχετικά με αυτό τον ορισμό η αναγνώριση αυτή τόνισε την ιδέα ότι κάποιες νοητικές αλλαγές είναι πιθανές, ως φυσιολογικό μέρος της γήρανσης. Το "National Institute of Mental Health work group" στα μέσα της δεκαετίας του 1980 πρότεινε το όρο *έλλειμα μνήμης σχετιζόμενο με την ηλικία*, ο οποίος αναφέρεται σε αλλαγές στη λειτουργία της μνήμης κατά τη γήρανση, οι οποίες πάλι αφορούν παραλλαγή του

φυσιολογικού. Τα κριτήρια αυτά συνέκριναν τη μνημονική λειτουργία των ηλικιωμένων σε σχέση με τους νεότερους, το οποίο ήταν προβληματικό για την εφαρμογή του όρου. Η "International Psychogeriatric Association" χρησιμοποίησε τον όρο *νοητική έκπτωση σχετιζόμενη με την ηλικία* για να ενσωματώσει μια σειρά νοητικών τομέων, που υποτίθεται ότι εκκρίπουν στη φυσιολογική γήρανση. Η "Canadian Study of Health and Aging" επινόησε τον όρο *νοητική έκπτωση – μη άνοια* για να αναφερθεί σε νοητική έκπτωση, η οποία δεν είναι τόσο σοβαρή για να χαρακτηριστεί ως άνοια. Αυτός ο ορισμός αρχικά περιελάμβανε μια ποικιλία στάσιμων νοητικών βλαβών, οι οποίες πιθανά να μην εξελίσσονταν με την ηλικία. Πιο πρόσφατα τα άτομα αυτά έχουν θεωρηθεί ότι έχουν MCI.

Στην πάροδο του χρόνου έχουν χρησιμοποιηθεί αυτοί και άλλοι ορισμοί για να περιγράψουν αυτή την ενδιάμεση κατάσταση νοητικής έκπτωσης. Τα τελευταία χρόνια ο όρος MCI αναπαριστά ένα στάδιο μη φυσιολογικής νοητικής λειτουργίας, που όμως δεν επηρεάζει τόσο τις καθημερινές δραστηριότητες, ώστε να χαρακτηριστεί ως άνοια. Αυτού του τύπου οι ασθενείς είναι αρκετά προφανείς στους κλινικούς και έχει δοθεί μεγάλη προσοχή για αυτούς στη βιβλιογραφία.

ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ

Κριτήρια

Τα κριτήρια για MCI, που περιγράφονται στον **Πίνακα 1**, έχουν υιοθετηθεί από μια ποικιλία ερευνητικών μελετών. Τα κριτήρια αυτά αναφέρονται στον αμνησιακό υποτύπο MCI. Έχει γίνει σημαντική έρευνα ώστε να γίνουν λειτουργικά αυτά τα κριτήρια και η μη σταθερή χρήση τους είναι ένας από τους παράγοντες που οδηγεί σε διακυμάνσεις στα αποτελέσματα των ερευνών στη βιβλιογραφία.

Πίνακας 1

Κλινικά Κριτήρια για Αμνησιακή Ήπια Νοητική Έκπτωση
<ol style="list-style-type: none">1. Αιτιάσεις για προβλήματα μνήμης, οι οποίες επβεβαιώνονται από οικείο πρόσωπο.2. Φυσιολογική ευρύτερη νοητική κατάσταση.3. Διατήρηση λειτουργικότητας για τις καθημερινές δραστηριότητες.4. Αντικειμενικό έλλειμα μνήμης για την ηλικία.5. Απουσία άνοιας.

Η έννοια της MCI αναφέρεται σε άτομα που έχουν κάποια νοητική έκπτωση αλλά όχι τόσο έντονη ώστε να δοθεί διάγνωση άνοιας ή AD. Οι ασθενείς αυτοί συναντώνται συχνά στην κλινική πράξη και το πώς χαρακτηρίζονται είναι σημαντικό για τον κλινικό. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς αυτοί είναι πιθανό να έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν AD μέσα στα επόμενα λίγα χρόνια. Ωστόσο είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτό δεν θα συμβεί σε όλους. Η τυπική πορεία για ένα άτομο με MCI περιλαμβάνει την εμφάνιση, αρχικά, μνημονικών ελλειμάτων, τα οποία ακολουθούνται από άλλες νοητικές δυσκολίες. Μπορούν ωστόσο να εμφανιστούν και άλλα πρότυπα. Ο πιο ευρύς ορισμός της MCI περιλαμβάνει είτε άτομα με έλλειμα σε ένα γνωστικό τομέα, το

οποίο είναι πιο έντονο από αυτό που αναμένεται για την ηλικία τους ή άτομα με ήπια ελλείματα σε πολλούς γνωστικούς τομείς. Όλοι αυτοί οι συνδυασμοί είναι πιθανοί και τα άτομα αυτά έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης AD.

Στην πιο εκτεταμένη βιβλιογραφία ωστόσο, σχετικά με αυτή την κατάσταση, γίνεται αναφορά στα άτομα που έχουν μόνο μνημονικά ελλείματα. Έτσι παρότι δεν είναι μόνο αυτή η εμφάνιση της MCI, τα μνημονικά ελλείματα είναι τα περισσότερο μελετημένα και τα πιο τυπικά. Συνεπώς, ένα σημαντικό μέρος της συζήτησης, που ακολουθεί, θα εστιαστεί σε ομάδες ατόμων με μνημονικό έλλειμα, σοβαρότερο από αυτό που θα αναμενόταν σε σχέση με την ηλικία τους, και τη σχετικά καλή διατήρηση των άλλων νοητικών λειτουργιών.

Η αιτίαση για κάποιο νοητικό πρόβλημα είναι απαραίτητη για να τραβήξει την προσοχή του κλινικού. Από το έργο που έχει γίνει στο πανεπιστήμιο του Harvard έχει φανεί ότι αν η αιτίαση τεκμηριώνεται από κάποιο πληροφοριοδότη είναι πιο πιθανό να είναι αξιόπιστη. Για αυτό είναι σημαντικό να λαμβάνεται συμπληρωματικό ιστορικό από ένα άτομο που γνωρίζει καλά τον ασθενή. Οι ασθενείς με MCI έχουν συχνά σημαντικά μνημονικά ελλείματα, τα οποία θα συζητηθούν παρακάτω, αλλά μπορεί να έχουν και ήπιες δυσκολίες σε άλλους γνωστικούς τομείς. Όπως φαίνεται στο **Σχήμα 1-3**, τα άτομα με προεξάρχοντα μνημονικά ελλείματα έχουν επίσης ήπιες δυσκολίες σε άλλους γνωστικούς τομείς, όπως ο λόγος, η προσοχή και οι οπτικοχωρικές λειτουργίες.

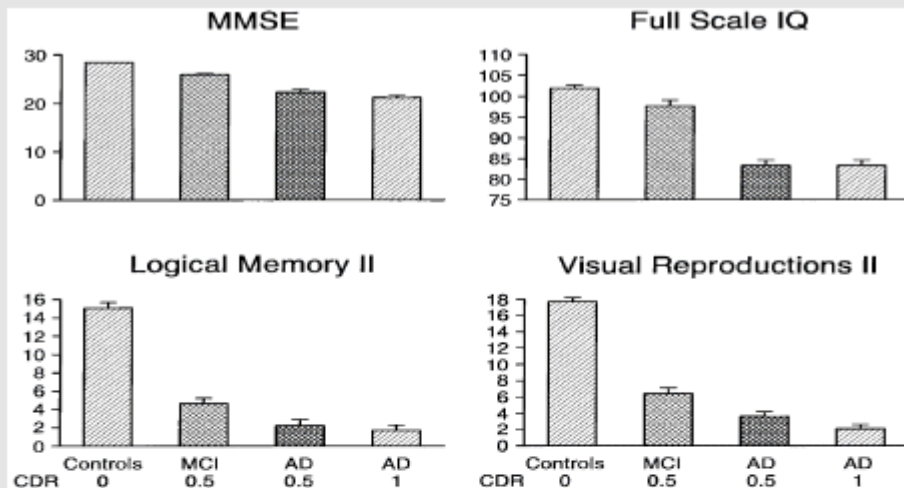


FIGURE 1-3

Relative performance among controls, subjects with mild cognitive impairment (MCI), and subjects with Alzheimer's disease (AD) on measures of general cognition (*top two panels*) and memory function (*bottom two panels*). The figure depicts the MCI subjects as performing more closely to the control subjects on the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Full-Scale IQ, whereas on memory measures Logical Memory II and Visual Reproductions II, the MCI subjects perform in a similar fashion to the AD subjects.

From Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999;56:303-308. Copyright © 1999, American Medical Association. All rights reserved.

Ένας άλλος τομέας, στον οποίο μπορεί να υπάρχουν δυσκολίες, είναι η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και η νοητική ευελιξία. Η δυσκολία στην ενσωμάτωση αυτών των λειτουργιών στον ορισμό της MCI προκύπτει από τις δυσκολίες στη μέτρησή τους. Η νοητική ευελιξία και η ταχύτητα πιθανότατα σχετίζονται με τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού και υπάρχουν πολλά διαθέσιμα εργαλεία που αξιολογούν αυτές τις δεξιότητες. Ωστόσο, κανένα από αυτά δεν έχει αξιόπιστα φυσιολογικά δεδομένα (normative data) και κατά συνέπεια είναι δύσκολη η χρήση τους. Στο **Σχήμα 1-3** φαίνεται ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με MCI και τους φυσιολογικούς μάρτυρες σε αυτούς τους τομείς, ωστόσο σύμφωνα με την κρίση πολλών κλινικών το μέγεθος αυτών των δυσκολιών δεν είναι επαρκές για να τεθεί διάγνωση άνοιας. Ενώ ένας οξυδερκής κλινικός, χωρίς αμφιβολία, αισθάνεται ότι αυτές οι δυσκολίες είναι πιθανά σημαντικές, κάποιος άλλος δεν θα ήθελε να χαρακτηρίσει αυτούς τους ασθενείς ως ανοϊκούς ή με AD μόνο με βάση το επίπεδο των νοητικών λειτουργιών. Επιπλέον, αυτά τα ελλείματα δεν είναι πιθανό να είναι τόσο έντονα ώστε να προκαλέσουν έκπτωση στη λειτουργικότητα.

Το τρίτο κριτήριο αφορά τις καθημερινές δραστηριότητες. Και πάλι αυτοί οι ασθενείς λειτουργούν αρκετά ανεξάρτητα στην κοινότητα. Τα ελλείματα μνήμης

μπορεί να τους δημιουργούν κάποια ενόχληση αλλά σε γενικές γραμμές δε μειώνουν τη λειτουργικότητά τους.

Τα ελλείματα στη μνήμη, σε σχέση με την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο, συχνά ορίζονται καλύτερα με βάση τα νευροψυχολογικά δεδομένα από τη στάθμιση. Σε μελέτες, που έγιναν στο "Mayo Clinic", τα άτομα με ελλείματα μνήμης είχαν επίδοση 1,5 ΣΑ (σταθερή απόκλιση) χαμηλότερα σε σχέση με την ηλικία και το μορφωτικό τους επίπεδο. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι άνθρωποι αυτοί έχουν κατά μέσο όρο 1,5 ΣΑ χαμηλότερη επίδοση, το οποίο σημαίνει ότι περίπου το 50% αυτών θα έχουν μνημονικά ελλείματα χαμηλότερα από 1,5 ΣΑ. Αυτός ο βαθμός έκπτωσης επομένως δε συνιστά κάποιο όριο. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εργαλεία σε κλινικά πλαίσια περιλαμβάνουν το Weschler Memory Scale – Revised ή η εκμάθηση και ανάκληση λίστας λέξεων, όπως το Auditory Verbal Learning Test. Στο **Σχήμα 1-3** φαίνεται η συγκριτική επίδοση των ασθενών με MCI σε διάφορες δοκιμασίες.

Τα μνημονικά ελλείματα μοιάζουν περισσότερο με αυτά που συναντώνται σε ασθενείς με AD, σε σχέση με τους υγιείς. Αυτό το εύρημα έρχεται σε αντίθεση με το επάνω τμήμα του γραφήματος στο **Σχήμα 1-3**, όπου η γενικότερη νοητική λειτουργία στους ασθενείς με MCI μοιάζει περισσότερο με τους φυσιολογικούς. Αυτό το γενικό κλινικό προφίλ περιγράφει τους ασθενείς με MCI από νευροψυχολογική σκοπιά. Οι ασθενείς δεν πληρούν τα κριτήρια για άνοια ούτε με βάση το DSM IV ούτε με βάση το "National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Criteria". Σε γενικές γραμμές η λειτουργικότητά τους τείνει προς το φυσιολογικό και έχουν πρωταρχικά ένα μνημονικό έλλειμα.

Ετερογένεια: Υποτύποι της Ήπιας Νοητικής Έκπτωσης

Καθώς το πεδίο έρευνας στην MCI ωρίμασε, έγινε προφανές ότι είναι πιθανό να υπάρχουν και άλλα κλινικά πρότυπα. Από κλινική άποψη υπάρχουν τουλάχιστον τρεις κλινικοί υποτύποι, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 1-4**. Ο πρώτος τύπος ονομάζεται αμνησιακό MCI και περιγράφηκε παραπάνω. Είναι η τυπική εμφάνιση με προεξάρχοντα τα μνημονικά ελλείματα. Ο δεύτερος τύπος, έκπτωση πολλαπλών λειτουργιών, χαρακτηρίζεται από ήπια έκπτωση σε περισσότερες από μια λειτουργίες, αλλά όχι τόσο σοβαρή ώστε να μπορεί να χαρακτηριστεί ως άνοια. Ο τρίτος τύπος, μεμονωμένη έκπτωση μη μνημονικών λειτουργιών, αναφέρεται σε άτομα, που έχουν έλλειμα σε μια λειτουργία, όχι όμως στη μνήμη, αλλά σε άλλο τομέα, όπως οι επιτελικές λειτουργίες ή ο λόγος, όχι τόσο σοβαρό ώστε να δημιουργεί έκπτωση στη λειτουργικότητα και να μπορεί να χαρακτηριστεί ως άνοια. Αυτά τα πρόδρομα στάδια μπορούν να εξελιχθούν σε άλλου τύπου άνοιες, όχι AD, όπως μετωποκροταφική εκφύλιση ή πρωτογενής προοδευτική αφασία.

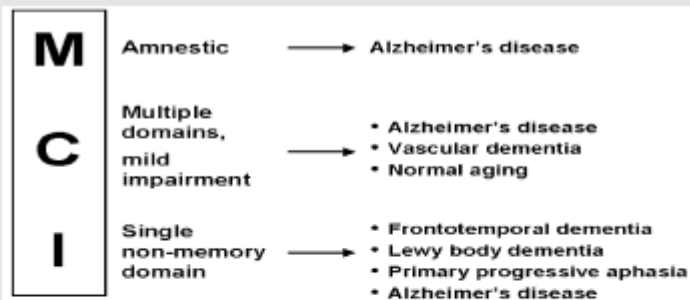


FIGURE 1-4

Clinical heterogeneity of mild cognitive impairment.

From Petersen, RC. Conceptual overview. In: Petersen RC, ed. Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease. New York: Oxford University Press, 2003:1–14. Copyright © 2003, Mayo Foundation for Medical Education and Research. Adapted by permission of Oxford University Press.

Πέρα από την κλινική ετερογένεια υπάρχει και αιτιολογική, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 1-5**. Κάθε κλινικός υποτύπος, επομένως, μπορεί να οφείλεται σε μια σειρά από αιτιολογίες. Για παράδειγμα, ο πιο συχνός υποτύπος, το αμνησιακό MCI, είναι συνήθως εκφυλιστικής αιτιολογίας και τα άτομα συνήθως εμφανίζουν AD.

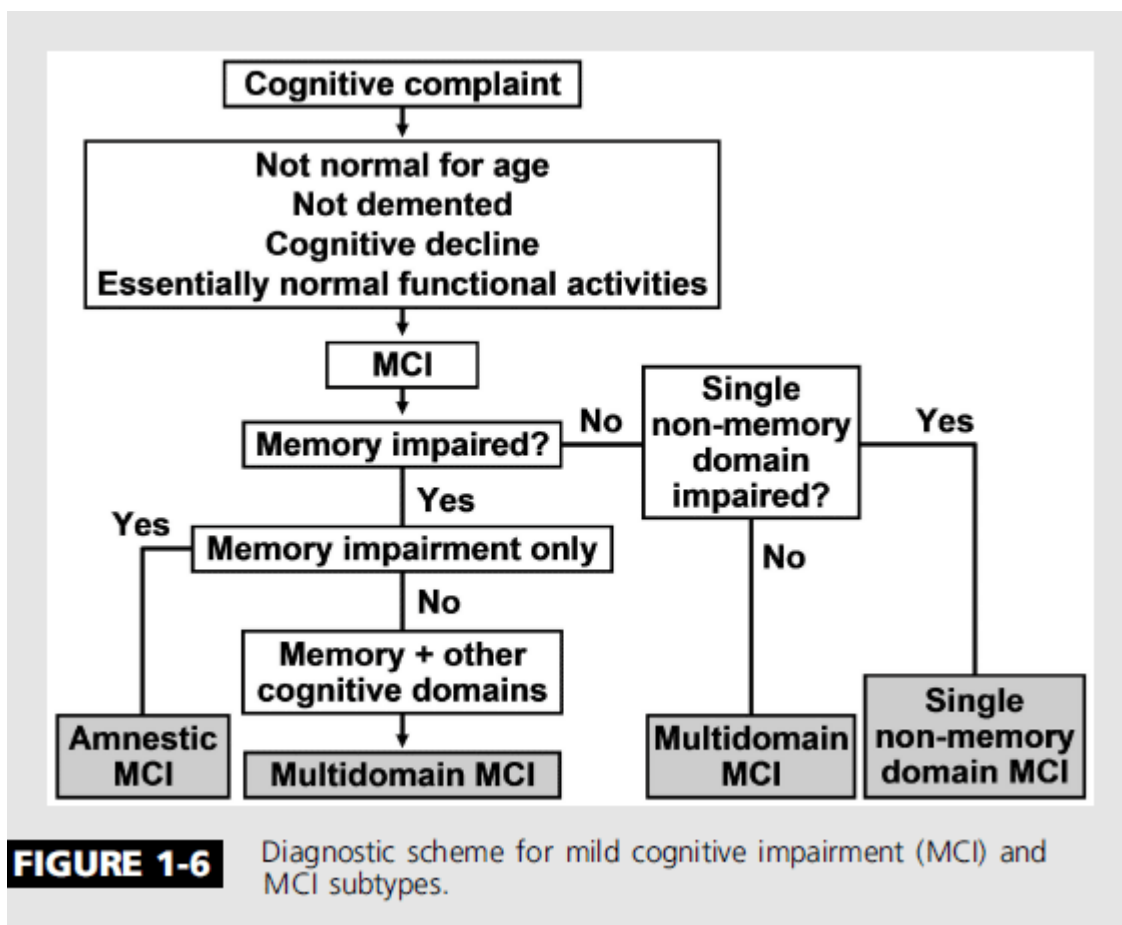
Clinical Classification		Etiology			
		Degenerative	Vascular	Metabolic	Trauma
MCI Amnesic					
MCI Multiple Domain					
MCI Single Non-memory Domain					

FIGURE 1-5

Clinical and etiological heterogeneity of mild cognitive impairment.

From Petersen, RC. Conceptual overview. In: Petersen RC, ed. Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease. New York: Oxford University Press, 2003:1–14. Copyright © 2003, Mayo Foundation for Medical Education and Research. Adapted by permission of Oxford University Press.

Το **Σχήμα 1-6** περιγράφει τη διαδικασία λήψης αποφάσεων από τον κλινικό. Για παράδειγμα, ένας ασθενής ή η οικογένειά του θα έχουν επίγνωση των νοητικών αλλαγών και θα τις αναφέρουν στο γιατρό. Κατά την εξέταση ο γιατρός πρέπει να αποφασίσει, με βάση το ιστορικό που θα λάβει από τον ασθενή και τους οικείους και τη νευροψυχολογική εκτίμηση, αν υπάρχουν σημεία νοητικής έκπτωσης. Έτσι ο γιατρός μπορεί να καθορίσει αν οι καθημερινές δραστηριότητες έχουν επηρεαστεί σε βαθμό που να μην είναι ανοϊκός. Σε αυτή τη φάση ο γιατρός θα έχει καταλήξει στο συμπέρασμα ότι οι νοητικές αλλαγές σε αυτό το άτομο είναι πιο έντονες σε σχέση με αυτές που θα αναμένονταν για την ηλικία του. Με αυτά τα δεδομένα, ο γιατρός υποψιάζεται ότι ο ασθενής έχει MCI. Στη συνέχεια θα πρέπει να καθορίσει τον υποτύπο και μπορεί με την κλινική εξέταση ή με τη νευροψυχολογική εκτίμηση να καθορίσει αν ο ασθενής έχει πραγματικά μνημονικά ελλείματα για την ηλικία του. Αν αυτό ισχύει και η μνήμη είναι η μόνη λειτουργία, στην οποία υπάρχει έκπτωση, τότε η πιθανή διάγνωση είναι αμνησιακό MCI. Αν, ωστόσο, υπάρχουν ελλείματα και σε άλλους τομείς, όπως ο λόγος, η προσοχή, οι επιτελικές ή οι οπτικοχωρικές λειτουργίες, τότε ο ασθενής μπορεί να έχει MCI με έκπτωση πολλών λειτουργιών. Σε εναλλακτική περίπτωση, αν ο ασθενής έχει MCI χωρίς σοβαρά μνημονικά ελλείματα, τότε ο κλινικός θα πρέπει να καθορίσει αν υπάρχει έλλειμα σε μια μη μνημονική λειτουργία, καταλήγοντας στη διάγνωση MCI με ελλείματα σε μια μη μνημονική λειτουργία ή σε περισσότερες, οδηγώντας τον στη διάγνωση ενός άλλου τύπου MCI με έκπτωση πολλαπλών λειτουργιών, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 1-6**.



Αποτέλεσμα

Η πορεία των ασθενών με MCI γίνεται πιο ξεκάθαρη ενώ πολλοί από αυτούς έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν AD. Με βάση τα κριτήρια του αμνησιακού MCI, που αναφέρονται παραπάνω, η "Mayo Alzheimer's Disease Center/Alzheimer's Disease Patient Registry" παρακολούθησε μια ομάδα αυτών των ατόμων για 3 - 6 χρόνια. Το ακριβές ποσοστό εξέλιξης παρουσιάζει διακυμάνσεις και είναι περίπου 10-15% ανά έτος. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα ποσοστά επίπτωσης εμφάνισης άνοιας για φυσιολογικούς ηλικιωμένους, τα οποία είναι 1-2% ανά έτος. Όπως φαίνεται στο **Σχήμα 1-7** περίπου το 80% των ασθενών με MCI θα μεταπέσουν σε άνοια μέσα σε 6 χρόνια. Συνεπώς, αυτή η ομάδα ασθενών βρίσκεται υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

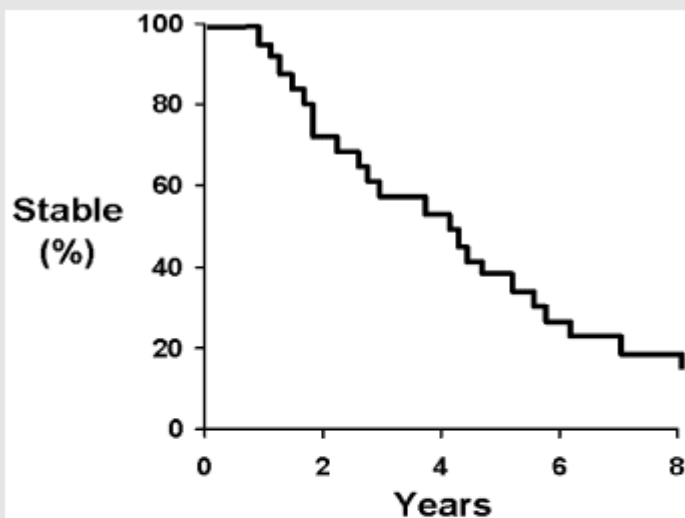


FIGURE 1-7 Survival curve of subjects with mild cognitive impairment after 8 years of follow-up.

Modified with permission from Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition from aging to Alzheimer's disease. In: Iqbal K, Sisodia SS, Winblad B, eds. Alzheimer's disease: advances in etiology, pathogenesis and therapeutics. West Sussex, England: John Wiley & Sons, 2001;141-151. Copyright © 2001, John Wiley & Sons Ltd.

Η πορεία αυτών των ασθενών στο Mini Mental State Examination, στο Dementia Rating Scale και στο Global Deterioration Scale φαίνεται στο **Σχήμα 1-8**. Ο ρυθμός εξέλιξης συγκρίνεται με φυσιολογικούς και με ασθενείς με πολύ ήπια AD. Σε γενικές γραμμές ο ρυθμός εξέλιξής τους είναι ενδιάμεσος.

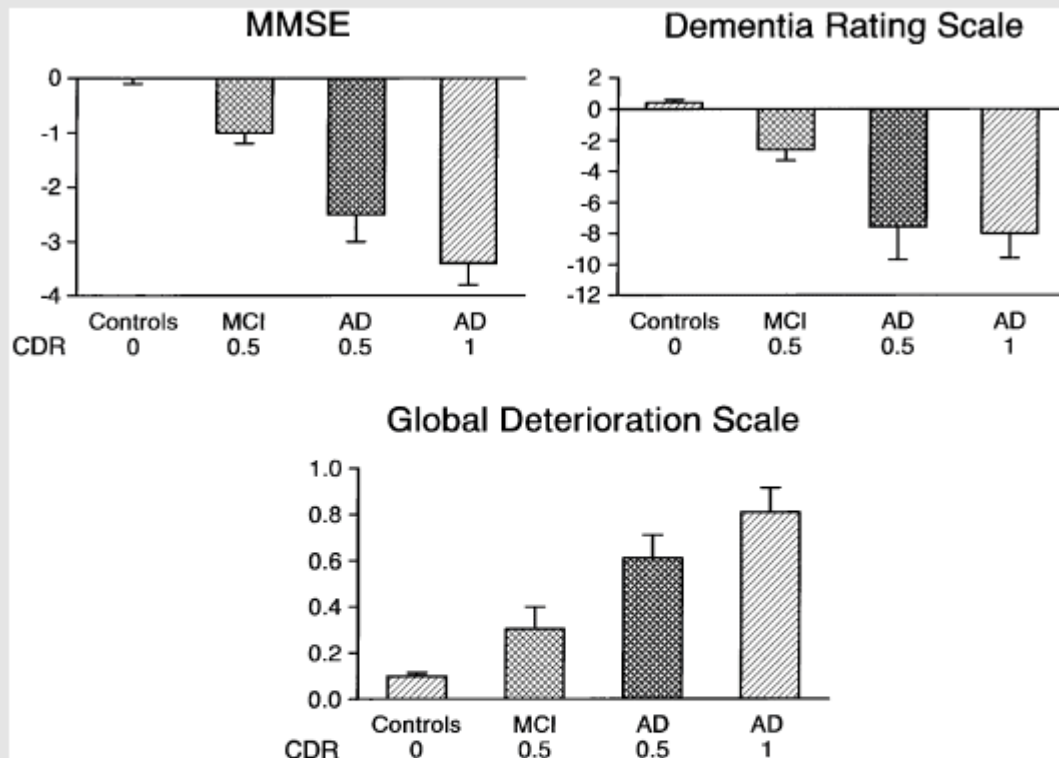


FIGURE 1-8

Annualized rates of change of control, mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer's disease (AD) subjects on the Mini-Mental State Examination (MMSE), Dementia Rating Scale, and Global Deterioration Scale.

CDR = Clinical Dementia Rating.

From Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308. Copyright © 1999, American Medical Association. All rights reserved.

Έχει τεθεί το ερώτημα σχετικά με το ποιοι υποτύποι είναι πιο πιθανό να εξελιχθούν γρηγορότερα. Τα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί από τη Mayo Alzheimer's Disease Center έδειξαν ότι τα άτομα που ήταν φορείς του αλληλίου απολιποπρωτεΐνης E4 ήταν πιο πιθανό να εξελιχθούν πιο γρήγορα σε σχέση με αυτούς που δεν ήταν. Τα δεδομένα υπέδειξαν επίσης ότι αυτοί που είχαν κακή επίδοση σε δοκιμασίες αξιολόγησης της σημασιολογικής μνήμης ήταν πιθανό να έχουν πιο γρήγορη έκπτωση. Πρέπει να αναφερθεί ωστόσο ότι ο συγκεκριμένος συγγραφέας δε συνιστά στους κλινικούς να χρησιμοποιούν την απολιποπρωτεΐνη E για να προβλέψουν ποιος μπορεί να εκπέσει πιο γρήγορα, διότι τα δεδομένα είναι πολύ λίγα μέχρι αυτή τη στιγμή. Ωστόσο χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση του θέματος.

Σε μια παρόμοια μελέτη, οι Tierney και συνεργάτες (1996) ανέφεραν ευρήματα από μια ομάδα 123 ασθενών με μνημονικά ελλείματα, οι οποίοι είχαν παραπεμφθεί από τον οικογενειακό γιατρό τους για τη μελέτη. Τα άτομα αυτά παρακολουθήθηκαν για 2 χρόνια. 29 άτομα εμφάνισαν AD ενώ 94 δεν

εμφάνισαν. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι μια δοκιμασία μνήμης καθυστερημένης ανάκλησης και ένας 'δείκτης νοητικού ελέγχου' προέβλεπαν ποιος θα εμφανίσει AD. Στην αρχική τους μελέτη η απολιποπρωτεΐνη E ήταν αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης μόνο σε συνδυασμό με δοκιμασίες μνήμης.

Οι Bowen και συνεργάτες (1997) παρακολούθησαν ασθενείς, οι οποίοι είχαν μόνο μνημονικά ελλείματα για 5 χρόνια και βρήκαν ότι 10 από τα 21 άτομα εμφάνισαν άνοια σε αυτό το χρονικό πλαίσιο. Ο μέσος όρος του χρόνου μέχρι την εμφάνιση άνοιας ήταν 3,8 έτη.

Οι Flicker και συνεργάτες (1997) χρησιμοποιώντας τη Global Deterioration Scale, εντόπισαν άτομα με βαθμολογία 3, τα οποία θεώρησαν ότι είχαν ήπια ελλείματα. Τριανταδύο άτομα παρακολουθήθηκαν για πάνω από 2 χρόνια και 23 από αυτά εμφάνισαν άνοια.

Πιο πρόσφατα, οι Daly και συνεργάτες (2000) εντόπισαν μια σειρά ατόμων, τα οποία συγκεντρώθηκαν, μέσα από διαφήμιση στα MME, με ήπια ελλείματα αλλά όχι άνοια. Οι συγγραφείς τροποποίησαν την Clinical Dementia Rating (CDR) ώστε να είναι πιο ευαίσθητη στο να εντοπίζει άτομα με πιο ήπια μνημονικά ελλείματα και CDR 0,5. Από τα 123 άτομα που αξιολογήθηκαν η μετάβαση σε AD ήταν 6% ανά έτος. Εικοσιτρία από αυτά τα άτομα εξελίχθηκαν μέσα σε 2 χρόνια. Αυτό το ποσοστό είναι κάπως χαμηλότερο σε σχέση με αυτό που συναντάται σε άλλες μελέτες και μπορεί να αντανakλά τη στρατηγική για τη συγκέντρωση των ατόμων και τη χρήση της CDR, ως μέσο αξιολόγησης και εξέλιξης.

Σε μια γαλλική μελέτη διερεύνησης της MCI, με κριτήρια που χρησιμοποιούνται για νοητική έκπτωση σε σχέση με την ηλικία, παρατηρήθηκε παρόμοια έκπτωση με τις παραπάνω μελέτες. Οι Ritchie και συνεργάτες (2001) παρακολούθησαν 833 άτομα για 4 περίπου χρόνια. Οι μελετητές εφάρμοσαν αναδρομικά νευροψυχολογικής βάσης κριτήρια για να διαγνώσουν MCI και σύγκριναν τα αποτελέσματα αυτών των ατόμων με μια άλλη ομάδα με νοητικά ελλείματα, συμβατά με την ηλικία τους. Με αυτή την τεχνική διαπίστωσαν ότι η MCI είναι μια ασαφής έννοια ενώ τα άτομα με νοητική έκπτωση, αντίστοιχη της ηλικίας τους, εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό μετάπτωσης. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν μια κατά γράμμα ερμηνεία των κριτηρίων για MCI, η οποία είχε νευροψυχολογική βάση, σε σχέση με τα κλινικά κριτήρια που έχουν χρησιμοποιηθεί σε άλλες μελέτες.

Οι Bennett και συνεργάτες (2002) αξιολόγησαν την MCI στο Religious Orders Study. Παρακολούθησαν μια ομάδα από 211 μοναχές και ιερείς με MCI με ελλείματα σε περισσότερες λειτουργίες. Τα άτομα παρακολουθήθηκαν για, κατά μέσο όρο, 4,5 χρόνια και εμφάνισαν AD 3,1 φορές πιο συχνά σε σχέση με υγιείς. Σε μια πληθυσμιακή μελέτη σε διάφορες περιοχές της νοτιοδυτικής Γαλλίας, μελετήθηκαν 1265 άτομα, τα οποία ήταν σε κίνδυνο να εμφανίσουν νοητικά ελλείματα λόγω ηλικίας. Βρήκαν ότι το MCI, όπως ορίζεται παραπάνω, ήταν καλός προβλεπτικός παράγοντας για AD αλλά το εννοιολογικό πλαίσιο ήταν ασταθές με την πάροδο του χρόνου. Βρήκαν ότι μέσα σε 2 - 3 χρόνια 40% του δείγματος

είχε επιστρέψει στο φυσιολογικό, μια παρατήρηση που δεν αναφέρεται σε άλλες μελέτες. Αυτό το ασταθές εύρημα μπορεί να σχετίζεται με το ότι χρησιμοποίησαν το Benton Visual Retention Test (Revised) ως το μόνο εργαλείο αξιολόγησης της μνήμης. Παρόλα αυτά η μελέτη ήταν καλά εκτελεσμένη και έδειξε επίσης ότι άτομα με μνημονικά ελλείματα είναι πιο πιθανό να μεταπέσουν σε AD.

Οι Dawe και συνεργάτες (1992) έκαναν μια ανασκόπηση σε σχέση με την MCI και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σημαντική ασυμφωνία στα ποσοστά εξέλιξης, τα οποία κυμαίνονται από 1% έως 25%. Όπως φάνηκε από τις προηγούμενες μελέτες αυτή η διακύμανση οφείλεται πιθανά στην έλλειψη σταθερών κριτηρίων, τη χρήση διαφορετικών νευροψυχολογικών εργαλείων και το μικρό αριθμό συμμετεχόντων σε κάποιες μελέτες.

Συνοψίζοντας, η διακύμανση, κατά πάσα πιθανότητα, οφείλεται στην έλλειψη εξειδικευμένων κριτηρίων για τον καθορισμό ατόμων με MCI. Όπως φαίνεται στο συνεχές στο **Σχήμα 1-2**, καθώς τα κριτήρια για MCI κινούνται προς τα δεξιά, προς την AD, το "ποσοστό μετάπτωσης" μάλλον αυξάνεται. Είναι επίσης πιθανό οι ασθενείς αυτοί να εμφανίζουν χαρακτηριστικά πολύ ήπιας AD και κατά συνέπεια αυτό που αξιολογείται είναι η εξέλιξη της ήπιας AD σε σοβαρότερη. Ωστόσο, καθώς τα κριτήρια μετακινούνται προς τα αριστερά, η ομάδα μπορεί να "μολύνεται" με φυσιολογικά άτομα, τα οποία εμφανίζουν μνημονικές αλλαγές λόγω ηλικίας και είναι λιγότερο πιθανό να επιδεινωθούν. Χρειάζεται να υιοθετηθούν πιο σταθερά κριτήρια για να μπορεί να γίνεται σύγκριση σε μελέτες σε διάφορους πληθυσμούς.

ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Τα τελευταία χρόνια η ποσοτική νευροαπεικόνιση έχει προσφέρει σημαντικά στοιχεία να έχει ένα ρόλο στην αξιολόγηση ασθενών με MCI. Σε διάφορες προοπτικές μελέτες σχετικά με τη γήρανση και την άνοια έχουν παρακολουθηθεί άτομα, που αρχικά ήταν φυσιολογικά και εξελίχθηκαν να έχουν AD, στην πορεία αρκετών χρόνων. Υπάρχουν αρκετές διαθέσιμες διασταυρούμενες απεικονιστικές μελέτες με κάποια τέτοια άτομα ενώ έχουν αποκτηθεί δεδομένα σε βάθος χρόνου. Οι Kaye και συνεργάτες (1997) έδειξαν πρόσφατα ότι ο όγκος των ιπποκάμπων στη μαγνητική τομογραφία μπορεί να είναι προβλεπτικός παράγοντας για την εμφάνιση άνοιας. Οι ερευνητές έδειξαν ότι οι όγκοι των ιπποκάμπων κατά την περίοδο της εμφάνισης ήταν μικρότεροι στα άτομα που είχαν άνοια σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν. Το ποσοστό αλλαγής σε αυτές τις δύο ομάδες ωστόσο δεν ήταν διαφορετικό.

Οι Jack και συνεργάτες (1997) ανέφεραν τους όγκους των ιπποκάμπων για φυσιολογικούς μεγαλύτερους ενήλικες και για μια ομάδα ασθενών με ήπια AD. Αυτές οι μελέτες, οι οποίες προέκυψαν από μεγάλο δείγμα μέσα από την κοινότητα, παρέχουν τα θεμέλια για την εκτίμηση των ασθενών με MCI. Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη οι Jack και συνεργάτες (1999) έδειξαν ότι οι όγκοι των ιπποκάμπων, στη μαγνητική τομογραφία ασθενών με MCI, είναι προβλεπτικοί δείκτες για τη μετάπτωση σε AD ακόμα και όταν στην πολυπαραγοντική

προβλεπτική εξίσωση έχει γίνει έλεγχος για ηλικία, χρήση οιστρογόνων, επίδοση στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, απολιποπρωτεΐνη E, ιστορικό ισχαιμικής καρδιακής νόσου και υπέρταση (**Εικόνα 1-9**).

Εικόνα 1-9

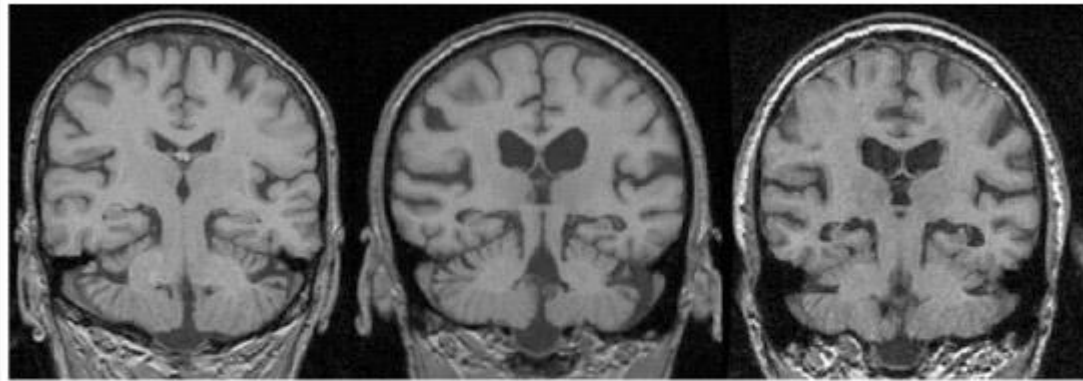


FIGURE 1-9 Coronal magnetic resonance imaging scans showing the hippocampus in normal (*left*), mild cognitive impairment (*middle*), and mild Alzheimer's disease (*right*) persons.

Στην πρόσφατη βιβλιογραφία για την απεικόνιση έχει δοθεί αυξημένη προσοχή στις μετρήσεις του ενδορρινικού φλοιού. Οι Bobinski και συνεργάτες (1999) μέτρησαν, με μαγνητική τομογραφία, τον ενδορρινικό φλοιό και θεώρησαν ότι αυτή η μέτρηση ήταν καλύτερη για πρώιμη μνημονική έκπτωση, σε σχέση με τον ιππόκαμπο. Οι Killiany και συνεργάτες (2000) απεικόνισαν επίσης τον ενδορρινικό φλοιό και βρήκαν ότι είχε καλύτερη διακριτική ικανότητα ως προς την έκβαση των ασθενών με μνημονικά ελλείματα. Οι Xu και συνεργάτες (2000) σύγκριναν μετρήσεις και του ενδορρινικού φλοιού και του ιπποκάμπειου σχηματισμού στο ίδιο πλαίσιο σε φυσιολογικούς, σε ασθενείς με MCI και σε ασθενείς με AD και βρήκαν ότι και οι δύο δομές είναι εξίσου χρήσιμες στο διαχωρισμό των ατόμων σε ομάδες. Ενώ είναι αρκετά πιθανό η ασθένεια να ξεκινά από τον ενδορρινικό φλοιό, υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες στην απεικόνιση αυτής της περιοχής με αξιοπιστία, οπότε οι μετρήσεις μπορεί να είναι λιγότερο ακριβείς. Από την άλλη πλευρά οι μετρήσεις του ιπποκάμπειου σχηματισμού είναι αρκετά αξιόπιστες και μπορούν να αναπαραχθούν λόγω καλύτερης οριοθέτησης των ανατομικών ορίων. Συνεπώς, η ικανότητα πιο ακριβούς μέτρησης του ιπποκάμπειου σχηματισμού σε σχέση με τον ενδορρινικό φλοιό κάνει τον πρώτο πιο προτιμώμενο ποσοτικό νευροαπεικονιστικό δείκτη στα πρώτα μεταβατικά στάδια.

Έχουν προταθεί ως χρήσιμες μελέτες λειτουργικής απεικόνισης, συμπεριλαμβανομένης της τομογραφίας εκπομπής φωτονίων ως χρήσιμες για αυτό το διαχωρισμό. Απαιτούνται ωστόσο μεγάλες ομάδες ατόμων για μελέτη σε βάθος χρόνου ώστε να μπορεί να υπάρξει αξιοπιστία.

Πιο πρόσφατα, η μαγνητική φασματοσκοπία αξιολογήθηκε ως πιθανό εργαλείο για την αξιολόγηση της MCI. Οι Kantarci και συνεργάτες (2000) αξιολόγησαν μια ομάδα ατόμων με MCI και τους συνέκριναν με φυσιολογικούς και ασθενείς με πολύ ήπια AD χρησιμοποιώντας αναλογίες μυσίνοοσιτόλη/κρεατίνη και N-ακετυλ-ασπαρτικό/κρεατίνη. Οι ερευνητές βρήκαν ότι η αναλογία μυσίνοοσιτόλη/κρεατίνη ήταν αυξημένη σε άτομα με MCI. Η αναλογία N-ακετυλ-ασπαρτικό/κρεατίνη δε μειώθηκε, ωστόσο μόνο μέχρι τα άτομα να φτάσουν στο στάδιο της AD. Αυτά τα δεδομένα επομένως υποδεικνύουν ότι η αναλογία μυσίνοοσιτόλη/κρεατίνη, η οποία μπορεί να είναι ένας δείκτης δραστηριότητας της γλοίας μπορεί να είναι πιο χρήσιμη στα πρώιμα στάδια της νόσου σε σχέση με την αναλογία N-ακετυλ-ασπαρτικό/κρεατίνη, η οποία μπορεί να ανακλά νευρωνική ακεραιότητα. Απαιτείται περαιτέρω εργασία σε αυτό το πεδίο.

Ο τομέας της ποσοτικής νευροαπεικόνισης είναι πιθανό να προσφέρει ένα επιπρόσθετο εργαλείο που να βοηθά τον κλινικό να αποφασίσει ποια άτομα πληρούν τα κριτήρια για MCI και επιπλέον ποια άτομα μπορεί να εξελιχθούν πιο γρήγορα. Καθώς υπάρχουν περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτόν τον τομέα αυτές οι βιολογικές παράμετροι μπορεί να έχουν αυξημένη χρησιμότητα.

ΝΕΥΡΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Το νευροπαθολογικό υπόστρωμα των ασθενών με MCI δεν είναι γνωστό. Δεδομένου ότι οι ασθενείς σε αυτό το επίπεδο βλάβης συνήθως δεν πεθαίνουν από τη νόσο, οι μελέτες νεκροψίας είναι σχετικά σπάνιες.

Σε μια σημαντική πρόσφατη αναφορά από τη “μελέτη μοναχών” διερευνήθηκε η σχέση ανάμεσα στην AD νευροϊνιδιακή παθολογία και τα ενδιάμεσα στάδια νοητικής έκπτωσης. Οι ερευνητές βρήκαν ισχυρή σχέση ανάμεσα στη νευροϊνιδιακή παθολογία και τη νοητική κατάσταση κατά μήκος του κλινικού φάσματος, αλλά σημείωσαν επίσης, αποκλείοντας άλλες μη AD παθολογίες, ότι μπορεί να μην είναι σε θέση να εξηγήσουν το πλήρες εύρος των ευρημάτων. Το 50%, περίπου, της ομάδας τους αποκλείστηκε γιατί είχαν μη AD παθολογία. Οι συγγραφείς σχολίασαν επίσης ότι το σύστημα κλινικής κατηγοριοποίησης, που χρησιμοποιήθηκε στη “μελέτη μοναχών” μπορεί να υποτιμά το βαθμό ελλειμάτων σε αυτά τα άτομα και πιθανόν να οδηγήσει σε δυσκολίες συσχέτισης της κλινικής εικόνας με τα νευροπαθολογικά ευρήματα. Παρόλα αυτά ήταν μια καλά σχεδιασμένη μελέτη η οποία προσέφερε πληροφορίες σχετικά με το ρόλο της νευροϊνιδιακής παθολογίας στο κλινικό φάσμα. Είναι πιθανό ότι σε αυτή τη μελέτη περιγράφηκε μια κλινική ομάδα ατόμων με ελάχιστα πιο σοβαρά ελλείματα σε σχέση με τα αμνησιακά άτομα που περιγράφονται εδώ.

Σε μια μελέτη όπου αξιολογήθηκε η δραστηριότητα της ακετυλοτρανσφεράσης χολίνης στον ιππόκαμπο και στο μετωπιαίο λοβό ατόμων από το “Religious Order

Study”, με τη χρήση ενός συστήματος ταξινόμησης MCI, το οποίο δίνει τη δυνατότητα να υπάρχουν ελλείματα σε πολλούς τομείς, βρέθηκε ότι το 44% του δείγματος είχαν μικρή πιθανότητα να έχουν AD παθολογία ενώ ένα άλλο 44% είχε μέτρια πιθανότητα για AD παθολογία σύμφωνα με τα κριτήρια του National Institute of Aging – Reagan Institute. Αυτή η μελέτη αντιροσωπεί τη μόνη άλλη αναφορά στη βιβλιογραφία που περιγράφει προοπτική μελέτη MCI ασθενών. Η διάγνωση MCI, ωστόσο, στη μελέτη του “Religious Order Study” χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια από τα σύγχρονα για την αμνησιακή ήπια νοητική έκπτωση και περιείχαν ελλείματα σε πολλαπλούς νοητικούς τομείς, με αποτέλεσμα να περιλαμβάνονται άτομα με λίγο πιο σοβαρά ελλείματα από αυτά που αναφέρονται στην παρούσα συζήτηση.

Μια μελέτη του Washington University, που περιέγραφε τα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά ατόμων με πολύ ήπια AD (CDR 0,5) έδειξε ότι το 85% αυτών είχαν τα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά της AD. Αυτή η ερευνητική ομάδα δε χρησιμοποιεί την κατηγοριοποίηση MCI και εστιάζει σε άτομα με πολύ ήπια κλινική AD. Με αυτό τον τρόπο έδειξαν ότι τα περισσότερα άτομα, όταν έγινε νεκροψία, στην πλειοψηφία τους είχαν νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά AD.

Τέλος, σε μια μελέτη του Mayo Clinic με 14 συμμετέχοντες, οι οποίοι απεβίωσαν αφού είχε τεθεί διάγνωση αμνησιακής ήπιας νοητικής έκπτωσης, φάνηκε ότι όλοι οι συμμετέχοντες είχαν καποιου τύπου παθολογία στον έσω κροταφικό λοβό, η οποία ευθυνόταν για τα προβλήματα μνήμης. Οι περισσότεροι δεν είχαν τα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά της AD τη στιγμή του θανάτου τους αλλά πολλοί είχαν χαρακτηριστικά που υπεδείκνυαν τη μετάβαση από τη φυσιολογική γήρανση στην AD. Επιπλέον, υπήρχε κάποια ετερογένεια στην παθολογία, όπως αργυροφιλικές πλάκες, σκλήρυνση των ιπποκάμπων και αγγειακή νόσος.

Επομένως, με βάση τις λίγες νευροπαθολογικές μελέτες που έχουν γίνει, φαίνεται ότι η ήπια νοητική έκπτωση δεν είναι παθολογικά πλήρως ανεπτυγμένη AD σε αυτό το στάδιο. Οι ασθενείς έχουν αναπτύξει παθολογία στους έσω κροταφικούς λοβούς χωρίς να έχουν εμφανίσει πλήρως τα χαρακτηριστικά της AD. Έτσι, αυτό είναι ένα σημαντικό στάδιο για να γίνει κάποια πιθανή παρέμβαση.

ΑΝΕΠΙΛΥΤΑ ΘΕΜΑΤΑ

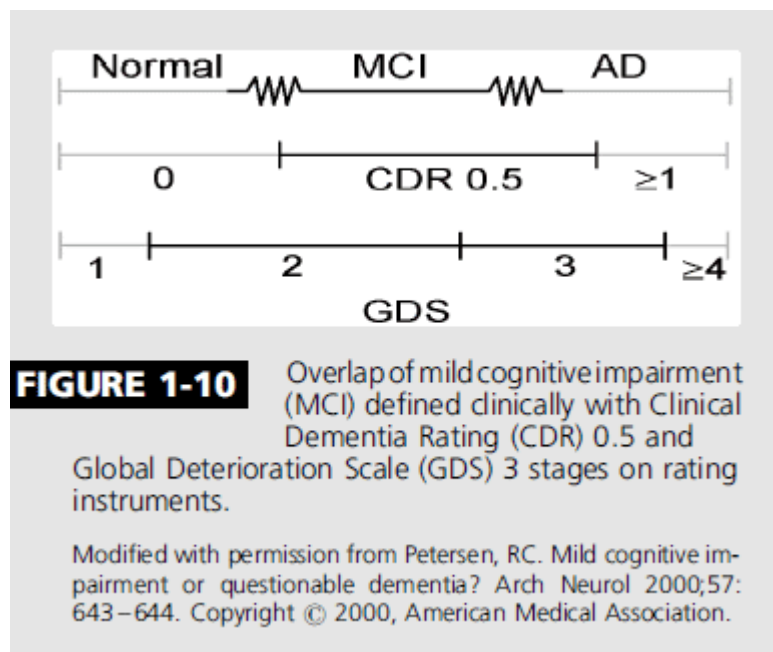
Κλινικοί – Επιδημιολογικοί Πληθυσμοί

Η προσέγγιση για να δοθεί ορισμός της ήπιας νοητικής έκπτωσης για ερευνητικούς σκοπούς μπορεί να είναι πολύ διαφορετική από αυτή για κλινικούς. Σε γενικές γραμμές, στα κλινικά πλαίσια, οι ερευνητές μπορούν να κάνουν πιο εκτενείς αξιολογήσεις των συμμετεχόντων και των πληροφοριοδοτών τους και μπορούν να χρησιμοποιήσουν πιο εκτεταμένες νευροψυχολογικές συστοιχίες. Κάποιες από τις λεπτές αποχρώσεις των κλινικών υποτύπων, που αναφέρθηκαν παραπάνω, είναι δύσκολο να ανιχνευθούν, όταν γίνονται μελέτες πληθυσμού. Παρόμοια, θέματα που αφορούν την αιτιολογία της ήπιας νοητικής έκπτωσης, μπορεί να αποτελέσουν πρόκληση σε ένα πλαίσιο βασισμένο στον πληθυσμό.

Συνήθως, λόγω ανάγκης, υπάρχει εξάρτηση από τα όρια των νευροψυχολογικών δοκιμασιών και αλγοριθμικές προσεγγίσεις για τον ορισμό της ήπιας νοητικής έκπτωσης, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μικρότερη αξιοπιστία και σταθερότητα στις διαγνώσεις σε βάθος χρόνου. Σε γενικές γραμμές, η κλινική προσέγγιση δίνει πιο σταθερές διαγνώσεις και μεγαλύτερη σταθερότητα σε μακροπρόθεσμες επαναξιολογήσεις. Ωστόσο, οι πρακτικές απαιτήσεις μιας επιδημιολογικής έρευνας προϋποθέτουν αυτή την προσέγγιση στο θέμα. Καμία προσέγγιση δεν είναι αναγκαία καλύτερη από την άλλη. Αντίθετα έχουν σχεδιαστεί για διαφορετικούς σκοπούς. Για αυτό οι μελέτες στη βιβλιογραφία πρέπει να ερμηνεύονται στο κατάλληλο πλαίσιο.

Κλίμακες Αξιολόγησης

Τα κριτήρια που περιγράφονται στον **Πίνακα 1** συνιστούν τις πιο κοντά αποδεκτές κατευθυντήριες γραμμές για την ήπια νοητική έκπτωση, αλλά υπάρχει σκέψη για αναθεώρησή τους. Περιστασιακά κάποια σημεία κλιμάκων αξιολόγησης υποκαθίστονται ως κλινικός ορισμός της ήπιας νοητικής έκπτωσης. Για παράδειγμα, μια από τις πιο δημοφιλείς κλίμακες στον τομέα της γήρανσης και της έρευνας είναι η CDR, η οποία κυμαίνεται από 0 (φυσιολογικό), 0,5 (αμφισβητήσιμη άνοια) έως CDR 1, 2 και 3, τα οποία συνιστούν ήπια, μέτρια και σοβαρή άνοια αντίστοιχα. Ως επί το πλείστον, τα άτομα με ήπια νοητική έκπτωση έχουν CDR 0,5. Ωστόσο η CDR είναι κλίμακα που αξιολογεί τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και όχι διαγνωστική. Για αυτό τα άτομα με CDR 0,5 μπορεί να έχουν λάβει τη διάγνωση MCI ή AD, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 1-10**. Η διάγνωση MCI και η βαθμολόγηση 0,5 στη CDR δεν είναι απαραίτητα συνώνυμα.



Παρόμοια, η Global Deterioration Scale χρησιμοποιείται επίσης στη βιβλιογραφία για τη βαθμολόγηση της σοβαρότητας της άνοιας. Σε αυτή την κλίμακα οι βαθμολογίες 1 ή 2 αντιπροσωπεύουν διακυμάνσεις του φυσιολογικού ενώ τα

στάδια 3 έως 7 αντιπροσωπεύουν αυξανόμενο βαθμό σοβαρότητας νοητικής έκπτωσης. Η βαθμολογία 3 στη Global Deterioration Scale μπορεί να αντιπροσωπεύει MCI ή AD όπως το 0,5 στη CDR. Ο αναγνώστης επομένως πρέπει να είναι προσεκτικός στο πώς χρησιμοποιούνται οι κλίμακες αξιολόγησης.

Πληθυσμοί αναφοράς

Όταν οι κλινικοί πρέπει να διαχωρίσουν αν οι γνωστικές διαφορές οφείλονται στη φυσιολογική γήρανση ή σε MCI πρέπει να είναι προσεκτικοί στον πληθυσμό αναφοράς ως φυσιολογικό. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, όταν χρησιμοποιούνται κριτήρια μνημονικών ελλειμμάτων που σχετίζονται με την ηλικία, οι πιο ηλικιωμένοι συγκρίθηκαν με φυσιολογικούς νεότερους ενήλικες. Περαιτέρω έρευνα έδειξε ότι, ανάλογα με το ποια δοκιμασία μνήμης χρησιμοποιήθηκε, μέχρι το 90% των πιο ηλικιωμένων μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως "μη φυσιολογικοί", όταν χρησιμοποιούνται νεότεροι ως σημείο αναφοράς. Μια άλλη οπτική είναι να αξιολογηθούν οι αλλαγές στην επίδοση. Παρότι αυτό φαίνεται λογικό δεν υπάρχουν μακρόχρονα δεδομένα των νοητικών λειτουργιών για να γίνει σύγκριση. Επιπλέον δεν είναι βέβαιο ποιος βαθμός αλλαγής συνιστά σημαντική έκπτωση στην επίδοση. Τέλος, μπορούν να χρησιμοποιηθούν νόρμες με βάση την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο του πληθυσμού για να γίνει σύγκριση με την τωρινή επίδοση. Αυτό είναι κάτι που γίνεται τώρα αλλά έχει κάποιες ελλείψεις. Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οποιοσδήποτε πκτητισμός στάθμισης είναι "μολυσμένος" με αρχόμενα περιστατικά άνοιας χαμηλώνοντας έτσι το φυσιολογικό επίπεδο επίδοσης. Επειδή όλες αυτές οι προσεγγίσεις έχουν ελλείματα ο αναγνώστης πρέπει να γνωρίζει τι αναφέρεται ως φυσιολογικό σε κάθε μελέτη.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έκρηξη στις κλινικές μελέτες στην ήπια νοητική έκπτωση. Δεδομένου ότι σημαντικό μέρος της έρευνας σχετικά με τη γήρανση και την άνοια εστιάζει στην πρόληψη της νόσου πριν εμφανιστούν σημαντικές νευρωνικές βλάβες, πολλές μεγάλες φαρμακευτικές εταιρίες εκπονούν κλινικές μελέτες σε άτομα με MCI. Καμία από αυτές τις μελέτες δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμα, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 2**. Δοκιμάζονται όλοι οι αναστολείς της χολιναστεράσης, που χρησιμοποιούνται στην AD, καθώς και αντιοξειδωτικά, αντιφλεγμονώδη, νοοτροπικά και τροποποιητές των συνάψεων του γλουταμινικού οξέος. Αυτές οι δοκιμές είναι πιθανό να παράσχουν σημαντικές πληροφορίες για θεραπευτικές επιλογές στον κλινικό με ασθενείς με ήπια νοητική έκπτωση.

Πίνακας 2

Κλινικές Δοκιμές στην Ήπια Νοητική Έκπτωση				
Εταιρεία	Διάρκεια	Μέγεθος Δειγματος	Καταληκτικό Σημείο	Παράγοντες
ADCS	3 έτη	769	AD	Βιταμίνη E, δονεπεζίλη
Merck	2-3 έτη	1200	AD	Rofecoxib

Novartis	3-4 έτη	1018	AD	Ριβαστιγμίνη
Janssen	2 έτη	780	Συμπτώματα	Γκαλανταμίνη
Pfizer	24 εβδομάδες	269	Συμπτώματα	Δονεπεζίλη
UCB	1 έτος	200	Συμπτώματα	Πιρακετάμη
Cortex	4 εβδομάδες	160	Συμπτώματα	Αμπακίνη

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ (AAN)

Το 2001 δημοσιεύθηκαν τρία 'practice parameter' άρθρα της AAN στο *Neurology* σε σχέση με την άνοια. Ένα από αυτά τα άρθρα αναφερόταν στη διαχείριση της άνοιας και ένα άλλο εκσυγχρόνισε τη διάγνωση της άνοιας. Το τρίτο ασχολήθηκε με την ανίχνευση της άνοιας. Σε αυτό το άρθρο έγινε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την ήπια νοητική έκπτωση και έγινε η σύσταση ότι, παρότι η έκβαση αυτών των ασθενών είναι αβέβαιη, η έννοια της ήπιας νοητικής έκπτωσης αξίζει την προσοχή των κλινικών. Τα άτομα αυτά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν AD στο προσεχές μέλλον και για αυτό αξίζουν την προσοχή των κλινικών. Επιπλέον, οι κλινικές δοκιμές για την αντιμετώπιση της MCI χρειάζεται να καταγραφούν.

Τέλος, μια διεθνής ομάδα ερευνητών, που ανασκόπησε τη βιβλιογραφία σχετικά με το MCI, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι είναι μια πολύ σημαντική ομάδα ατόμων που αξίζουν επιπλέον μελέτη. Το θέμα είναι ετερογενές και αξίζει περισσότερη έρευνα για να ξεκαθαριστούν τα όριά του.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ήπια νοητική έκπτωση λαμβάνει αυξημένη προσοχή στη βιβλιογραφία. Αυτά τα άτομα με ενδιάμεσο βαθμό νοητικών ελλειμμάτων είναι οικεία στους περισσότερους κλινικούς. Τα άτομα αυτά αποτελούν πρόκληση για το γιατρό στο βαθμό που η ακριβής διάγνωση, η εξέλιξη και η θεραπεία είναι αβέβαιες. Παρόλα αυτά καθώς οι κλινικοί εξοικειώνονται με τα διαγνωστικά κριτήρια θα υπάρξουν περισσότερα διαθέσιμα αποτελέσματα.

Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι τα κριτήρια που προτάθηκαν στον **Πίνακα 1** απαιτούν την κρίση του κλινικού. Τα νευροψυχολογικά εργαλεία μόνα τους δεν μπορούν να οδηγήσουν σε διάγνωση. Αντίθετα ο κλινικός θα πρέπει να χρησιμοποιήσει αυτά τα κριτήρια με τρόπο παρόμοιο με αυτό που θέτει μια διάγνωση AD με βάση το DSM-IV ή με τα κριτήρια του National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association. Η πρόκληση είναι να διαχωρίσει αυτά τα άτομα από εκείνα που έχουν νοητικές αλλαγές λόγω άλλων ιατρικών προβλημάτων ή φυσιολογικής γήρανσης. Τα άτομα με MCI δεν πληρούν τα κριτήρια για άνοια και συνεπώς είναι λάθος να χαρακτηρίζονται έτσι. Παρόλα αυτά, το γεγονός ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο να γίνουν ανοϊκοί στα επόμενα λίγα χρόνια, πρέπει να συζητηθεί μαζί τους και αν υπάρξουν διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Αυτός ο ερευνητικός χώρος είναι ταχέως εξελισσόμενος και αναμένονται πιο καθοριστικά διαγνωστικά κριτήρια και θεραπευτικές συστάσεις.