

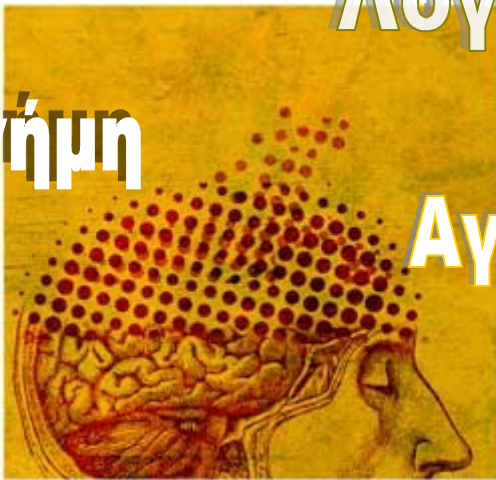


ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα : «Άνοια: τύπου Alzheimer.
Συμπτωματολογία και θεραπευτική αντιμετώπιση»

Λογοκλονία

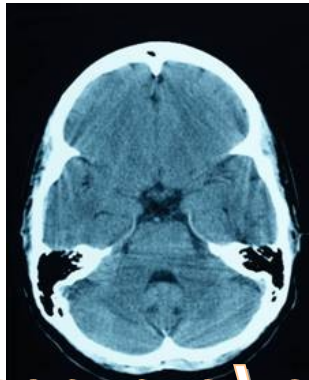
Μνήμη



Αγνωσία



Απραξία



Αποπροσανατολισμός

ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΕΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ :

ΚΑΣΑΠΟΓΛΟΥ ΚΥΡΙΑΚΗ
ΡΟΥΣΚΑ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Δρ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΖΗΣΗΣ

Χωρίς τη μνήμη δεν υπάρχει
ούτε παρελθόν
ούτε παρόν
ούτε μέλλον.

*«Παρακαλώ, μην παίζετε μαζί μου. Είμ' ένας παλαβούλης,
τσακισμένος γέρος, πάνω από τα ογδόντα, ούτ' ώρα πιο πολύ ή πιο
λίγο και, να σας πω και την αλήθεια, φοβάμαι πως δεν είμαι στα
σωστά μου.*

*Θαρρώ σε γνώριζα· και αυτόν τον γνώριζα· πάλι δεν είμαι βέβαιος,
γιατί καθόλου δεν το γνωρίζω αυτό το μέρος· κι όσος νους μου μένει,
δεν θυμάμαι αυτή τη φορεσιά· δεν ξέρω ακόμα ούτε που πέρασα τη
νύχτα.*

*Να μη γελάσετε μαζί μου· όσο είμ' άνθρωπος, θαρρώ η γυναίκα αυτή
είναι η κόρη μου η Κορδέλια.»*

Βασιλιάς Λήρ
(Ουίλλιαμ Σαίξπηρ)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος

- 1. Εισαγωγή**
- 2. Η μνήμη**
 - 2.1 Η ταξινόμηση της μνήμης στη νευρολογία**
- 3. Οργανικά ψυχosύνδρομα : Άνοια**
 - 3.1 Κλινικά χαρακτηριστικά**
- 4. Μορφές – Είδη ανοιών**
 - 4.1 Διαγνωστικά κριτήρια ανοιών**
- 5. Άνοια τύπου Alzheimer**
 - 5.1 Νευροπαθολογικά στοιχεία**
- 6. Αιτιολογία της νόσου**
- 7. Κλινική εικόνα – Συμπτωματολογία**
 - 7.1 Αποδιοργάνωση σε ψυχολογικό επίπεδο**
 - 7.2 Αποδιοργάνωση σε νευροψυχολογικό επίπεδο**
 - 7.3 Αποδιοργάνωση σε νευρολογικό επίπεδο**
 - 7.3α Η όραση στη νόσο Alzheimer**
 - 7.3β Η αρτηριακή πίεση στη νόσο Alzheimer**
 - 7.3γ Η αρτηριακή πίεση και έκπτωση των νοητικών λειτουργιών**
 - 7.3δ Η αρτηριακή υπέρταση στη νόσο Alzheimer**
 - 7.3ε Η αρτηριακή υπόταση στη νόσο Alzheimer**
 - 7.4 Ταυτόχρονη και ομοιογενής αποδιοργάνωση των ψυχολογικών, νευροψυχολογικών και νευρολογικών λειτουργιών στη νόσο**
- 8. Κλινικές μορφές της νόσου Alzheimer (Συμπεράσματα)**
- 9. Διαταραχές κινητικότητας στην νόσο Alzheimer**
 - 9.1 Συχνότητα εμφάνισης παρκινσονισμού σε ασθενείς με νόσο Alzheimer**
 - 9.2 Κλινικά χαρακτηριστικά του παρκινσονισμού στη νόσο Alzheimer**
 - 9.3 Άλλες διαταραχές της κινητικότητας στη νόσο Alzheimer**
- 10. Εργαστηριακή διερεύνηση στη νόσο Alzheimer**

11. **Διερεύνηση της νόσου**
12. **Η κατάθλιψη στην άνοια**
13. **Η ψευδοάνοια**
14. **Νοσηλευτικές παρεμβάσεις**
15. **Εισαγωγικά Θεραπευτικής Αντιμετώπισης**
 - 15.1 **Η χολινεργική υπόθεση**
 - 15.2 **Η χολινεργική υπόθεση στη θεραπευτική και νευροπροστατευτική προσέγγιση της νόσου του Alzheimer**
 - 15.3 **Θεραπευτικοί στόχοι**
16. **Ενίσχυση των γνωστικών ελλειμμάτων**
 - 16.1 **Αναστολείς της χολινεστεράσης ή αντιχολινεστερασικά φάρμακα**
 - 16.2 **Κατηγορίες αντιχολινεστερασικών φαρμάκων**
 - 16.3 **Άλλα αντιχολινεστερασικά φάρμακα**
 - 16.4 **Θεωρία του ασβεστίου: Νοοτρόπα και άλλα φάρμακα**
 - 16.5 **Νευροπροστασία και νευροπροφύλαξη**
 - 16.6 **Αντιοξειδωτικά-νευροπροστατευτικά φάρμακα**
 - 16.7 **Οιστρογόνα**
 - 16.8 **Αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου και συννοσηρότητας**
17. **Θεραπεία των συνυπάρχουσων ψυχιατρικών ή νευρολογικών διαταραχών**
 - 17.1 **Διαταραχές συμπεριφοράς και ψυχωσικές διαταραχές**
 - 17.2 **Κατάθλιψη**
 - 17.3 **Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψη της σεροτονίνης (SSRIS)**
 - 17.4 **Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης**
 - 17.5 **Άλλες ψυχιατρικές διαταραχές**
 - 17.6 **Νευρολογικές διαταραχές**
18. **Γενικές οδηγίες για την χρήση φαρμακευτικής αγωγής**
19. **Μη φαρμακευτικές θεραπείες των Ανοιών**
 - 19.1 **Ατομική ψυχοθεραπεία**
 - 19.2 **Γνωστική θεραπεία**
 - 19.3 **Θεραπεία συμπεριφοράς**
 - 19.4 **Ομαδική ψυχοθεραπεία**
 - 19.5 **Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις**

- 19.6 **Εκπαίδευση φροντιστών**
- 19.7 **Οικογενειακή θεραπεία και συμβουλευτική**
- 20. **Η μακροχρόνια φροντίδα των ασθενών με άνοια**
 - 20.1 **Τρόποι μακροχρόνιας φροντίδας**
 - 20.2 **Σχεδιασμός της μακροχρόνιας φροντίδας**
 - 20.3 **Αντιμετώπιση της άνοιας στις δομές μακροχρόνιας φροντίδας**
 - 20.4 **Σύνοψη γενικής στρατηγικής στην μη φαρμακευτική θεραπείας της άνοιας**

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με την ραγδαία βελτίωση του βιοτικού επιπέδου του ανθρώπου τις τελευταίες δεκαετίες, και την επακόλουθη αύξηση του προσδόκιμου ζωής, ασθένειες σπάνιες παλαιότερα, που μόλις στα τέλη του περασμένου αιώνα μελετήθηκαν, άρχισαν να κάνουν την εμφάνιση τους, να επηρεάζουν δυνητικά την ζωή όλων μας και να αποτελούν πεδίο έντονου προβληματισμού τόσο για τους επιστήμονες όσο και για τα συστήματα υγείας και περίθαλψης των κοινωνιών μας.

Η νόσος του Alzheimer, αποτελεί πια μια πραγματικότητα που επηρεάζει ολοένα και περισσότερους ανθρώπους, μεγάλης αλλά και νεότερης πλέον ηλικίας. Είναι πλέον ξεκάθαρη σε όλους η διαφορά των συμπτωμάτων της νόσου του Alzheimer από τα σημάδια του γήρατος, όπως είναι ξεκάθαρη και η ανάγκη για αποτελεσματικότερη ανάλυση των αιτίων, έγκαιρη πρόληψη και αποτελεσματική αντιμετώπιση των προβλημάτων που η νόσος προκαλεί, για λόγους που όλοι τους κρίνονται άκρως σημαντικοί.

Η ποιότητα ζωής στην τρίτη (και όχι μόνο) ηλικία είναι κάτι που όλοι μας επιζητούμε και απαιτούμε για τον εαυτό μας και τους αγαπημένους μας. Ωστόσο η ποιότητα αυτή ζωής, όταν η νόσος του Alzheimer έχει κάνει την εμφάνιση της, απαιτεί για την παροχή της σε ικανοποιητικό βαθμό, επίπονες και ψυχοφθόρες προσπάθειες σε ατομικό επίπεδο, καθώς και δέσμευση πόρων, είτε αυτοί είναι οικονομικοί είτε η αποκλειστική ενασχόληση επιστημονικού προσωπικού. Οι πόροι αυτοί επιβαρύνουν υπέρμετρα κάθε σύστημα υγείας που πρέπει να αντιμετωπίσει και όλους τους υπόλοιπους παράγοντες που απειλούν την υγεία του γενικού πληθυσμού.

Με βάση όλα τα παραπάνω, γίνεται εύκολα κατανοητός στον καθένα, ο αγώνας που δίδεται από την επιστήμη, ώστε η νόσος του Alzheimer να πάψει να αποτελεί τον τρομακτικό αυτό εκφυλισμό της ανθρώπινης ύπαρξης.

Παρακάτω θα γίνει μια προσπάθεια να αποτυπωθούν και να αναφερθούν περιεκτικά κάποια βασικά στοιχεία που αφορούν την ασθένεια,

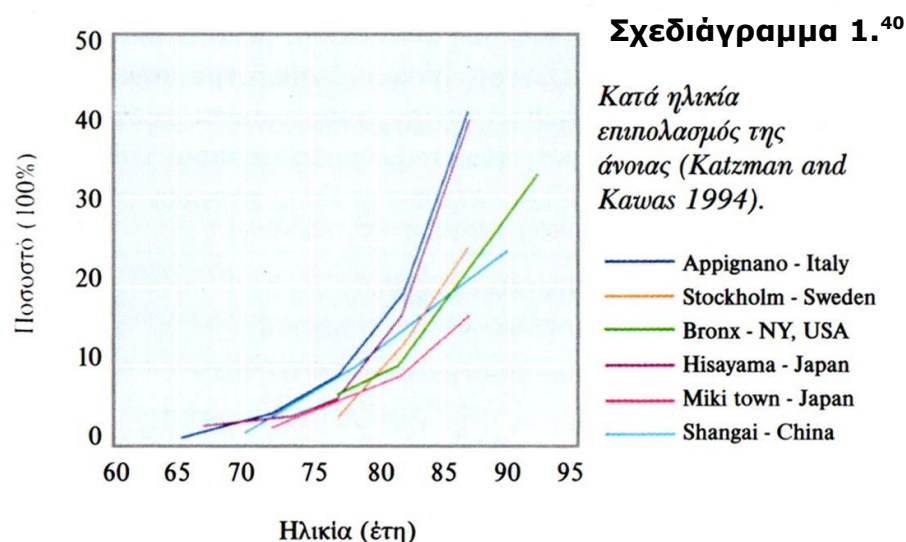
καθώς και τα βήματα που ακολουθούνται σήμερα όσον αφορά την αντιμετώπισή της.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περισσότερες από εκατό (100) άνοιες, που οφείλονται σε διαφορετικά αίτια. Η γνωστότερη ονομαστικά και συχνότερη κατά αναλογία πληθυσμού, είναι η άνοια τύπου Alzheimer¹. Από τα 70 και πλέον αίτια που μπορούν να προκαλέσουν άνοια, η νόσος Alzheimer είναι υπεύθυνη για το 60% των ανοϊκών συνδρόμων².

Ο επιπολασμός της νόσου Alzheimer διπλασιάζεται ανά πενταετία μετά την ηλικία των 65 ετών. Στα βιομηχανικά κράτη κυμαίνεται στα ακόλουθα επίπεδα: 4% του πληθυσμού ηλικίας >75, 16% >85 και 32% >90 ετών³. Υπολογίζεται ότι 3,5 εκατομμύρια άνθρωποι στην Ευρώπη και 15 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο πάσχουν από τη νόσο Alzheimer. Στη χώρα μας ο επιπολασμός της νόσου είναι 6% στον πληθυσμό άνω των 70 ετών⁴.

Η νόσος Alzheimer είναι μια πολυπαραγοντική νόσος που οφείλεται σε γενετικούς, περιβαλλοντικούς και μεταβολικούς παράγοντες. Ανήκει στις εκφυλιστικές νόσους, κατά τις οποίες αργά και προοδευτικά καταστρέφονται εγκεφαλικά κύτταρα. Πήρε το όνομά της από τον Α. Alzheimer, έναν Γερμανό νευρολόγο, ο οποίος το 1907 πρώτος περιέγραψε τα συμπτώματα και νευροπαθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου, όπως είναι οι πλάκες και οι νευροϊνιδιακές εκφυλίσεις στον εγκέφαλο.



Αρχικά, τα συμπτώματα όπως η διαταραχή στη μνήμη και η απώλεια των νοητικών λειτουργιών, μπορεί να είναι τόσο ήπια ώστε να περνούν απαρατήρητα, τόσο από το ίδιο το άτομο όσο και από την οικογένεια και τους φίλους του. Ωστόσο, καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα συμπτώματα γίνονται ολοένα και πιο εμφανή και αρχίζουν να εμπλέκονται με την καθημερινή εργασία και τις κοινωνικές δραστηριότητες. Με την πάροδο του χρόνου, το άτομο εξαρτάται ολοκληρωτικά από τα γύρω του άτομα για την κάλυψη και των πιο μικρών ατομικών αναγκών.

Αποτελεί ανίατη νόσο, η οποία προκαλεί μια γενική αποδιοργάνωση στην υγεία. Ωστόσο, η πιο συχνή αιτία θανάτου είναι η πνευμονία, γιατί, καθώς η νόσος εξελίσσεται, το ανοσολογικό σύστημα αποδυναμώνεται, ενώ παρουσιάζεται απώλεια βάρους, που αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων του ανωτέρου και του κατωτέρου αναπνευστικού.

Στο παρελθόν, χρησιμοποιούσαν τον όρο «νόσος Alzheimer» όταν αναφέρονταν σε μία μορφή προγεροντικής άνοιας, αντιδιαστέλλοντάς τη από τη γεροντική άνοια. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η νόσος προσβάλλει άτομα, τόσο άνω όσο και κάτω των 65 ετών. Κατά συνέπεια, η νόσος συχνά αναφέρεται ως προγεροντική ή γεροντική άνοια του τύπου Alzheimer, ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς⁵.

Η ΜΝΗΜΗ

«Έστι γαρ ὡσπερ σώματος και διανοίας γήρας»

Κατά βάση η νόσος Alzheimer έχει να κάνει με πολλαπλές διαταραχές σε γνωστικό επίπεδο και κατά συνέπεια με τη δυσλειτουργία του ατόμου, να καλύψει τις ατομικές καθημερινές του ανάγκες. Η λειτουργία της μνήμης είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και ευρύτερη. Έχει μεγάλη σχέση με τη διαδικασία της μάθησης. Μάθηση είναι η εγγραφή της μνήμης και μνήμη η διατήρηση της μάθησης. Η μνήμη αποτελεί τον πυρήνα της προσωπικής ιστορίας του ανθρώπου. Χωρίς μνήμη ο άνθρωπος δεν έχει ταυτότητα και αιτία ύπαρξης στη ζωή⁶.

Η ταξινόμηση της μνήμης στη νευροψυχολογία

Η μνήμη μπορεί να διακριθεί σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες:

1. Η «**δηλωτική**» ή «**διακηρυκτική**» (declarative) μνήμη. Αυτή η μνήμη σχετίζεται με τα γεγονότα, τα ονόματα ανθρώπων και αντικειμένων, τις γνώσεις, τις σημασίες των λέξεων και γενικά, όλα όσα συνειδητά μπορούμε να θυμηθούμε από το παρελθόν⁷.

2. Η δεύτερη μνήμη σ' αυτήν την κατηγοριοποίηση, είναι η μνήμη των δεξιοτήτων ή πιο συγκεκριμένα «**διαδικαστική**» (procedural) μνήμη. Πρόκειται για την ικανότητα που μας επιτρέπει να αποκτούμε και να διατηρούμε δεξιότητες, όπως π.χ. να μαθαίνουμε ποδήλατο, γραφομηχανή, βιολί. Σε αυτή την κατηγορία υπάγονται συνήθειες και ορισμένα κλασικά εξαρτημένα αντανακλαστικά⁸.

3. Η τρίτη μεγάλη κατηγορία μνήμης είναι η «**εργαζόμενη**» (ή «**ενεργός**») μνήμη (working memory), που είναι απαραίτητη στην καθημερινή ζωή καθώς και στη λειτουργία της λύσης προβλημάτων⁹. Πιο συγκεκριμένα αφορά συνδυασμούς πρόσφατων αναπαραστάσεων με παλαιότερες αναπαραστάσεις και είναι αποτέλεσμα συνεργασίας ευρύτερων συστημάτων του εγκεφάλου. Παραδείγματος χάρη, από τη στιγμή που οδηγώντας το αυτοκίνητό μας βλέπουμε ότι το φως της τροχαίας από κόκκινο έγινε πράσινο ως τη στιγμή που κοιτάζοντας μπροστά μας πατούμε γκάζι, λειτουργεί η ενεργός μνήμη.

4. Η τέταρτη μορφή μνήμης είναι η «**βραχύχρονη μνήμη**» (short memory). Πολλοί θεωρούν τον τύπο αυτό ως μέρος της ενεργού μνήμης¹⁰. Άλλοι ξεχωρίζουν τη βραχύχρονη μνήμη από την εργαζόμενη, γιατί η βραχύχρονη μνήμη σχετίζεται με συγκράτηση αντιληπτικών δεδομένων για διαστήματα ενός λεπτού και αποτελεί λειτουργία των περιοχών του εγκεφάλου που έχουν σχέση με τις αισθήσεις.

ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΨΥΧΟΣΥΝΔΡΟΜΑ : ΑΝΟΙΑ

Οργανικά ψυχосύνδρομα είναι οι ψυχοπαθολογικές καταστάσεις που οφείλονται σε οργανικές διαταραχές του εγκεφάλου. Τα οργανικά ψυχосύνδρομα διακρίνονται σε:

- Οξέα (που είναι κατά κανόνα αναστρέψιμα)
- Χρόνια (που είναι μερικώς μόνο αναστρέψιμα ή μη αναστρέψιμα)²

Η άνοια και τα γηρατειά δεν είναι συνώνυμα δεν έχει καμία σχέση η πιθανή μικρή έκπτωση – της ταχύτητας κυρίως – των γνωστικών λειτουργιών του φυσιολογικού ηλικιωμένου ατόμου με την παθολογική κατάσταση που λέγεται άνοια.

Οι άνοιες αποτελούν κλινικά σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από πολλαπλές διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών, χωρίς να υπάρχουν διαταραχές της συνείδησης. Οι λειτουργίες που θίγονται περιλαμβάνουν τη γενική νοητική επάρκεια (νοημοσύνη), την ικανότητα μάθησης και μνήμης, το λόγο, τον προσανατολισμό, την αντίληψη, τη συγκέντρωση, την κρίση, την ικανότητα επίλυσης προβλημάτων και τον κοινωνικό ρόλο, με αποτέλεσμα τη μεταβολή της προσωπικότητας και της συμπεριφοράς του ατόμου².

Η δυσλειτουργία αυτή, μπορεί να είναι *πρωτοπαθής*, όπως σε περιπτώσεις νόσων, τραυματισμών και βλαβών που προσβάλλουν τον εγκέφαλο κατευθείαν , ή *δευτεροπαθής*, όπως σε συστηματικές νόσους και διαταραχές στις οποίες η προσβολή του εγκεφάλου αποτελεί ένα από τα πολλαπλώς προσβαλλόμενα από την νόσο όργανα ή συστήματα του σώματος¹¹.

Αν και η άνοια είναι πιο κοινή στη γεροντική ηλικία, δεν πρέπει να θεωρείται συνώνυμη με τη μεγάλη ηλικία, ούτε είναι φυσιολογικό επακόλουθο των γηρατειών. Είναι διάχυτη νόσος του εγκεφάλου, που η διάγνωσή της αφορά οποιαδήποτε ηλικία μετά τα 3 ή 4 (ηλικία που ο δείκτης ευφυΐας αποκτά σημαντική σταθερότητα).

Οπωσδήποτε, πάντως αν και η άνοια δεν είναι συχνή σε παιδιά και εφήβους, μπορεί να συμβεί από γενικές ιατρικές καταστάσεις (όπως π.χ.

τραύμα κεφαλής, όγκοι του εγκεφάλου, λοίμωξη από HIV, αδρενολευκοδυστροφίες) και να εμφανισθεί είτε με έκπτωση λειτουργικότητας είτε με καθυστέρηση ή παρέκκλιση στη φυσιολογική ανάπτυξη.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Πιο συγκεκριμένα υπάρχει:

- **έκπτωση της μνήμης** (της άμεσης και της πρόσφατης μνήμης στα αρχικά στάδια και μετέπειτα και της απώτερης μνήμης) και τουλάχιστον κάποια από τις παρακάτω γνωστικές διαταραχές:
- **αφασία** (διαταραχή του λόγου)
- **απραξία** (έκπτωση στην ικανότητα να διεκπεραιώνει κινητικές δραστηριότητες παρά την άθικτη κινητική λειτουργία)
- **αγνωσία** (αδυναμία να αναγνωρίζει ή να προσδιορίζει αντικείμενα ή άτομα παρά την άθικτη αισθητηριακή λειτουργία)
- **ή διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας** (δηλ. διαταραχή στην ικανότητα να μπορεί να κάνει σχέδια, να οργανώνει, να λειτουργεί αφαιρετικά)¹²

Υπολογίζεται ότι 70-90% των ασθενών με άνοια, παρουσιάζουν συμπεριφορικά και ψυχιατρικά συμπτώματα. Παραληρητικές ιδέες εμφανίζονται σε ποσοστά που φτάνουν μέχρι και το 73% των ασθενών στις διάφορες μελέτες, διαταραχές της αντίληψης (ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις) σε ποσοστά μέχρι 50%, σύγχυση προσώπων μέχρι και 50%, καταθλιπτική συμπτωματολογία μέχρι και 80%, μανιακή εικόνα μέχρι 15%, επιθετικότητα και εχθρότητα μέχρι 20% και μεταβολή της προσωπικότητας μέχρι 90%¹.

Η άνοια συνήθως αρχίζει ύπουλα και βαθμιαία επιδεινούμενη για μήνες και χρόνια. Συχνά αρχίζει με ασαφή μη ειδικά σωματικά ενοχλήματα, κακοδιαθεσία ή ευερεθιστότητα και μείωση του ενδιαφέροντος για τη ζωή.

Η πορεία της άνοιας εξαρτάται από την αιτία της. Αν η αιτία μπορεί να θεραπευτεί τότε η άνοια μπορεί να αναχαιτισθεί ή να αποστραφεί. Αν πρόκειται για Άνοια Τύπου Alzheimer τότε ο θάνατος είναι η κατάληξη μετά από μακρά πορεία.

Ο θάνατος συνήθως προέρχεται από την αδυναμία του ατόμου να φροντίσει τον εαυτό, που έχει σαν αποτέλεσμα την κακή διατροφή, τις

κατακλίσεις, τα ατυχήματα, τις λοιμώξεις και την πνευμονία από εισρόφηση (η πιο συχνή αιτία θανάτου)¹².

ΜΟΡΦΕΣ – ΕΙΔΗ ΑΝΟΙΩΝ

Διαγνωστικά Κριτήρια :

Οι διαταραχές που περιλαμβάνονται στην άνοια μοιράζονται μια κοινή εικόνα συμπτωμάτων, αλλά διαφοροποιούνται με βάση την αιτιολογία τους. Έτσι, σύμφωνα με το DSM-IV (Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο των Ψυχικών Διαταραχών – Αμερικανική καταγραφή και ταξινόμηση των ψυχικών διαταραχών) διαμόρφωσε διαγνωστικά κριτήρια για την **Άνοια Τύπου Alzheimer, Αγγειακή Άνοια, Άνοια Οφειλόμενη σε Άλλες Γενικές Ιατρικές Καταστάσεις** (HIV, Τραύμα Κεφαλής, Νόσο του Πάρκινσον, Νόσο του Huntington, Νόσο του Pick, Νόσο Creutzfeldt-Jacob κ.α.), **Άνοια Επίμονη Προκαλούμενη από Ουσίες** και **Άνοια Πολλαπλής Αιτιολογίας**. Για άνοιες, που δεν συμπληρώνουν τα κριτήρια για καμία από τις παραπάνω κατηγορίες (π.χ. δεν μπορεί να βρεθεί συγκεκριμένη αιτιολογία) χρησιμοποιείται ο όρος **Άνοια Μη Προσδιοριζόμενη Αλλιώς** (Πίνακας 1).

«Η άνοια δεν είναι σε κάθε περίπτωση Alzheimer, αλλά η Alzheimer είναι σίγουρα άνοια »

Η πιο κοινή άνοια είναι η Άνοια Τύπου Alzheimer, που οφείλεται στη νόσο Alzheimer. Χρήσιμη κλινικά είναι η διαίρεση των ανοιών σε άνοιες των οποίων οι αιτίες δεν έχουν ειδική θεραπεία (Μη αναστρέψιμες άνοιες) και άνοιες που οφείλονται σε αιτίες που μπορούν να θεραπευθούν –(Αναστρέψιμες άνοιες).

Μη αναστρέψιμες άνοιες

Εδώ υπάγονται άνοιες των οποίων οι αιτίες δεν μπορούν να θεραπευθούν όπως η νόσος του Alzheimer, η χορεία του Huntington, η νόσος του Pick, η νόσος του Creutzfeldt-Jacob, η παρεγκεφαλική εκφύλιση, η πολλαπλή σκλήρυνση, η νόσος Wilson, η μεταχρωματική λευκοδυστροφία, οι αδρενολευκοδυστροφίες, η νόσος Tay-Sachs κ.α.¹²

Πίνακας 1¹²

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΑΝΟΙΑ
Γενικές ιατρικές καταστάσεις
Λοιμώδη
Μηνιγγίτιδα (φυματίωση, κρυποκοκκίωση, εξ ιού) Εγκεφαλίτιδα εξ ιού Νόσος Creutzfeldt – Jacob AIDS (HIV) Τορούλωση Σύφιλη (μηνιγγοαγγειακή, προϊούσα γενική παράλυση)
Τραύμα του εγκεφάλου
Τραύμα κεφαλής, οξύ (υποσκληρίδιο αιμάτωμα) ή χρόνιο (μπόξερ) Μείζων ενδοκρανιακή χειρουργική επέμβαση Επιληψία μετά τραύμα κατά τον τοκετό
Ενδοκρινικές διαταραχές
Υποϋποφυσισμός Υποθυρεοειδισμός Υπερασβεστιαμία (νόσος των παραθυρεοειδών) Νόσος τους Cushing Νόσος του παγκρέατος (διαβητική κετοξέωση, υπογλυκαιμία)
Μεταβολικές διαταραχές
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια Νόσος του Wilson Ουραιμία (νεφρική ανεπάρκεια) Υποξαιμία (καρδιακή ανεπάρκεια, αναιμία) Πορφυρία
Ανεπάρκεια Βιταμινών
Σύνδρομο Wernicke – Korsakoff Κακοήθης αναιμία Πελλάγρα Ανεπάρκεια φολικού οξέως Μεταχρωματική λευκοδυστροφία Αδρενολευκοστροφίες Νόσος Tay – Sachs
Νοσολογικές – εκφυλιστικές διαταραχές
Νόσος του Alzheimer (Άνοια τύπου Alzheimer) Χορεία του Huntigton Νόσος του Parkinson Πολλαπλή σκλήρυνση Νόσος του Pick Παρεγκεφαλιδική εκφύλιση
Αγγειακές διαταραχές
Πολλαπλά έμφρακτα (Αγγειακή ή πολυεμφρακτική αναιμία) Συστηματικός ερυθρώδης λύκος Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης
Ουσίες, φάρμακα, τοξίνες
Κατάχρηση ουσιών όπως το αλκοόλ, εισπνεόμενες ουσίες, καταπραΰντικά, υπνωτικά η αγχολυτικά Φάρμακα όπως αντιεπιληπτικά, βρωμιούχα, ενδοραχιαία, μεθοτρεξάτη Βιομηχανικές τοξίνες όπως μόλυβδος, υδράργυρος, μαγγάνιο, μονοξειδίο του άνθρακα, οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα, βιομηχανικά διαλυτικά

Άνοια Τύπου Alzheimer



Το 1906, ο Alois Alzheimer (1864-1915) περιέγραψε την περίπτωση μιας γυναίκας που πέθανε στα 51 της χρόνια μετά από ένα μάλλον ταχέως εξελισσόμενο ανοϊκό σύνδρομο, στον εγκέφαλο της οποίας υπήρχαν ενδοκυττάρια συσσωρεύσεις νηματοειδών σχηματισμών δίκην δεσμίδων, που καταλάμβαναν το μεγαλύτερο μέρος, αν όχι το σύνολο, μεγάλου αριθμού νευρώνων του φλοιού.

Η νόσος Alzheimer είναι μια πρωτοπαθής εκφυλιστική νόσος του εγκεφάλου, με χαρακτηριστικά νευροχημικά και νευροπαθολογικά ευρήματα, η αιτία της οποίας εξακολουθεί να παραμένει άγνωστη.

Η νόσος μπορεί να αρχίσει εκδηλούμενη στη μέση ενήλικη ζωή, γεγονός που την κατατάσσει στις προγεροντικές άνοιες, παρά το ότι η συχνότητα της είναι πολύ μεγαλύτερη στις όψιμες ηλικίες².

Παθολογοανατομικά ευρήματα

Στη νόσο του Alzheimer, χαρακτηριστική είναι η εκφύλιση και ο θάνατος των νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού και του ιπποκάμπου. Μακροσκοπικά, παρατηρείται ατροφία, με σμίκρυνση των ελίκων και διεύρυνση των αυλάκων του φλοιού και των κοιλιών του εγκεφάλου¹³.

Ο εγκέφαλος είναι καθολικά ατροφικός, με μια υπεροχή της ατροφίας στο επίπεδο του κροταφικού, του μετωπιαίου, ή βρεγματικού λοβού και σε μερικές περιπτώσεις και του ινιακού.

Η εγκεφαλική ατροφία είναι γενικά συμμετρική, αλλά παρατηρούνται και περιπτώσεις, με ασυμμετρία¹⁴.

Σπουδαιότερα χαρακτηριστικά, είναι τα μικροσκοπικά παθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου, που συνίστανται σε παθολογικές εναποθέσεις αδιάλυτων πρωτεϊνών στον εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο χώρο.

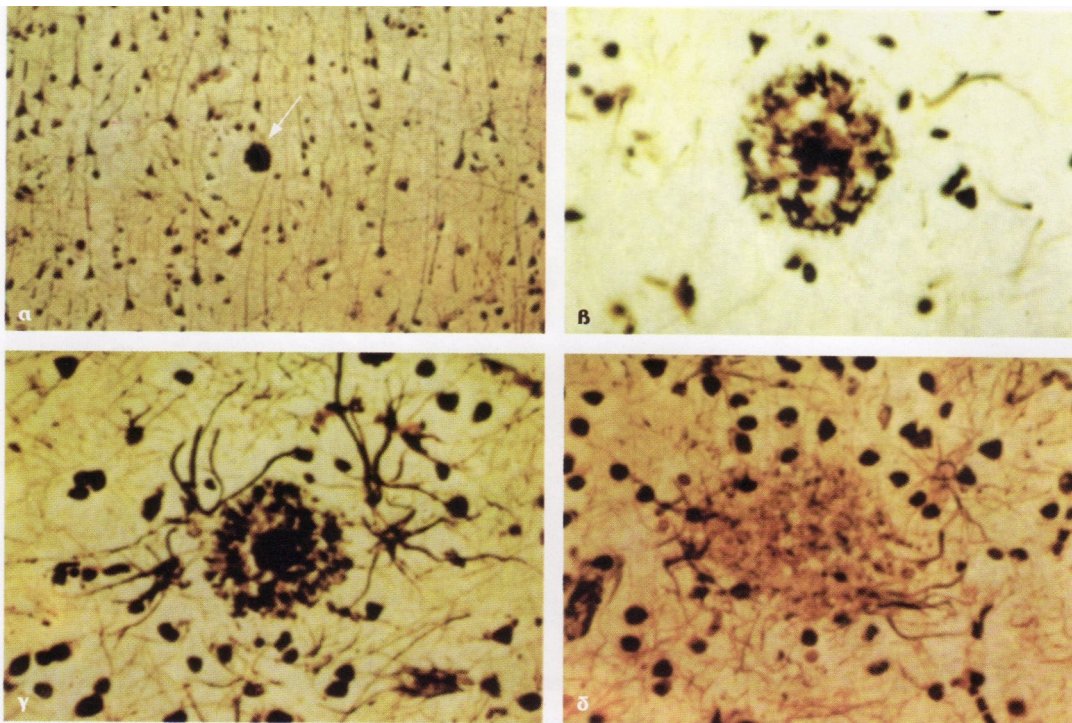
Οι «**γεροντικές ή νευριτιδικές πλάκες**», οι οποίες αποτελούνται από εξωκυττάριας εναποθέσεις αμυλοειδούς, που κατανέμονται στο φλοιό και τον ιππόκαμπο και παρουσιάζουν διάφορα στάδια εξέλιξης. Αρχικά παρατηρείται μικροσυγκέντρωση αμυλοειδούς, που σταδιακά περιβάλλεται από στεφάνη από αλλοιωμένους νευρίτες, και ακολουθεί αστροκυτταρική αντίδραση και εξαφάνιση του αμυλοειδούς πυρήνα, ενώ διατηρείται η αστρογλοίωση και τα υπολείμματα των νευρώνων¹⁵. Θεωρείται εύρημα σχετικά ειδικό για τη νόσο, καθώς λίγες μόνο διάχυτες πλάκες ανευρίσκονται στους εγκεφάλους ατόμων μεγάλης ηλικίας που δεν εμφανίζουν έκπτωση της νοητικής λειτουργίας¹⁶(εικόνες 1 και 2). Αμυλοειδές εναποτίθεται και στα αγγεία του εγκεφάλου και συνιστά την «κογκόφιλη» αμυλοειδική αγγειοπάθεια. Προσβάλλει κυρίως τα λεπτομηνιγγικά και επιπολής φλοιικά αγγεία, αλλά μπορεί να βρεθεί και σε άλλες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού¹⁷(εικόνα 3). Η εντόπιση της εγκεφαλικής αμυλοειδικής αγγειοπάθειας δεν σχετίζεται με την τοπική συγκέντρωση των γεροντικών πλακών¹³.

Οι «**νευροϊνιδιακές βλάβες**», οι οποίες αποτελούνται από ενδοκυττάρια ζεύγη ελικοειδώς περιελιγμένων ινιδίων, που βρίσκονται στο περικάρυο και χρωματίζονται με χρώσεις αργύρου(εικόνες 4 και 5). Κύριο συστατικό τους είναι η πρωτεΐνη τ (tau), παθολογικά υπερφωσφορυλιωμένη¹⁸. Το εύρημα αυτό είναι λιγότερο ειδικό, επειδή σημαντικής πυκνότητας «τολύπια», τα αποκαλούμενα “tangles”, σχηματίζονται κατά το γήρας και σε πολλές άλλες νευροεκφυλιστικές, τοξικές και τραυματικές βλάβες του εγκεφάλου. Ενδονευρωνικά PHF απαντώνται σε απομακρυσμένους δένδριτες νευρώνων ως νευροπληγματικά νήματα και ως δυστροφικοί νευρίτες στις νευριτικές πλάκες¹⁷.

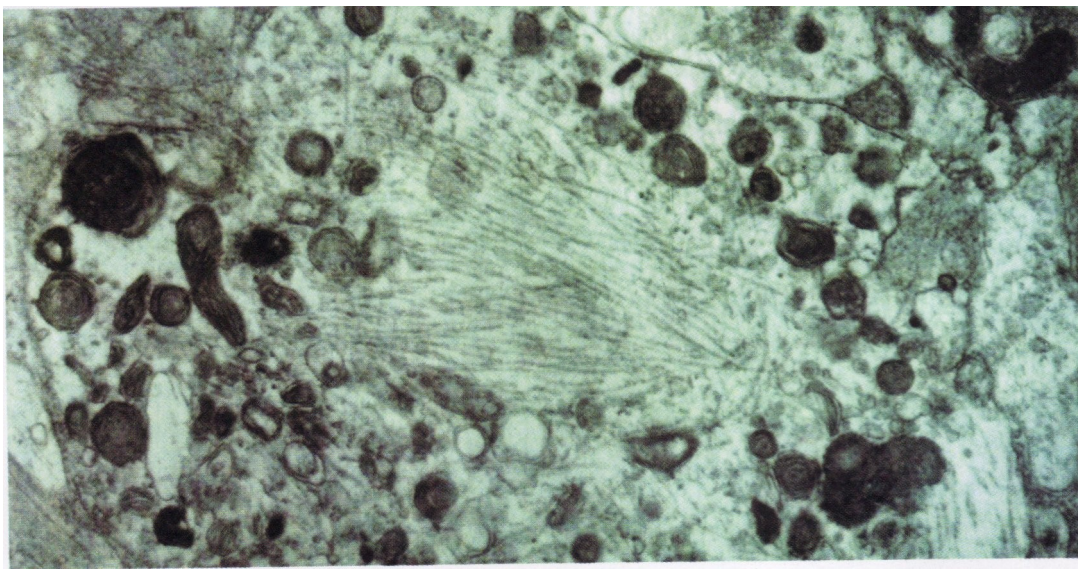
Η απώλεια και/ή οι παθολογικές μεταβολές των συνάψεων είναι ένα άλλο χαρακτηριστικό της νόσου Alzheimer. Η πυκνότητα των προσυναπτικών απολήξεων είναι ελαττωμένη κατά 45% τη στιγμή της παθολογοανατομικής εξέτασης και η συσχέτιση της συναπτικής απώλειας με τα γνωστικά ελλείμματα της νόσου είναι ισχυρότερη εκείνων που αναφέρονται για τις ΝΙΒ και τις πλάκες¹⁹ (εικόνα 6).

Η **κοκκιο-κενοτοπιώδης** εκφύλιση είναι ένα μη ειδικό ιστολογικό εύρημα, που συνήθως ανευρίσκεται στη νόσο και σπανίως στο φυσιολογικό γήρας. Τα κενοτόπια εντοπίζονται συνήθως στο κυτταρόπλασμα των

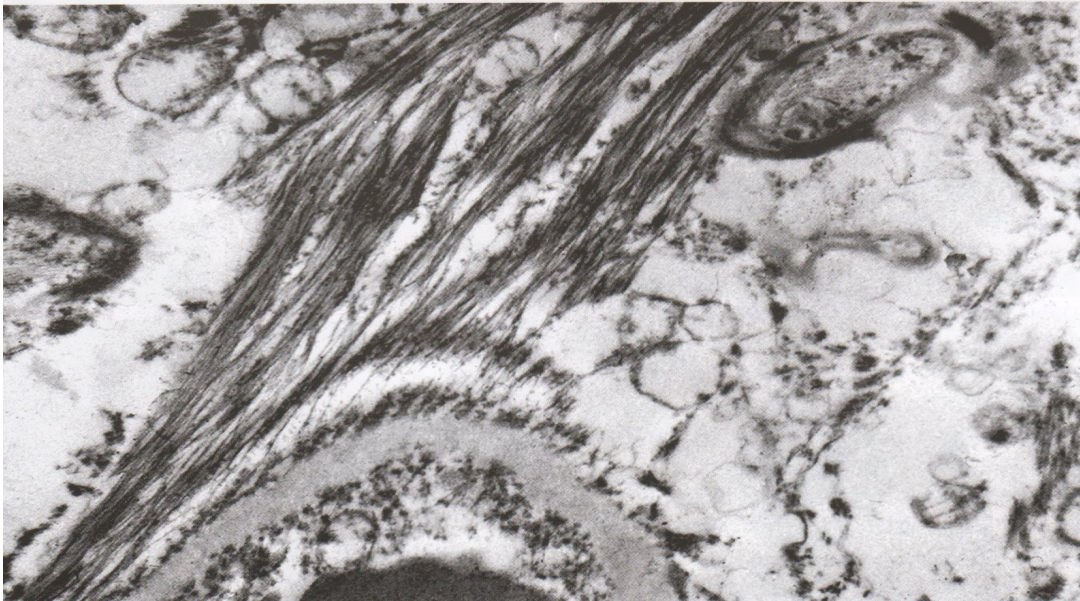
πυραμιδικών νευρώνων του ιπποκάμπου, όπου μπορούν να παρατηρηθούν και *σωμάτια Hirano*(εικόνα 7). Τα *σωμάτια Lewy*, το κύριο παθολογοανατομικό εύρημα της νόσου Parkinson, συμπληρώνουν την ιστολογική εικόνα της νόσου, όμως η παρουσία τους στο φλοιό χαρακτηρίζει την προσφάτως αναγνωρισθείσα ομώνυμη οντότητα, την άνοια με σωμάτια Lewy²⁰.



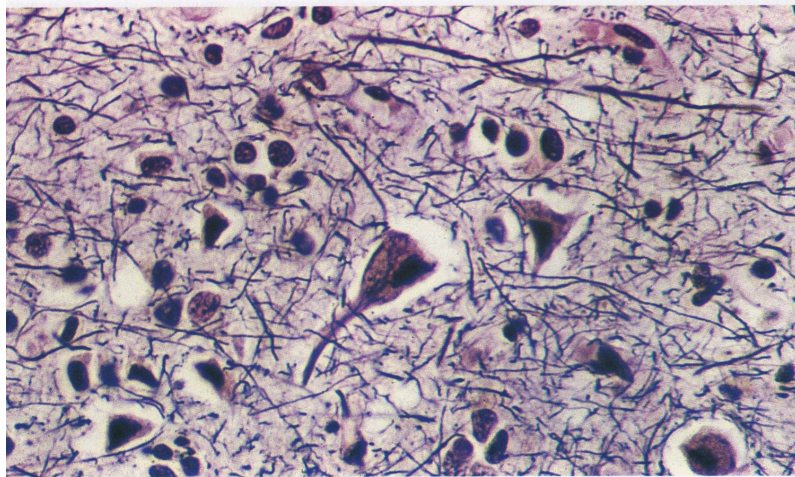
Εικόνα 1. Εξελικτικά στάδια γεροντικής πλάκας στο οπτικό μικροσκόπιο. α) Μικρο - εναπόθεση αμυλοειδούς (βέλος). β) Νευροαξονική και μικρογλοιακή αντίδραση γύρω από τον πυρήνα του αμυλοειδούς γ) Αστροκυτταρική αντίδραση δ) Εξαφάνιση του αμυλοειδικού πυρήνα³⁸.



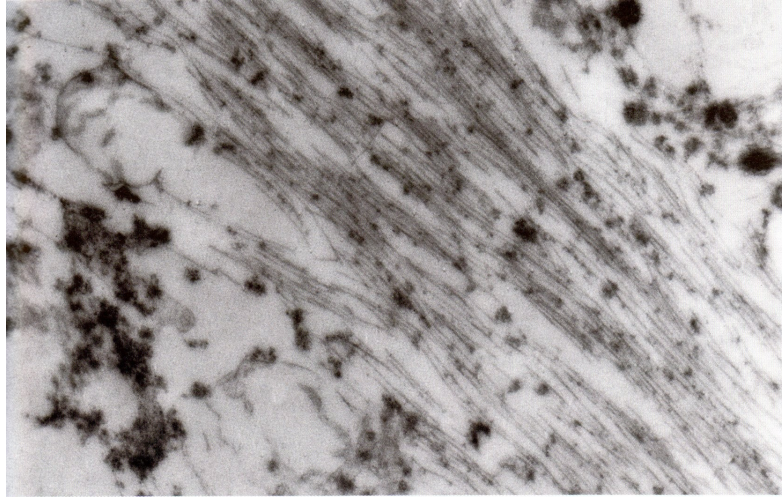
Εικόνα 2. Νευριτιδική πλάκα στο μετωπιαίο φλοιό επί νόσου Alzheimer σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (μεγέθυνση X 87.000)³⁸.



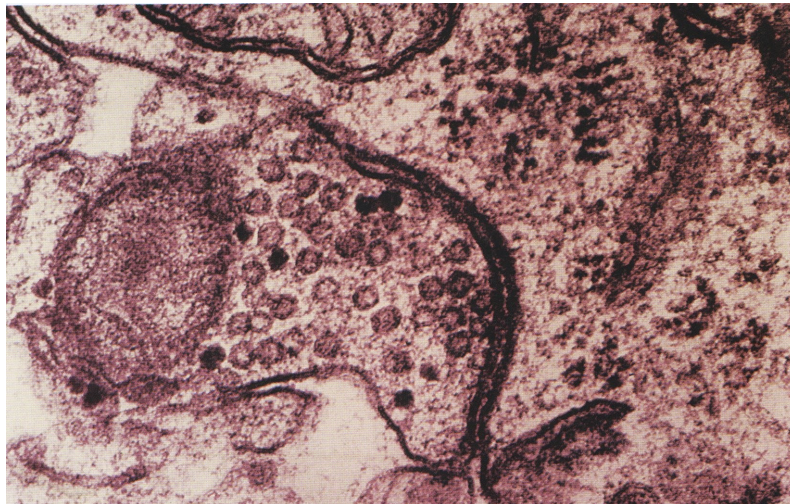
Εικόνα 3. Έξοδος αμυλοειδούς από το τοίχωμα τριχοειδούς στην CA1 περιοχή του ιππόκαμπου ασθενούς με νόσο Alzheimer³⁸.



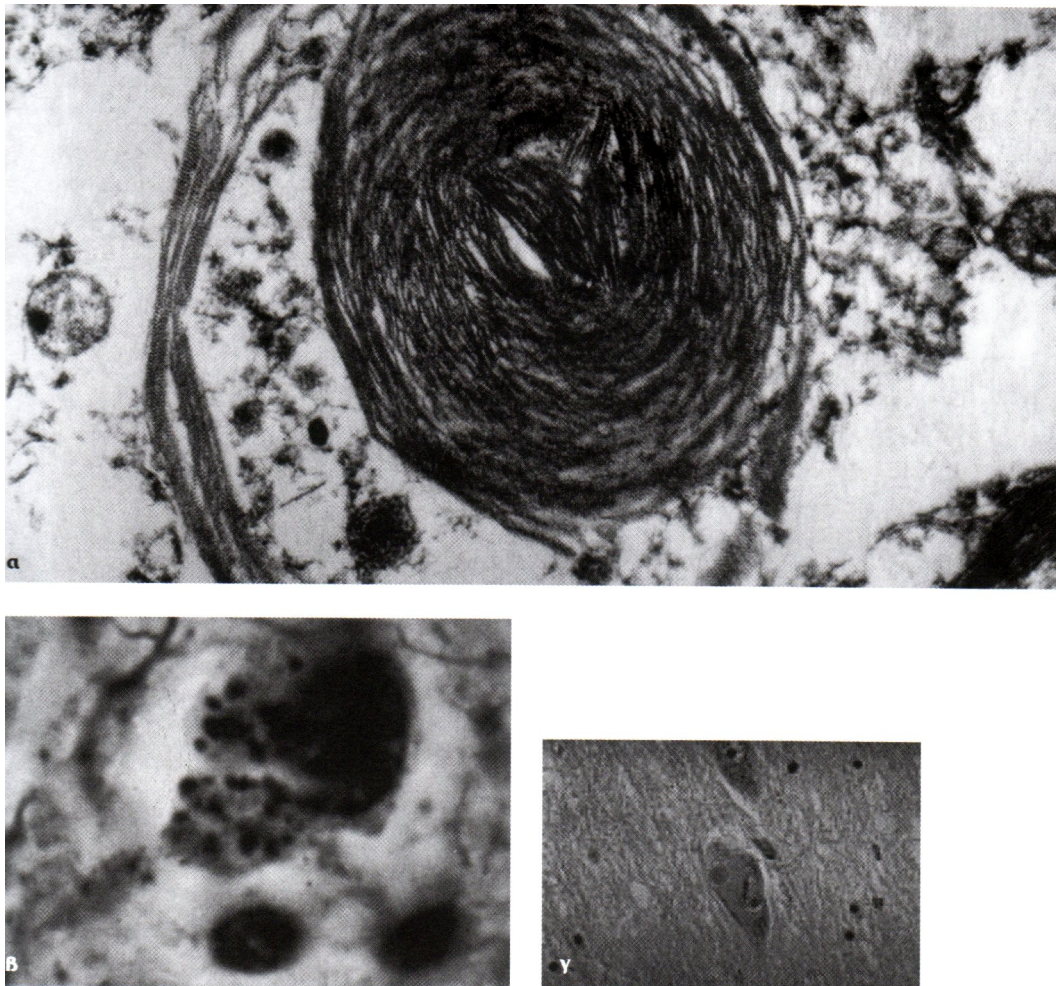
Εικόνα 4. Νευροϊνιδιακή εκφύλιση στον κροταφικό ισοφλοιό³⁸.



Εικόνα 5. Ελικοειδώς περιελιγμένα ινίδια (PHF) εντός νευρωνικού σώματος στον ιππόκαμπο. Μελέτη υπό το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο δια προσθήκης ιόντων χρυσού (μεγέθυνση X 168.000) ³⁸.



Εικόνα 6. Συναπτικός πολυμορφισμός επί νόσου Alzheimer. Τα σκοτεινόχρωα κυστίδια είναι ντοπαμινεργικά. Τα ελλειψοειδή διαυγαστικά είναι GABAεργικά. Τα στρογγυλά είναι χολινεργικά. Τα κυστίδια με πεπαχυσμένα τοιχώματα είναι γλουταμινεργικά ³⁸.



Εικόνα 7. α) Σωμάτιο Hirano β) κοκκίο – κενοδοπιώδους εκφύλιση γ) σωμάτιο Lewy σε ασθενή με νόσο Alzheimer³⁸.

Νευρομεταβιβαστικές διαταραχές - το χολινεργικό έλλειμμα

Συγχρόνως με τους προαναφερθέντες τύπους βλαβών συμβαίνει απώλεια των νευρώνων και καταστροφή διαφόρων νευρομεταβιβαστικών συστημάτων, πρωτίστως του χολινεργικού. Δείκτες της χολινεργικής λειτουργίας, όπως η ακετυλοχολίνη και το συνθετικό της ένζυμο ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης, είναι ελαττωμένοι και υπάρχει απώλεια ορισμένων υπότυπων των νικοτινικών υποδοχέων. Η απώλεια των νευρώνων είναι μέγιστη στις περιοχές εκείνες του εγκεφάλου που έχουν σχέση με την αρχή των χολινεργικών οδών, δηλαδή (α) από τον πυρήνα του Meynert προς το φλοιό και (β) από τους πυρήνες του διαφράγματος προς τον ιππόκαμπο. Σύμφωνα με την «Χολινεργική υπόθεση» τα συμπτώματα της Νόσου Alzheimer είναι αποτέλεσμα - τουλάχιστον εν

μέρει – της ελάττωσης της χολινεργικής νευρομεταβίβασης και έτσι παράγοντες ενισχυτικοί της χολινεργικής λειτουργίας θα μπορούσαν να είναι ευεργετικοί για την νόσηση.

Στη Νόσο Alzheimer παρατηρείται εκφύλιση των χολινεργικών πυρήνων του βασικού διεγκεφάλου²¹. Η εμφάνιση νευροινιδιακών βλαβών και νευρωνικής απώλειας στο βασικό πυρήνα του Meynert αποτελεί πρώιμο χαρακτηριστικό της νόσου²² και σχετίζεται με το σχηματισμό νευριτιδικών πλακών στις περιοχές του φλοιού, όπου φυσιολογικά προβάλλουν οι ανωτέρω νευρώνες²³. Παράλληλα, παρατηρείται σημαντικό χολινεργικό έλλειμμα στον φλοιό και στον ιππόκαμπο, όπου διάφοροι «χολινεργικοί δείκτες» όπως η ChAT και η AchE παρουσιάζουν μείωση, μέχρι και κατά 90%, ενώ αντίθετα η BuChE παραμένει αμετάβλητη ή μπορεί να παρουσιάζει και μικρή αύξηση²⁴. Το χολινεργικό έλλειμμα του νεοφλοιού φαίνεται ότι εμφανίζεται ήδη από τα πρώτα στάδια της νόσου²⁵. Η χολινεργική υπόθεση ενισχύθηκε από τις παρατηρήσεις ότι στους ανθρώπους αντιχολινεργικές ουσίες όπως η σκοπολαμίνη προκαλούν διαταραχή της μνήμης²⁶ και της μάθησης, ενώ ουσίες που ευοδώνουν την χολινεργική νευρομεταβίβαση, όπως η φυσοστιγμίνη, ενισχύουν τις γνωστικές λειτουργίες²⁷.

ΝΕΥΡΟΪΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΚΑΙ ΟΙ «Τ» ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Οι NIB αντιστοιχούν στην ενδονευρωνική συσσώρευση ζευγαρωτών ελικοειδών ινιδίων (PHF), που αποτελούνται κυρίως από την τ, μια πρωτεΐνη του ανθρώπινου εγκεφάλου της οικογένειας των πρωτεϊνών που σχετίζονται με τους μικροσωληνίσκους²⁸ (βρίσκονται κυρίως στον άξονα του νευρικού κυττάρου και παίζουν βασικό ρόλο στη μεταφορά ουσιών από το σώμα του κυττάρου στα τελικά κομμάτια). Είναι φωσφοπρωτεΐνη και η φυσιολογική της λειτουργία είναι η προαγωγή του πολυμερισμού και της σταθερότητας των μικροσωληνίσκων. Στο φυσιολογικό εγκέφαλο η τ υπάρχει σε 6 ισομορφές που προέρχονται από το γονίδιο της στο χρωμόσωμα 17 θέση 17q21²⁹. Στη ΝΑ η τ υφίσταται υπερβολική φωσφορυλίωση και αθροίζεται ως PHF-tau, αντιστοιχούσα σε τρεις κύριες ηλεκτροφορητικές παραλλαγές³⁰. Στη ΝΑ η υπερφωσφορυλίωση της τ

θεωρείται ότι αποσταθεροποιεί το σύστημα των μικροσωληνίσκων και προκαλεί κατάρρευση του δικτύου.

Οι NIB θεωρείται ότι αποτελούν μια εκφυλιστική διαδικασία σχετιζόμενη με το γήρας και την ευπάθεια της ιπποκάμπειας περιοχής. Υπάρχει εκλεκτικότητα στην προσβολή των νευρώνων και η εξάπλωσή τους επιτελείται με μια στερεότυπη σειρά και ιεραρχία τόσο στο γήρας όσο και στη ΝΑ. Οι Braak & Braak (1994) χρησιμοποίησαν το παρακάτω μοντέλο για να προσδιορίσουν 6 παθολογοανατομικά στάδια για τη ΝΑ. Στο στάδιο I και II οι βλάβες εντοπίζονται μόνο στο διενδορρινικό φλοιό και οι ασθενείς δεν εμφανίζουν ακόμα σαφή γνωστική διαταραχή (προκλινικό στάδιο). Στα στάδια III και IV οι βλάβες εξαπλώνονται στον ενδορρινικό φλοιό και στον ιππόκαμπο, η βλάβη των οποίων η/και των διασυνδέσεων τους μπορεί να προκαλέσει κάποια κλινική συμπτωματολογία, που είναι όμως συνήθως ήπια. Τα στάδια V και VI αφορούν την πλήρως εγκατεστημένη νόσο με διάσπαρτες βλάβες στο νεοφλοιό³¹. Η εμφάνιση της άνοιας αντιστοιχεί ουσιαστικά στην επέκταση των NIB στις τελευταίες αυτές περιοχές. Οι NIB συσχετίζονται καλύτερα με την βαρύτητα της άνοιας (απ' ότι οι πλάκες), αλλά μόνον όταν ξεπεραστεί ένας ουδός νευρωνικής βλάβης. Στα αρχικά στάδια υπάρχει αντιρρόπηση από τους μη προσβεβλημένους νευρώνες. Η δυναμική της εξάπλωσής τους μπορεί να τροποποιηθεί από επιταχυντικούς παράγοντες (π.χ. παρουσία του αλληλίου ε4 της απολιποπρωτεΐνης ε, καταπόνηση, φλεγμονή, οξειδωτική καταπόνηση κ.α.) ή νευροπροστατευτικούς παράγοντες (παρουσία του αλληλίου ε2 της απολιποπρωτεΐνης ε, οιστρογόνα, αντιφλεγμονώδη φάρμακα, νευροτροφικοί παράγοντες κ.α.).

Πίνακας 2.DSM-IV Διαγνωστικά Κριτήρια για την Άνοια Τύπου Alzheimer¹²

A. Η ανάπτυξη πολλαπλών γνωστικών ελλειμμάτων, που εκδηλώνεται και με τα δύο

(1) έκπτωση της μνήμης (έκπτωση στην ικανότητα να μαθαίνει καινούργιες πληροφορίες ή να ανακαλεί στη μνήμη προηγούμενες πληροφορίες που έμαθε)

(2) μια (ή περισσότερες) από τις παρακάτω γνωστικές διαταραχές:

(α) αφασία (διαταραχή λόγου)

(β) απραξία (έκπτωση στην ικανότητα να διεκπεραιώνει κινητικές δραστηριότητες παρά την άθικτη κινητική λειτουργία)

(γ) αγνωσία (αδυναμία να αναγνωρίζει ή να προσδιορίζει αντικείμενα παρά την άθικτη αισθητηριακή λειτουργία)

(δ) διαταραχή στην εκτελεστική λειτουργία (δηλ. να κάνει σχέδια, να οργανώνει, να βάζει στη σειρά, να λειτουργεί αφαιρετικά)

B. Το κάθε ένα από τα γνωστικά ελλείμματα στα Κριτήρια A1 και A2 προκαλεί σημαντική έκπτωση στην κοινωνική ή επαγγελματική λειτουργικότητα και αντιπροσωπεύει σημαντική μείωση από προηγούμενο επίπεδο λειτουργικότητας.

Γ. Η πορεία χαρακτηρίζεται από βαθμιαία έναρξη και συνεχιζόμενη γνωστική έκπτωση.

Δ. Τα γνωστικά ελλείμματα στα Κριτήρια A1 και A2 δεν οφείλονται σε κάποιο από τα παρακάτω:

(1) άλλες καταστάσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκαλούν προοδευτικά ελλείμματα στη μνήμη και στις γνωστικές λειτουργίες (π.χ. αγγειακή νόσος του εγκεφάλου, νόσος του Parkinson, νόσος του Huntington, υποδόρειο αιμάτωμα, υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, όγκος του εγκεφάλου)

(2) συστηματικές καταστάσεις που είναι γνωστό ότι προκαλούν άνοια (π.χ. υποθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή φολικού οξέος, ανεπάρκεια νιασίνης, υπερασβεστιαϊμία, νευροσύφιλη, λοίμωξη από HIV)

(3) καταστάσεις προκαλούμενες από ουσίες

E. Τα ελλείμματα δεν συμβαίνουν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της πορείας ενός παραληρήματος

ΣΤ. Η διαταραχή δεν εξηγείται καλύτερα ως κάποια άλλη διαταραχή του Άξονα I (π.χ. Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή, Σχιζοφρένεια)

Κωδικοποιήστε με βάση τον τύπο της έναρξης και τα προεξάρχοντα χαρακτηριστικά:

Με Πρώιμη Έναρξη: εάν η έναρξη είναι στην ηλικία των 65 χρόνων ή πριν

Με Παραλήρημα: εάν παραλήρημα επικάθεται στην άνοια

Με παραληρητικές Ιδέες: εάν παραληρητικές ιδέες είναι το προεξάρχον χαρακτηριστικό

Με Καταθλιπτική Διάθεση: εάν καταθλιπτική διάθεση (συμπεριλαμβανομένων εκδηλώσεων που συμπληρώνουν πλήρη κριτήρια συμπτωμάτων για Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο) είναι το προεξάρχον χαρακτηριστικό. Ξεχωριστή διάγνωση Καταθλιπτική Διαταραχή Οφειλόμενη σε Γενική Ιατρική Κατάσταση δεν δίνεται

Μη Επιπελεγμένη: εάν κανένα από τα παραπάνω δεν προεξάρχει στην τρέχουσα κλινική εικόνα

Με Όψιμη Έναρξη: εάν η έναρξη είναι μετά την ηλικία των 65 χρόνων

Προσδιορίστε αν:

Με Διαταραχή της Συμπεριφοράς (π.χ. περιπλάνηση) Σημείωση κωδικοποίησης: Επίσης κωδικοποιήστε και αναγράψτε νόσος του Alzheimer στον Άξονα III.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (1987), προτείνονται οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου για τη νόσο Alzheimer:

Η ΗΛΙΚΙΑ:

Αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για τη νόσο Alzheimer. Στο παρελθόν είχε θεωρηθεί ότι η νόσος Alzheimer αποτελεί προχωρημένη μορφή γήρατος³². Οι αλλαγές οι οποίες ακολουθούν το γήρας έχουν μελετηθεί από πολλούς ερευνητές αλλά δεν έχουν βρεθεί ειδικά χαρακτηριστικά που να προκαλούν τη νόσο Alzheimer. Ορισμένες θεωρίες του γήρατος υποστηρίζουν ότι αυτό προκαλείται από συσσώρευση βλαβών. Τυχαία γεγονότα αναφέρεται ότι συνήθως πυροδοτούν την έναρξη της νόσου. Οι απόψεις αυτές στηρίζουν συνήθως την έννοια του πολυπαραγοντικού προτύπου της ΝΑ όπου ένας αριθμός βλαπτικών παραγόντων παίζει καθοριστικό ρόλο. Τέλος, η αύξηση του μέσου όρου ζωής και η μείωση της θνησιμότητας δεν συνεπάγεται και μείωση της νοσηρότητας μιας και έχει διαπιστωθεί ότι τα τελευταία χρόνια δαπανώνται μεγάλα ποσά στην νοσηρότητα από ΝΑ³³.

Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ:

Είναι γενικά αποδεκτό πως κάποιοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν κάποιο ρόλο στην πρόκληση και στην εμφάνιση της ΝΑ. Υπάρχουν δυο τύποι γονιδίων που έχουν σχέση με την εμφάνιση της ΝΑ, τα γονίδια με τον αυτόσωμο επικρατητικό τύπο που έχουν υποστεί μεταλλάξεις και τα γονίδια που ενεργούν συγχρόνως με άλλους παράγοντες (κυρίως περιβαλλοντικούς).

ΦΥΛΟ:

Έχει υποστηριχθεί ότι οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από ΝΑ σε σχέση με τους άντρες σε αναλογία 2:1³⁴. Αν και έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες για να εξηγηθεί το φαινόμενο (μακροβιότητα των γυναικών, μη καθορισμένοι περιβαλλοντικοί και ορμονικοί παράγοντες,

ύπαρξη περισσότερων προδιαθετικών γονιδίων στο χρωμόσωμα Χ) δεν υπάρχει κάποια κοινά αποδεκτή που να εξηγεί την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της ΝΑ στις γυναίκες.

ΚΡΑΝΙΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ:

Έχει υποστηριχθεί ότι η ύπαρξη κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων (τραυματικές κακώσεις) αποτελούν παράγοντα κινδύνου³⁵ για την εμφάνιση της ΝΑ ιδίως όταν αυτές συνοδεύονται από κώμα, χωρίς όμως να υπάρχει σαφής επιβεβαίωση³³.

ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:

Έχει υποστηριχθεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDS) συνδέονται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ, χωρίς ωστόσο αυτό να επιβεβαιώνεται από μελέτες³³.

Επίσης αναφέρεται ότι η θεραπεία με οιστρογόνα κατά την κλιμακτηριακή περίοδο είναι δυνατό να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της ΝΑ, πιθανόν διότι τα οιστρογόνα μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και οστεοπόρωσης, καταστάσεων που επηρεάζουν την ΝΑ.

ΤΟΞΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ:

Επιδημιολογικές και τοξικολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει μόνο το αλουμίνιο (και αυτό με επιφυλάξεις) από τις τοξίνες και τις ουσίες του περιβάλλοντος, που μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση της ΝΑ.

Ο ΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΠΑΡΑΓΩΝ:

Γενικώς ο αγγειακός παράγων παίζει σημαντικό ρόλο στην ΝΑ. Αναφέρεται ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου αυξάνει τον κίνδυνο ΝΑ³⁶, επίσης σε νεκροτομικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η στεφανιαία νόσος με ή χωρίς έμφραγμα, αυξάνει την συχνότητα της εμφάνισης της νόσου 6 φορές περισσότερο σε ηλικιωμένους άνδρες που έχουν εναποθέσεις αμυλοειδούς στον εγκέφαλο τους³⁷. Το γονίδιο της ApoE4 θεωρείται ότι σχετίζεται με την αρτηριοσκλήρυνση και το κάπνισμα. Η ApoE4 επίσης μπορεί να προκαλέσει απευθείας ΝΑ, αλλά και μέσω της αρτηριοσκλήρυνσης³³.

Άλλοι αγγειακοί παράγοντες που ενοχοποιούνται στην εμφάνιση άνοιας είναι : ο σακχαρώδης διαβήτης, η κοιλιακή μαρμαρυγή, και το κάπνισμα.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΝΑ είναι διπλάσιος σε διαβητικούς που παίρνουν ινσουλίνη ή αγωγή από το στόμα³³.

Έχει επίσης βρεθεί ότι οι καπνιστές έχουν 2,5 περισσότερες πιθανότητες να προσβληθούν από ΝΑ³³.

Η αρτηριοσκλήρυνση μεγαλώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ ανάλογα με την βαρύτητα της ενώ τέλος έχει ενοχοποιηθεί και η αρτηριακή πίεση για την εμφάνιση της ΝΑ. Θεωρείται πως άτομα με υπέρταση στην νεανική τους ηλικία έχουν περισσότερες πιθανότητες να προσβληθούν από ΝΑ όταν γεράσουν (κατά την εμφάνιση της άνοιας η αρτηριακή πίεση έχει πτωτική τάση)³⁸.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER

Η γνώση των κλινικών εκδηλώσεων της Νόσου Alzheimer (NA), η χρήση διαγνωστικών κριτηρίων³⁹, η λήψη καλού ιστορικού από αξιόπιστη πηγή καθώς και η τακτή παρακολούθηση του ασθενούς, οδηγούν στη διάγνωση της νόσου με υψηλό βαθμό βεβαιότητας⁴⁰.

Η σωστή αξιολόγηση των συμπτωμάτων για την κλινική διάγνωση, εμποδίζεται συνήθως από την ελλιπή γνώση, την υποτίμηση ή τη μεγαλοποίηση τους. Ο τρόπος επίσης που αντιδρά ο ηλικιωμένος ασθενής απέναντι στη νόσο προκαλεί συχνά μια πρόσθετη συμπτωματολογία η οποία θα πρέπει να ελέγχεται ώστε να μην καθυστερούν ή να παίρνουν λανθασμένο δρόμο ορισμένες κλινικές, ανατομικές, βιολογικές ή θεραπευτικές έρευνες³⁸.

Στον πίνακα 3 αναφέρονται τα κριτήρια NINCDS – ADRDA⁴⁰:

Κριτήρια NINCDS – ADRDA για την NA

Βεβαία NA	Κλινικά κριτήρια πιθανής NA Ιστοπαθολογικά ευρήματα της νόσου σε αυτοψία ή βιοψία
Πιθανή NA	Ανοϊκή συνδρομή εκ του ιστορικού και των νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Ελλείμματα από τη μνήμη και ένα ακόμη γνωστικό πεδίο. Απουσία διαταραχής της συνείδησης Έναρξη μεταξύ της ηλικίας 40-90 ετών. Απουσία συστηματικής ή άλλης εγκεφαλικής δραστηριότητας που προκαλεί άνοια.
Ενδεχόμενη NA	Ανοϊκή συνδρομή με ατυπία στην έναρξη και πορεία. Παρουσία συστηματικής ή άλλης εγκεφαλικής διαταραχής. Μονήρης, προϊούσα γνωστική διαταραχή

1.ΑΠΟΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ ΣΕ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Η ικανότητα του ασθενή στις επιδόσεις του μεταβάλλεται ανάλογα με τον βαθμό της εγκεφαλικής διαταραχής. Η ικανότητα αυτή αξιολογείται σε διάφορες αντιληπτικές περιοχές (χώρος, αριθμός, στοιχειώδης λογική, τύχη κτλ). Από κλινικής πλευράς η περιοχή που έχει μελετηθεί περισσότερο είναι η περιοχή των φυσικών ποσοτήτων (ουσία, βάρος, όγκος) από τα οποία αξιολογείται ο βαθμός διατήρησης.

Η ρύθμιση των σχέσεων μεταξύ ατόμου και περιβάλλοντος γίνεται διαμέσου σταδίων, μέσα σε ένα σύστημα ισορροπίας. Η ΝΑ χαρακτηρίζεται από το γεγονός ότι ο ασθενής διέρχεται από στάδια που έχουν σχέση με την οντογένεση των νοητικών λειτουργιών, όπου κάθε ισορροπία στη συμπεριφορά του ατόμου προέρχεται από ένα διαφορετικό σύστημα που στην περίπτωση της νόσου οργανώνεται διαφορετικά³⁸.

2.ΑΠΟΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ ΣΕ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

α) ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΜΝΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΥ

Οι διαταραχές της μνήμης αποτελούν το βασικότερο κλινικό σημείο της ΝΑ. Θα πρέπει να έχουμε υπόψη ότι τα όρια μεταξύ της ΝΑ και του φυσιολογικού γήρατος τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου δεν είναι αρκετά σαφή. Οι διαταραχές των διαφόρων υποσυστημάτων της μνήμης, ακόμη και με εξειδικευμένες δοκιμασίες, όταν αυτές είναι στα αρχικά στάδια δεν διαφοροποιούνται ξεκάθαρα.

Στην ΝΑ διαταράσσεται κυρίως η πρόσφατη μνήμη ενώ η παλινδρόμηση διατηρείται περισσότερο και προσβάλλεται στα τελευταία στάδια της νόσου.

Στην προσπάθεια ανάμνησης γεγονότων οι ασθενείς παρουσιάζουν ποικίλες διαταραχές: Μυθοπλασίες τύπου Korsakov, δηλαδή καλύπτουν κενά μνήμης με φανταστικά γεγονότα που νομίζουν ότι συνέβησαν, επιβεβαιώσεις εσφαλμένες τύπου déjà vu, déjà vecu, jamais vu οι οποίες ενίοτε συνοδεύονται από ιδέες καταδιώξεως ή άλλες παραληρηματικού τύπου.

Το παρόν κατά την ακμή της νόσου δεν φαίνεται να έχει σημασία για τον ασθενή. Είναι δυνατόν να παρουσιαστεί κάποια δραστηριότητα ορισμένες στιγμές της ημέρας ή να υπάρξει ένα παροδικό ερέθισμα

(συνήθως από το οικογενειακό περιβάλλον) τις υπόλοιπες και περισσότερες στιγμές του όμως βρίσκεται σε μια γαλήνια απομόνωση. Οι ικανότητες του να κινείται σε έναν χώρο ή να ακολουθεί μια καθορισμένη διαδρομή επιδεινώνονται. Επίσης παρατηρείται ότι ο ασθενής εκδηλώνεται ευκολότερα με απλές πράξεις παρά με τον λόγο. Ο τρόπος που προσπαθεί να ελέγξει τον χώρο του είναι αδέξιος και μερικές φορές ερμηνεύεται από το περιβάλλον του σαν προσπάθεια φυγής. Οι περιπτώσεις αυτές εκφράζουν ενίοτε και μια δυσκολία του ασθενή να αποδεχθεί κάποιο περιορισμό³⁸.

β) ΑΦΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Διαταραχές του προφορικού λόγου

Οι αφασικές διαταραχές αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα της συμπτωματολογίας στη ΝΑ. Στα αρχικά στάδια της ΝΑ είναι δυνατό να απουσιάζουν ή άλλες φορές να αποτελούν για μήνες ή και για χρόνια ακόμα, το προέχων σύμπτωμα. Κατά κανόνα όμως υπάρχει αναλογία ανάμεσα στις αφασικές διαταραχές και στη βαρύτητα της ανοϊκής συνδρομής.

Οι αφασικές διαταραχές εξελίσσονται σε τρεις κυρίως φάσεις

Στην πρώτη φάση παρατηρείται η έλλειψη της λέξης η οποία συνοδεύεται από σπάνιες παραφασίες. Ο ασθενής δυσκολεύεται να κατονομάσει το αντικείμενο που του υποδεικνύει ο εξεταστής. Οι φωνητικές και συντακτικές ιδιότητες του λόγου ωστόσο διατηρούνται.

Στη δεύτερη φάση, τα προηγούμενα συμπτώματα χειροτερεύουν, ενώ εμφανίζονται και διαταραχές στην κατανόηση του λόγου. Στη δοκιμασία επανάληψης λέξεων χωρίς νόημα παρατηρούνται συχνά μεταβολές των συλλαβών της λέξης. Αντίθετα οι συντακτικές και φωνητικές ιδιότητες του λόγου διατηρούνται ακόμη σε σχετικώς ικανοποιητικά επίπεδα.

Στην τρίτη και τελευταία φάση όλες οι παραπάνω ικανότητες παρουσιάζουν σημαντική επιδείνωση και μόνο οι ικανότητες επανάληψης των λέξεων διατηρούνται σχετικώς, παρουσιάζοντας σε μερικές περιπτώσεις το φαινόμενο της ηχολαλίας. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου παρατηρείται και η λογοκλονία (ακούσια επανάληψη των τελευταίων συλλαβών της λέξης) είτε αυθορμήτως είτε εκούσια στην προσπάθεια της

ομιλίας. Η λογοκλονία είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου και συνοδεύεται συνήθως από διαταραχή της μελωδικότητας του λόγου, της λεγόμενης «δυσπροσωδίας»

Από παθογενετικής πλευράς οι παραπάνω “λεκτικό – νοητικές” διαταραχές (lexico – symantigues) αποτελούν το κυρίαρχο στοιχείο της αφασίας στη ΝΑ. Αναλύονται σε δυο τύπους : έναν λεκτικό όπου το πρόβλημα βρίσκεται στην απώλεια λεξιλογίου και έναν νοητικό κατά τον οποίο διαταράσσεται η εννοιολογική σημασία των λέξεων . Αυτό το τελευταίο είναι σχεδόν παθognωμονικό στη ΝΑ. Πρόκειται για καταστροφή της συμβολικής σημασίας των λέξεων που καταλήγει στην απώλεια της έννοιας.

Διαταραχές ανεύρεσης λέξεων

Η παραπάνω διαταραχή εμφανίζεται συχνά σε ηλικιωμένους κατά την πορεία του γήρατος αλλά κάνει και την εμφάνιση της στην ΝΑ στην οποία πολλές φορές αποτελεί την πλέον χαρακτηριστική διαταραχή του αυτόματου λόγου. Μεταξύ των επιδεξιότητων που απαιτούνται για τον αυθόρμητο λόγο οι συντακτικοί κανόνες είναι δυνατόν να διατηρούνται ακόμη και σε προχωρημένα στάδια της ΝΑ, σε αντίθεση με την δυσεύρεση των λέξεων που παρατηρείται από την έναρξη ακόμη της νόσου. Η δυσεύρεση των λέξεων στη ΝΑ έχει σχέση με την βαρύτητα της νόσου. Πολλοί ωστόσο παράγοντες επηρεάζουν επηρεάζουν το φαινόμενο, όπως π.χ. διαφορές στην οργάνωση του εγκεφάλου μεταξύ ατόμων πριν νοσήσουν.

Διαταραχές του γραπτού λόγου

Στη ΝΑ παρατηρούνται συχνότερα «επιφανειακές δυσλεξίες» δηλαδή διαταραχές της γραφής που χαρακτηρίζουν μια βλάβη της λεκτικής οδού. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς είναι ικανοί να διαβάζουν με δυνατή φωνή «κανονικές» λέξεις (αυτές που η σχέση ήχου- συλλαβής συναντάται συχνότερα στην καθομιλουμένη). Επίσης διαβάζουν καλώς λέξεις χωρίς νόημα ή λέξεις στις οποίες έχει αλλάξει η σειρά των συλλαβών. Αντιθέτως διαβάζουν κακώς λέξεις «μη κανονικές» με δύσκολη προφορά. Η διαταραχή αυτή αποδίδεται σε βλάβη της λεκτικό – νοητικής οδού της

ανάγνωσης, στην οποία η φωνητική οδός χρησιμοποιεί το «σύστημα μετατροπής» του γραφικού λόγου σε φωνητικό.

Υ) ΑΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Με τον όρο απραξία αναφέρεται διαταραχή στην εκούσια επιτέλεση πράξεων σε άτομα στα οποία ο εκτελεστικός μηχανισμός είναι ανέπαφος, δηλαδή δεν υπάρχει παράλυση, αταξία ή χορειαθέτωση και τα άτομα έχουν πλήρη συνείδηση της πράξης που πρέπει να επιτελεσθεί.

Η απραξία παραδοσιακά υποδιαιρείται στις παρακάτω μορφές:

-Η μελοκινητική απραξία, στην οποία υπάρχει απώλεια των κινητικών μνημονικών εικόνων που αφορούν ένα μέλος. Προκαλείται από ελαφρά βλάβη των ελίκων του εγκεφάλου, η οποία δεν είναι σε βαθμό ώστε να προκαλέσει παράλυση.

-Η αμφοτερόπλευρη ιδεοκινητική απραξία. Προκαλείται από απομόνωση του αριστερού βρεγματικού λοβού από την εκτελεστική περιοχή. Εάν η βλάβη αφορά το μεσολόβιο και απομονώνεται μόνο η δεξιά εκτελεστική περιοχή, τότε υπάρχει ιδεοκινητική απραξία αριστερά.

-Η ιδεακή απραξία. Προκαλείται όταν η διαταραχή των πράξεων είναι εξαρτημένη από τη σκέψη του ατόμου και διαταράσσεται η ιδεακή σύλληψη αυτής. Οφείλεται σε διάχυτη βλάβη της οπίσθιας μοίρας του αριστερού ημισφαιρίου.

Με το πέρασμα των ετών αναπτύχθηκε και μια ακόμη ταξινόμηση της απραξίας:

Κατασκευαστική απραξία, η οποία εμφανίζεται ως αδυναμία του ασθενή να σχεδιάσει αυθόρμητα ή με τη χρήση ενός μοντέλου, απλών σχημάτων (ένα τετράγωνο, έναν κύβο κτλ). Όταν η διαταραχή είναι σημαντική εμφανίζεται ένα φαινόμενο που καλείται *closing in* όπου (δεδομένου ότι χρησιμοποιεί σπιρτόξυλα για την κατασκευή) ο ασθενής προσπαθεί να τοποθετήσει τα σπιρτόξυλα μέσα στο σχήμα – μοντέλο που του δίδεται για την κατασκευή του.

Ιδεοκινητική απραξία, η οποία χαρακτηρίζεται και ως «δυσκινησία στον χώρο». Η δυσκινησία αυτή είναι περιορισμένη στον χώρο που επικεντρώνεται στο σώμα. Για το λόγο αυτό η απραξία αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής κατά την εκτέλεση πράξεων που λέγονται κατά συνθήκη

«συμβολικές» (στρατιωτικός χαιρετισμός, σημείο του σταυρού κτλ) ή «κινήσεων μιμησης» των κινήσεων των άλλων.

Η **ιδεακή απραξία**. Κατά την οποία διαταράσσεται η λογική σειρά των πράξεων που πρέπει να γίνουν κατά την εκτέλεση μιας πολύπλοκης πράξης, ενώ αν επιχειρηθεί μεμονωμένα η κάθε ενέργεια αυτή γίνεται φυσιολογικά. Η διαταραχή εμφανίζεται βαρύτερη όσο οι επιμέρους ενέργειες είναι περισσότερες και χρειάζονται μεγαλύτερο αριθμό διαδοχικών κινήσεων για να φθάσουν στον τελικό σκοπό.

Η **απραξία ένδυσης**, κατά την οποία το άτομο δυσκολεύεται να προσανατολιστεί και να φορέσει σωστά τα ενδύματα του. Συχνά τα πιάνει με τρόπο αφύσικο και αν τύχει και τα τοποθετήσει σωστά δεν μπορεί να κάνει τις διορθωτικές κινήσεις για να τα στρώσει σωστά επάνω στο σώμα του.

Επιδεξιότητες που διατηρούνται στην ΝΑ

Κατά την αποδιοργάνωση των ανωτέρω νοητικών λειτουργιών στην ΝΑ, υπάρχουν και κάποιες που κάποιες φορές διατηρούνται με ανεξήγητο τρόπο. Το φαινόμενο παρατηρείται και έπειτα από άλλες παθήσεις ή αφασικές διαταραχές (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο), χαρακτηριστικές είναι οι περιπτώσεις ενός ζωγράφου και ενός πιανίστα που διατηρούσαν τις καλλιτεχνικές και νοητικές τους ικανότητες ενώ είχαν σημαντικές αφασικές διαταραχές.

δ) ΑΓΝΩΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Από τις αγνωσικές διαταραχές ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν οι οπτικές. Οι οπτικές αγνωσίες εμφανίζονται πολύ νωρίς στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου, και αφορούν κυρίως την αναγνώριση εικόνων αντικειμένων στην δοκιμασία Roppelreuter. Πρέπει να τονιστεί πως η αναγνώριση των αντικειμένων αυτών καθ' εαυτών καθώς και η ταξινόμηση των χρωμάτων διατηρούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Έχει παρατηρηθεί ότι από μορφογνωστική άποψη:

α) Τα συνήθη αντικείμενα απαιτούν μικρότερη διερεύνηση από ότι οι γεωμετρικές μορφές, και ότι σε δοκιμασίες που περιλαμβάνουν την αναγνώριση συνήθων αντικειμένων οι ασθενείς δεν κάνουν λάθη

β) Όταν υπάρχουν τέσσερα διαφορετικά τρισδιάστατα στοιχεί προς εκλογή αυτά αναγνωρίζονται εύκολα. Αντίθετα όταν παρουσιάζονται τρία παρόμοια τρισδιάστατα αντικείμενα με παρόμοια μορφή (όχι σφαιρικά) εμφανίζονται λάθη στο προλειτουργικό στάδιο. Οι μορφές (γενικά) μεγάλου μεγέθους αναγνωρίζονται πάντα, ενώ αυτές με μεσαίο και μικρό μέγεθος συγχέονται στο 1/3 των περιπτώσεων περίπου. Εξαίρεση αποτελούν οι σφαίρες διαφορετικού μεγέθους, οι οποίες αναγνωρίζονται όλες.

γ) Η αναγνώριση μορφών με δυο διαστάσεις είναι ευκολότερη όταν αυτές είναι ανοικτές παρά κλειστές, ενώ οι τετράγωνες και κυκλικές διακρίνονται ευκολότερα από αυτές που έχουν γωνίες.

Υπάρχουν ακόμη πολλές χαρακτηριστικές περιπτώσεις αναγνώρισης ή όχι συγκεκριμένων σχημάτων.

3. ΑΠΟΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ ΣΕ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Η νευρολογική σημειολογία

Η νευρολογική σημειολογία και η αποδιοργάνωση της λειτουργικότητας περιγράφονται κυρίως σε αντιδιαστολή με τα διάφορα στάδια της ωρίμανσης του ΚΝΣ.

Έτσι, στην ΝΑ περιγράφεται επανεμφάνιση αρχαϊκής συμπεριφοράς, κατά την οποία χάνεται ο εκούσιος χαρακτήρας της κίνησης και εμφανίζονται αρχέγονα ανακλαστικά (π.χ. στοματικό, συλλήψεως κτλ) καθώς και παρασιτικές κινήσεις (π.χ. συγκινησίες) που η εξαφάνιση τους κατά την παιδική ηλικία είναι δείκτης ωρίμανσης του εγκεφάλου.

Σε κάποιες άλλες περιπτώσεις, οι κινητικές λειτουργίες, προσεγγίζοντας τις παιδικές συνήθειες, παίρνουν διαφορετικές όψεις (π.χ. στερεοτυπίες).

Περιγράφονται τέσσερα στάδια αποδιοργάνωσης αυτού του τύπου:

- Στο πρώτο στάδιο η νευρολογική εξέταση είναι φυσιολογική, αλλά προοδευτικώς εμφανίζονται ήπιος τρόμος, αραιές συγκινησίες απομίμησης και ορισμένα σημεία αισθητικής απόσβεσης σε ταυτόχρονο ερεθισμό (π.χ. σε κτύπημα με το δάκτυλο από τον εξεταστή συγχρόνως στο χέρι και στο πόδι, ο ασθενής αντιλαμβάνεται μόνο το χτύπημα στο χέρι).

- Στο δεύτερο στάδιο, το πρόσωπο είναι ανέκφραστο αλλά παίρνει εύκολα έκφραση σε μια συζήτηση. Σε όρθια στάση ο κορμός είναι καθηλωμένος περίπου όπως σε παρκινσονικό ασθενή. Οι κινήσεις των άνω άκρων είναι περιορισμένες, χωρίς όμως κάμψη των αντιβραχίων. Κατά τη βάδιση υπάρχει δυσβασία, αλλά όχι μικροβηματισμός. Όταν ο ασθενής κάθεται είναι δύσκαμπτος και δεν γέρνει την πλάτη του στην πλάτη του καθίσματος. Τα χέρια τοποθετημένα επάνω στα γόνατα, κάνουν ενίοτε κινήσεις τριβής ή ελαφρά κτυπήματα, σε συνδυασμό με άλλες στερεοτυπίες. Η προσοχή είναι διαταραγμένη και αυτό έχει επίπτωση στις διάφορες πράξεις που καλείται να επιτελέσει. Οι πράξεις μένουν ημιτελείς και γίνονται μόνον μετά από επαναλαμβανόμενη παρότρυνση. Επίσης συχνές είναι οι συγκινησίες οι οποίες είναι αμφοτερόπλευρες και ποικίλουν ανάλογα με την προσοχή που δίνει ο ασθενής ή ο εξεταστής στο ακίνητο μέλος. Συχνά προσβάλλεται και η οπτική τονικότητα. Πρόκειται για δυσκολίες της καθήλωσης. Όταν καλείται ο ασθενής να περιγράψει μια εικόνα, τα μάτια του μετά από μερικές ασαφείς κινήσεις, κολλάνε σε ένα τμήμα της εικόνας. Η διατήρηση της καθήλωσης αυτής είναι σημαντική, ο ασθενής δεν μετακινεί το βλέμμα σε άλλα στοιχεία της εικόνας παρά μόνο ύστερα από επίμονη παρότρυνση του εξεταστή. Σημειώνεται ότι το ανακλαστικό συλλήψεως του βλέμματος δεν παρατηρείται ποτέ σε εικόνες μικρών διαστάσεων.
- Στο τρίτο στάδιο της κινητικής αποδιοργάνωσης, εμφανίζονται στερεοτυπίες με τη μορφή μιας μεμονωμένης κίνησης όταν ο ασθενής είναι ξαπλωμένος. Οι στερεοτυπίες αυτές ονομάζονται «εργασία κλινοστρωμνής». Εκλύονται στην αρχή από συγκίνηση ή από τοποθέτηση στο χέρι του ασθενή κάποιου κομματιού χαρτιού ή υφάσματος.
- Στο τέταρτο στάδιο τα παραπάνω συμπτώματα αυξάνουν. Η βάδιση διαταράσσεται και παρατηρείται μικροβηματισμός. Τα ανακλαστικά σύλληψης των χειρών αυξάνουν με μια τάση του ασθενή να συλλάβει το αντικείμενο που πλησιάζει προς αυτόν. Στα κάτω άκρα εμφανίζεται το φαινόμενο του Potzi (παράδοση σύσπαση του τετρακέφαλου κατά την δοκιμασία Laseque)

Άλλες στερεοτυπίες που παρατηρούνται είναι ο συνδυασμός κινήσεως τριβής. Τρίψιμο του αντίχειρα με τον δείκτη, τρίψιμο των χειρών στα γόνατα ή στους μηρούς, πολύμορφες κινήσεις των κάτω άκρων που παρατηρούνται σε ασθενείς με διαταραχές βάδισης.

Όλες αυτές οι κινητικές δραστηριότητες είναι ανάμικτες μεταξύ τους και δεν είναι δυνατό να διακριθεί μια εκλεκτική σειρά κατά την πραγματοποίησή τους.

Στο τελευταίο στάδιο ιδιαίτερα εντυπωσιακές εμφανίζονται οι οφθαλμικές διαταραχές. Οι αυτόματες οφθαλμικές κινήσεις είναι μειωμένες, στην προσπάθεια ανάγνωσης το βλέμμα αναπηδά από γραμμή σε γραμμή χωρίς όμως τάση σύλληψης. Αναφέρεται επίσης ότι η οφθαλμοκινητικότητα δυσχεραίνεται από τις κινήσεις της κεφαλής.

Οι διαταραχές της βάδισης στην αρχή τουλάχιστον της νόσου δεν είναι χαρακτηριστικές, προοδευτικώς όμως παρατηρούνται, και φθάνουν σε ποσοστό 30% με 50%.

Τέλος, επιληπτικές κρίσεις παρατηρούνται και αναφέρονται σε προχωρημένες μορφές της νόσου σε ποσοστά από 10% μέχρι 30%³⁸.

Η ΟΡΑΣΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Η διαταραχή του οπτικού συστήματος στη νόσο Alzheimer, είναι γνωστή από καιρό, τόσο από κλινικές παρατηρήσεις όσο και από πειραματικά στοιχεία. Αυτές οι οπτικές διαταραχές είναι δυνατόν να εμφανιστούν συγχρόνως με την έναρξη της νόσου.

Μέχρι στιγμής όλα τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι πρόκειται για διαταραχές αυτές έχουν σχέση με ορισμένα σημεία του οπτικού συστήματος. Οι διαταραχές αυτές μάλιστα, είναι πολλές φορές τα πρώτα συμπτώματα της ΝΑ. Όσον αφορά αυτά τα πρώτα συμπτώματα, πρόκειται κυρίως για διαταραχές προσανατολισμού στην ανάγνωση κειμένων και οι οποίες, στην αρχή της νόσου τουλάχιστον, υποδηλώνουν περισσότερο διαταραχή χώρου παρά λόγου. Στη συνέχεια εμφανίζονται και άλλες διαταραχές. Υπάρχουν διαταραχές στην δοκιμασία αντιγραφής σχεδίων και εικόνων, ενώ αναφέρονται περιπτώσεις που ασθενείς προσκρούουν σε μεγάλο μεγέθους αντικείμενα που βρίσκονται μπροστά τους (π.χ. έπιπλα) δίνοντας την εντύπωση ότι δεν τα βλέπουν. Συχνά είναι επίσης τα παράπονα από ασθενείς για μειωμένη όραση ή για προβλήματα με τα

γυαλιά οράσεως, παρόλο που η οπτική τους οξύτητα δεν είναι περισσότερο μειωμένη σε σχέση με άλλους ανθρώπους της ηλικίας τους. Επίσης δεν μπορούν να εντοπίσουν με ακρίβεια αντικείμενα στον χώρο και να καθορίσουν τις τοπογραφικές σχέσεις μεταξύ τους. Τέλος Η αίσθηση της κίνησης, η οποία εξετάζεται με τη μετάθεση κινούμενων στόχων μειώνεται ακόμη περισσότερο στην ΝΑ σε σχέση με την μείωση που οφείλεται στην ηλικία (και είναι σημαντική).

Η ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Στα κριτήρια πιθανής ΝΑ αναφέρεται ότι υπάρχει απουσία αγγειακών διαταραχών. Αυτό αναφέρεται σε αμιγείς μορφές της ΝΑ. Ωστόσο από νεκροτομικές μελέτες φαίνεται ότι συχνά υπάρχει σχέση μεταξύ ΝΑ και αγγειακών παθήσεων. Με βάση τα παραπάνω και έχοντας υπόψη ότι η συνύπαρξη Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων είναι συχνότερη από όσο θα μπορούσε να θεωρηθεί τυχαία, αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον η αντιμετώπιση παραγόντων αγγειακού κινδύνου σαν μέτρο επιβράδυνσης της νοητικής έκπτωσης στη ΝΑ⁴¹.

Αρτηριακή πίεση και έκπτωση των νοητικών λειτουργιών

Έχει βρεθεί ότι υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ υπερτασικών ατόμων και νοητικής έκπτωσης. Οι επιδόσεις των νευροψυχολογικών δοκιμασιών είναι κατώτερες στους υπερτασικούς (ιδίως σε αυτούς με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο)⁴² και γενικά σε άτομα με μεγάλη αρτηριακή πίεση, χωρίς όμως επιπτώσεις στην καθημερινή τους ζωή. Μεταξύ των νοητικών λειτουργιών που κινδυνεύουν, αυτή που προσβάλλεται περισσότερο είναι η μνήμη⁴³.

Η αρτηριακή υπέρταση στη νόσο του Alzheimer

Έχει ήδη γίνει γνωστό ότι οι εστιακές αγγειακές εγκεφαλικές βλάβες είναι δυνητικά υπεύθυνες για την εμφάνιση ανοιών, η σχέση αρτηριακής πίεσης και ανοιών είναι περισσότερο πολύπλοκη⁴¹. Αναφέρεται ότι οι προκλινικές εγκεφαλικές βλάβες τύπου ΝΑ, ευνοούν την εμφάνιση ΝΑ μετά από ένα Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο⁴⁴. Με βάση μελέτες και έρευνες σε ασθενείς και επί του γενικού πληθυσμού υπάρχει βάσιμες υπόνοιες ότι η αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπέρτασης (ειδικά στην τρίτη ηλικία,

στην οποία η υπέρταση θεωρείται καλοήθης και δεν της δίνουν τόση σημασία) ίσως αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα προφύλαξης και πρόληψης απέναντι στην εμφάνιση ανοιών γενικά και ΝΑ ειδικότερα.

Η αρτηριακή υπόταση στην Νόσο Alzheimer

Έχει βρεθεί ότι στη ΝΑ η αρτηριακή πίεση εμφανίζεται χαμηλότερη σε σχέση με την πίεση του ασθενή πριν την εμφάνιση της νόσου⁴⁵. Η αρτηριακή πίεση κατέβαινε τόσο περισσότερο όσο περισσότερες γινόνταν και εμφανιζόταν οι βλάβες της λευκής ουσίας. Γενικά σήμερα, θεωρείται ότι η αρτηριακή υπόταση είναι μια από τις συνέπειες της ΝΑ⁴¹.

Ταυτόχρονη και ομοιογενής αποδιοργάνωση των ψυχολογικών, νευροψυχολογικών και νευρολογικών λειτουργιών στη νόσο Alzheimer

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, η αποδιοργάνωση των ψυχολογικών, νευροψυχολογικών και νευρολογικών λειτουργιών γίνεται στην ΝΑ με τρόπο ομοιογενή. Δηλαδή μόλις μια διαταραχή εμφανιστεί σε ένα επίπεδο (π.χ. ψυχολογικό) τότε μια ανάλογη διαταραχή εμφανίζεται σε άλλο επίπεδο (νευροψυχολογικό ή νευρολογικό).

Παρακάτω αναφέρονται 4 στάδια της αποδιοργάνωσης αυτής στα τρία επίπεδα (ψυχολογικό, νευροψυχολογικό, νευρολογικό) στην ΝΑ

1° Στάδιο

- Έναρξη διαταραχών στο διαχωρισμό μεταξύ βάρους και όγκου
- Έλλειψη λέξης, αρχή κατασκευαστικής απραξίας, δυσκολία αναγνώρισης αντικειμένων σε ατελείς εικόνες και έπειτα τεμαχισμένων ή ανακατωμένων εικόνων, δακτυλική αγνωσία (εντόπιση στο άλλο χέρι των δακτύλων που αγγίζει ο εξεταστής)
- Ήπιος τρόμος, συγκινησίες απομίμησης

2° Στάδιο

- Διαταραχές στο διαχωρισμό μεταξύ όγκου και βάρους αλλά διατήρηση της έννοιας του όγκου και του βάρους
- Περιφράσεις εκεί που είναι δυνατόν να αναφερθεί ένα αντικείμενο με μια λέξη, απώλεια στην αίσθηση του βάθους στην

κατασκευαστική απραξία, δυσκολία μίμησης πολύπλοκων χειρονομιών, σαφής δακτυλική αγνωσία.

- Ανέκφραστο πρόσωπο, απραξία βάδισης, αυτόματα αντανακλαστικά (συλλήψεως κτλ)

3° Στάδιο

- Διατήρηση μόνο της έννοιας του βάρους
- Μία λέξη αντί άλλης, σχεδιάζει τον κύβο με δυο μόνο πλευρές και αργότερα με μια, δυσαρθρία, ιδεοκινητική απραξία, διαταραχές της στερεογνωσίας και της μίμησης συμβολικών πράξεων.
- Ποικίλες στερεοτυπίες

4° Στάδιο

- Απώλεια όλων των ικανοτήτων, εκτίμησης, όγκου, βάρους κτλ
- Παραποιημένες λέξεις, φαινόμενο closing in στην αναπαραγωγή του κύβου, απραξίες όλων των τύπων και σωματοαγνωσία.
- Ποικίλα σημεία του μετωπιαίου λοβού

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER

(Συμπεράσματα)

Μετά την περιγραφή των κυριότερων κλινικών μορφών της ΝΑ, θα πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχουν διάφορες ταξινομήσεις των μορφών της ΝΑ. Σύμφωνα με μια από αυτές η ΝΑ διακρίνεται στην προγεροντική, γεροντική, και στην άτυπη μορφή της.

A. Προγεροντική άνοια Νόσου Alzheimer (νόσος Alzheimer τύπου2)

Η προγεροντική άνοια της νόσου Alzheimer συμβαίνει πριν την ηλικία των 65 ετών, με εξέλιξη αρκετά ταχεία προς αποδιοργάνωση και περιλαμβάνει πολλές σημαντικές διαταραχές αμφότερων των φλοιωδών λειτουργιών του εγκεφάλου. Στις περισσότερες περιπτώσεις επέρχονται αρκετά νωρίς αφασία, αγνωσία, απραξία, αγραφία και αλεξία. Η διάγνωση στηρίζεται στην παρουσία άνοιας που αντιστοιχεί στην παραπάνω περιγραφή με έναρξη πριν τα 65 χρόνια και ταχεία εξέλιξη των συμπτωμάτων. Η παρουσία οικογενειακού ιστορικού στη ΝΑ, η τρισωμία 21, η λεμφωμάτωση, ενισχύουν την διάγνωση αλλά δεν είναι απαραίτητα.

B. Γεροντική άνοια της Νόσου Alzheimer (νόσος Alzheimer τύπου1)

Πρόκειται για την άνοια της ΝΑ της οποίας η κλινική έναρξη είναι μετά το 65^ο έτος της ηλικίας, συνήθως στο τέλος της όγδοης δεκαετίας και η εξέλιξή της είναι βραδεία και προοδευτική ενώ το κύριο χαρακτηριστικό της είναι η διαταραχή της μνήμης. Η διάγνωση στηρίζεται στην παρουσία της άνοιας που περιγράφηκε σε προηγούμενες παραγράφους.

Γ. Άτυπη μορφή της Νόσου Alzheimer

Σε αυτή την κατηγορία ταξινομούνται οι άνοιες που δεν απαντούν στις κλινικές περιγραφές και στις οδηγίες για τη διάγνωση της άνοιας Alzheimer προγεροντικού ή γεροντικού τύπου. Περιλαμβάνει επίσης τις μεικτές μορφές άνοιας (αγγειακές και Alzheimer)³⁸.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

Ενώ στις πρώτες περιγραφές της νόσου Alzheimer δεν αναφερόταν καμία άλλη διαταραχή εκτός από την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, έχει γίνει πλέον αποδεκτό, και μέσα από πειράματα και μελέτες, ότι η ΝΑ προκαλεί συχνά στους ασθενείς και παθολογικά ευρήματα από νευρολογικής πλευράς, σε σχέση με την κινητικότητα (π.χ. παρκινσονισμός, χορεία, μυόκλονος κτλ), φλοιοπρομηκικά αντανakλαστικά, πυραμιδική σημειολογία και επιληπτικές κρίσεις. Επιπλέον η παρουσία αυτών των ευρημάτων εμπλέκεται και στην ετερογένεια της νόσου.

Συχνότητα εμφάνισης παρκινσονισμού σε ασθενείς με ΝΑ:

Παρόλο που η εμφάνιση παρκινσονισμού σε ασθενείς με ΝΑ έχει πλέον πιστοποιηθεί, υπάρχουν πολύ μεγάλες διακυμάνσεις στα ποσοστά εμφάνισης του παρκινσονισμού. Σε διάφορες μελέτες που έχουν γίνει τα ποσοστά εμφάνισης παρκινσονισμού εμφανίζονται πάρα πολύ διαφοροποιημένα. Αυτό συμβαίνει εξ αιτίας των διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων για τον παρκινσονισμό και στην λήψη ή όχι υπ' όψιν των συνθηκών διαβίωσης των ασθενών και της λήψης ή όχι νευροληπτικών. Έτσι σε ασθενείς που ήταν σε κάποιο ίδρυμα η συχνότητα εμφάνισης παρκινσονισμού είναι μεγαλύτερη.

Κλινικά χαρακτηριστικά του παρκινσονισμού στην ΝΑ:

Οι ασθενείς με ΝΑ εμφανίζουν παρκινσονισμό ακινητικού τύπου που εκδηλώνεται με βραδυκινησία, δυσκαμψία με υπομιμία, διαταραχή βάδισης με μικρά συρρόμενα βήματα⁴⁶. Είναι κοινά αποδεκτό ότι οι ασθενείς με παρκινσονισμό εμφανίζουν πιο ταχεία εξέλιξη της νόσου.

Άλλες διαταραχές της κινητικότητας στην ΝΑ:

Άλλες διαταραχές της κινητικότητας στην ΝΑ είναι ο μυόκλονος (ακούσια κίνηση) ο οποίος θεωρείται εκδήλωση του τελικού σταδίου της νόσου ενώ σχετίζεται και με την έναρξη της ΝΑ σε νεαρή ηλικία⁴⁷. Ο μικροπολυμυόκλονος (μικρά τινάγματα σε περιφερειακούς μυς) και η

χορεία είναι κάποιες από τις διαταραχές κινητικότητας που παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με ΝΑ.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΉ ΔΙΕΡΕΨΝΗΣΗ ΣΤΗ ΝΉΣΟ ALZHEIMER

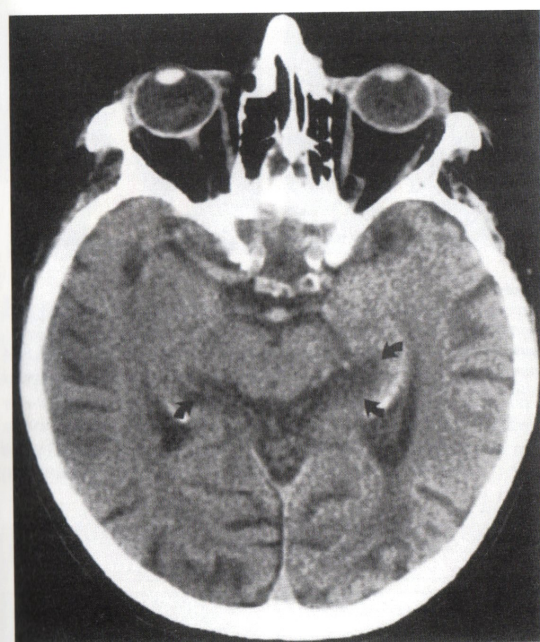
Σε περιπτώσεις τυπικής ΝΑ απαιτείται σχετικά περιορισμένος αριθμός εξετάσεων (πίνακας 4). Στις ομάδες υψηλού κινδύνου ίσως να είναι χρήσιμη και η πραγματοποίηση και άλλων δοκιμασιών (όπως της δοκιμασίας HIV)⁴⁸. Η απεικόνιση του εγκεφάλου με απεικονιστική (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι ενίοτε (όχι σε κάθε περίπτωση) επιβεβλημένη για τον αποκλεισμό δομικών εγκεφαλικών διαταραχών (όγκων, υποσκληριδίων αιματωμάτων, υδροκεφάλου, αγγειακών επεισοδίων – πίνακας 5.) Στη ΝΑ οι προαναφερθείσες απεικονιστικές τεχνικές συνήθως καταδεικνύουν εγκεφαλική ατροφία, συχνά ασύμμετρη, που αφορά κυρίως τους κροταφικούς λοβούς.

- Γενική αίματος
- Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Δείκτες θυρεοειδικής λειτουργίας
- Ηλεκτρολύτες και ασβέστιο ορού
- Γλυκόζη ορού
- Ουρία / κρεατίνη ορού, επίπεδα βιταμίνης B12, ηπατικές δοκιμασίες
- Ορολογικός έλεγχος για σύφιλη

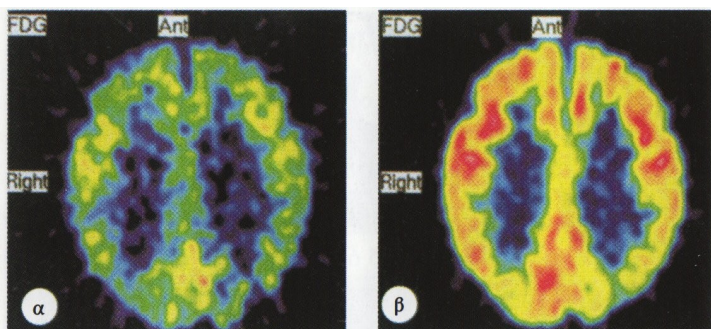
Πίνακας 4. Ελάχιστα απαιτούμενος διαγνωστικός έλεγχος για τη ΝΑ σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης (CCCAD 1991)⁴⁰.

- Ηλικία κάτω των 60 ετών
- Αντιπηκτική αγωγή ή ιστορικό διαταραχής της πήξης
- Πρόσφατη κάκωση της κεφαλής
- Ιστορικό νεοπλασίας
- Ανεξήγητα νευρολογικά συμπτώματα
- Ταχεία, ανεξηγήτη επιδείνωση σε διάστημα εβδομάδων
- Διάρκεια νόσου μικρότερη των δυο ετών
- Ιστορικό ακράτειας ούρων και διαταραχών βάδισης νωρίς στην πορεία του ανοϊκού συνδρόμου
- Νέα εστιακά σημεία
- Αταξία βάδισης

Πίνακας 5. Κριτήρια χρήσης της CT εγκεφάλου στην καθημερινή κλινική πρακτική (CCCAD 1991)⁴⁰.



Εικόνα 8. Τροποποιημένη εγκάρσια τομή CT εγκεφάλου μιας γυναίκας με ΝΑ. Η διεύρυνση των χοριοειδών σχισμών του Ιπποκάμπου σημειώνονται με βέλη⁴⁰.



Εικόνα 9. Λειτουργική απεικόνιση εγκεφάλου ασθενούς με ΝΑ πριν (α) και κατά τη διάρκεια (β) θεραπείας με αναστολέα χολινεστεράσης. Η χρωματική κλίμακα επισημαίνει τον τοπικό μεταβολισμό γλυκόζης μετά Ε.Φ. χορήγηση F FDG. Είναι εμφανής η κατά 20 -30% αύξηση του τοπικού μεταβολισμού της γλυκόζης⁴⁰.



Εικόνα 10. Απεικόνιση φυσιολογικού εγκεφάλου και εγκεφάλου με ΝΑ⁴⁰.

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Νευροψυχολογική εκτίμηση

Η λεπτομερής νευροψυχολογική εκτίμηση απαιτείται σε ορισμένες πρώιμες περιπτώσεις απώλειας των γνωστικών δεξιοτήτων, καθώς υφίσταται μια «γκρίζα» περιοχή μεταξύ φυσιολογικής γήρανσης και ΝΑ⁴⁹.

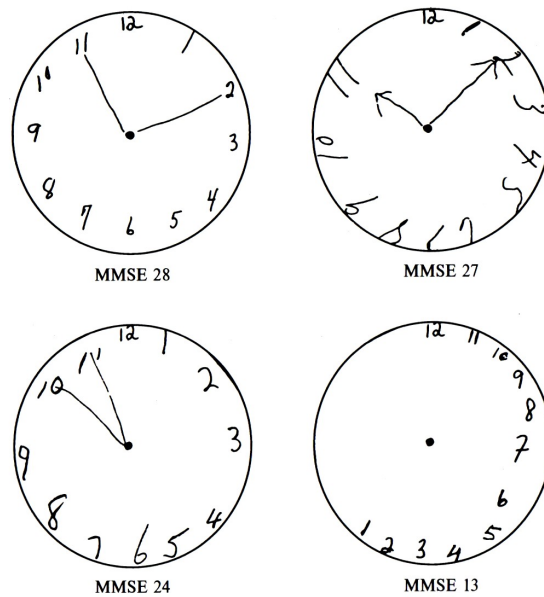
Οι πλέον ευαίσθητες δοκιμασίες για την πρώιμη ΝΑ ελέγχουν:

- Την επεισοδιακή μνήμη, την μνήμη δηλαδή προσφάτων ή απώτερων γεγονότων
- Τον λόγο, ιδίως τη λεξιλογική ευχέρεια
- Τις εκτελεστικές δεξιότητες

Στο ιατρείο, αντί του M.M.S.E. μπορεί να ζητηθεί από τον ασθενή να σχεδιάσει ένα ρολόι που δείχνει έντεκα και δέκα (εικόνα 11) τα τέσσερα πλέον διαφοροδιαγνωστικά, μεταξύ ασθενών με ΝΑ και υγιών, σημεία είναι:

- Η ακριβής τοποθέτηση
- Η 12^η ώρα στη σωστή θέση
- Δυο διακριτοί δείκτες
- Σωστή αναπαράσταση της ώρας

Η δοκιμασία του ρολογιού σε συνδυασμό με επίδοση κάτω του 26/30 στο M.M.S.E. αποδείχθηκε ότι οδηγεί σε σωστή διάγνωση άνοιας σε ποσοστό 85% (με 81% ευαισθησία και 90% ειδικότητα)⁵⁰. Η ποσοτική ανάλυση των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας του ρολογιού είναι εφικτή σε εξειδικευμένα νευροψυχολογικά εργαστήρια. Η ποιοτική πάντως εκτίμηση γίνεται άμεσα και από τον οικογενειακό γιατρό.



Εικόνα 11. Αποτελέσματα δοκιμασίας του ρολογιού τεσσάρων ασθενών διαφορετικών σταδίων ΝΑ⁴⁰.

Μια ακόμη δοκιμασία διάγνωσης της νόσου είναι η ικανότητα του ασθενούς στην οδήγηση. Η οδήγηση του αυτοκινήτου αποτελεί ένα τυπικό παράδειγμα συνεργασίας των τριών μορφών μνήμης, αφού η γνώση του δρομολογίου που ακολουθούμε (δηλωτική μνήμη), η δεξιότητα της οδήγησης (μνήμη δεξιοτήτων) και η εργαζόμενη μνήμη συνεργάζονται για να επιτευχθεί το αποτέλεσμα της μετάβασης σε έναν τόπο μέσω της οδήγησης του αυτοκινήτου⁶.

Η ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΤΗΝ ΑΝΟΙΑ

Η άνοια και η κατάθλιψη είναι συχνές νόσοι του ηλικιωμένου. Η άνοια κατά τη μακρά διαδρομή της συναντάει την κατάθλιψη³⁸.

Η κατάθλιψη αποτελεί μια από τις συνήθεις ψυχιατρικές διαταραχές που εμφανίζονται στη νόσο Alzheimer με ποσοστό που σε κάποιες μελέτες υπερβαίνει και το 80% αλλά συνηθέστερα κυμαίνεται για τη μείζονα κατάθλιψη στο 20-25% και τα υπόλοιπα καταθλιπτικά σύνδρομα στο 20-30%⁵¹.

Οι μετρήσεις για την παρουσία κατάθλιψης σε άτομα άνω των 65 χρόνων δίνουν σε διάφορες έρευνες ποσοστά που διαφοροποιούνται σημαντικά ανάλογα με τη διαμονή στο σπίτι ή σε ίδρυμα, ανάλογα με την παρουσία σωματικής νόσου ή μη ανάλογα με το φύλο. Τα ποσοστά παρουσίας κατάθλιψης για τις υγιείς σωματικά γυναίκες που διαμένουν στο σπίτι τους είναι περί το 15% και για τους άνδρες περί το 8%. Είναι υψηλότερα στις επιβαρυνόμενες σωματικά, όπου αναφέρονται ποσοστά μέχρι και 46% σοβαρής (21%) και μέτριας (25%) κατάθλιψης⁵², και κοινωνικά ομάδες ηλικιωμένων⁵³.

Διακρίνουμε δύο βασικού ενδιαφέροντος κατηγορίες που αφορούν την ταυτόχρονη παρουσία καταθλιπτικών και ανοϊκών συμπτωμάτων:

1. Τα αρχικά στάδια της άνοιας κατά τα οποία τα συμπτώματα της κατάθλιψης πρέπει να διακρίνονται από αυτά της άνοιας
2. Την παρουσία κατάθλιψης σε διαγνωσμένα ανοϊκά σύνδρομα.

1. Σε ό,τι αφορά την διάκριση άνοιας και κατάθλιψης:

Η κατάθλιψη και η άνοια έχουν, κυρίως στα αρχικά στάδια της άνοιας, ορισμένα κοινά συμπτώματα. Όταν δεν υπάρχει διαγνωσμένη άνοια, η οριστική διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη.

Η διάγνωση της άνοιας γίνεται ακόμα σήμερα κατά κανόνα σε ήδη σχετικά προχωρημένο στάδιο. Στις περιπτώσεις αυτές τα συμπτώματα της άνοιας είναι αρκετά σαφή και είναι σπάνιο καταθλιπτικά συμπτώματα να τα υπερκαλύπτουν και, η κλινική εικόνα σε συνδυασμό με το ιστορικό, να δυσκολεύει τη διάγνωση.

Όταν, όμως, η εξέταση αφορά άτομα με ήπιες διαταραχές των ανωτέρων λειτουργιών, τότε η επικάλυψη των συμπτωμάτων της άνοιας

από συμπτώματα κατάθλιψης είναι πιο πιθανή και υπάρχουν πολύ περισσότερες πιθανότητες να δημιουργούνται διαγνωστικά προβλήματα.

Υπέρ της διάγνωσης της κατάθλιψης είναι η παρουσία καταθλιπτικού επεισοδίου στο ιστορικό του ασθενούς ή της οικογένειάς του.

Πάντως στις περιπτώσεις όπου όντως έχει ο γιατρός διαγνωστική αμφιβολία η αντικαταθλιπτική φαρμακευτική θεραπεία, μπορεί να αποτελεί και διαγνωστική βοηθητική επιλογή. Η κλινική εικόνα τύπου ανοϊκού συνδρόμου, στην περίπτωση που καλύπτει μια καταθλιπτική διαταραχή βελτιώνεται με ικανοποιητική ύφεση της συμπτωματολογίας σε ποσοστά που πλησιάζουν το 90%. Αντίθετα, σε περίπτωση που η κλινική εικόνα κρύβει μια άνοια ή δεν θα υπάρξει απάντηση στη θεραπεία, ή μπορεί να υπάρξει επίταση των συγχυτικών συμπτωμάτων, λόγω της χορήγησης της φαρμακευτικής αγωγής.

Η τυχόν μη βελτίωση δεν πρέπει απαραίτητα να οδηγεί σε παραίτηση από την προσπάθεια θεραπείας. Αν παραμένουν και οι παραμικρές διαφοροδιαγνωστικές αμφιβολίες, πρέπει να υπάρχει επιμονή στην προσπάθεια αντιμετώπισης της κατάθλιψης με εξάντληση των μέσων που έχουμε στη διάθεσή μας. Οι ανθεκτικές μορφές κατάθλιψης αποτελούν αιτίες λανθασμένων διαγνώσεων στις περιπτώσεις στις οποίες συνυπάρχουν συμπτώματα τύπου σύγχυσης.

Είναι πιθανόν μόνο ο χρόνος να δώσει τη διαγνωστική λύση με την εξέλιξη της άνοιας και την υπερκάλυψη των συμπτωμάτων της κατάθλιψης από αυτά της άνοιας ή τη διαφοροποίηση της κλινικής εικόνας της κατάθλιψης.

2. Σε ό,τι αφορά την παρουσία κατάθλιψης στις διαγνωσμένες άνοιες:

Σε ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά των περιπτώσεων των διαγνωσμένων περιπτώσεων άνοιας συνυπάρχει κατάθλιψη, (σε περίπου 20% σοβαρή σε άλλο τόσο μέτρια ή και τύπου δυσθυμίας)⁵⁴. Αυτό ισχύει για την όποια αιτιολογία άνοια⁵⁵.

Στη νόσο Alzheimer σε 30-40% των περιπτώσεων αναπτύσσεται μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο.

Η κατάθλιψη του ατόμου με άνοια, όπως και γενικά η κατάθλιψη σε άτομα Τρίτης Ηλικίας, παραμένει συχνά αδιάγνωστη και συχνά δεν αντιμετωπίζεται⁵⁶. Τόσο ο διαγνωστικός προβληματισμός μεταξύ άνοιας και κατάθλιψης, όσο και η υποαναγνώριση της κατάθλιψης είναι φαινόμενο που συναντάται και σε περιπτώσεις νέων σε ηλικία ασθενών με διάγνωση νόσου Alzheimer, όπως και σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς. Αλλά, δεδομένης της μειωμένης επίπτωσης της νόσου Alzheimer σε νεώτερες ηλικίες, και επειδή η εγρήγορση και κινητοποίηση συγγενών και γιατρών είναι εξασφαλισμένη στις νεώτερες ηλικίες, είναι κάτι που δεν εκδηλώνεται σαν πρόβλημα ιδιαίτερα συχνά.

Να σημειωθεί ότι οι ψυχολογικές μεταβολές που συνοδεύουν το πέρασμα των χρόνων (επιβράδυνση της σκέψης, επιδείνωση της μνήμης, μείωση του ενθουσιασμού και της αναζήτησης, αλλαγή στα σχήματα του ύπνου) αποτελούν κοινά στοιχεία τόσο φυσιολογικής γήρανσης, όσο και διαταραχών ανωτέρων λειτουργιών και κατάθλιψης με λογική συνέπεια το διαγνωστικό προβληματισμό.

Υπάρχει η πιθανότητα μια κατάθλιψη, ιδίως όταν χρονίσει, να οδηγήσει σε διαταραχές τύπου σύγχυσης με άλλους μηχανισμούς:

Να περιορίσει την όρεξη για φαγητό, για παράδειγμα, και να δημιουργηθούν διατροφικές ή μεταβολικές διαταραχές που αποτελούν αίτια δευτερογενούς άνοιας. Όταν στον ήδη αδυνατισμένο οργανισμό προστεθεί μια τέτοια ανωμαλία το έδαφος είναι πρόσφορο για κάποια λοίμωξη, που με τη σειρά της θα επιδεινώσει την εικόνα σύγχυσης του ηλικιωμένου ατόμου και που επίσης αποτελεί αίτιο δευτερογενούς άνοιας.

Σε κάθε περίπτωση, επομένως, η αντιμετώπιση τόσο της όποιας διαταραχής (μεταβολικής, ανεπάρκειας σε κάποια βιταμίνη ή λοίμωξης) όσο και η αντιμετώπιση της κατάθλιψης είναι επιβεβλημένα.

Η πλήρης συμπτωματολογία της κατάθλιψης περιλαμβάνει⁵⁷:

- Συναίσθημα καταθλιπτικό (μέχρι έντονη δυσφορία με ανησυχία)
- Απώλεια ενδιαφερόντων
- Απώλεια ευχαρίστησης
- Μειωμένη ενεργητικότητα (μέχρι του σημείου η ψυχοκινητική επιβράδυνση να αποτελεί το προεξάρχον σύμπτωμα),

περιορισμένη δραστηριότητα (μέχρι αδυναμίας συνέχισης συνήθων δραστηριοτήτων)

- Εύκολη κόπωση
- Μειωμένη αυτοεκτίμηση
- Μειωμένη εμπιστοσύνη στον εαυτό
- Απαισιοδοξία για το μέλλον
- Μείωση της προσοχής και συγκέντρωσης
- Μείωση της όρεξης
- Διαταραχές του ύπνου
- Ιδέες ενοχής
- Ιδέες αναξιοτήτας
- Σκέψεις ή και πράξεις αυτοκτονίας

Η διάγνωση της κατάθλιψης στα άτομα με άνοια μπορεί να διαφοροποιείται σε σχέση με τη διάγνωση της κατάθλιψης και σε νεώτερα άτομα, αλλά και σε ηλικιωμένους που δεν παρουσιάζουν άνοια, επειδή συχνά η συμπτωματολογία εκδηλώνεται άτυπα.

Στους ηλικιωμένους, και κατά μείζονα λόγω στα άτομα με άνοια, η αξιολόγηση πρέπει να γίνεται με τα πλέον αντικειμενικά σημεία:

- Επιβράδυνση
- Διαταραχές ύπνου
- Διαταραχές όρεξης
- Απώλεια βάρους

Η φαρμακευτική θεραπεία έχει όλες τις πιθανότητες να είναι αποτελεσματική σε αρχικά στάδια της νόσου, ενώ έχει ενδιαφέρον να επιχειρείται και σε σχετικά προχωρημένα στάδια της νόσου, όπου τα νεώτερα δεδομένα δεν αποκλείουν την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής παρέμβασης σε κάθε μορφή άνοιας.

Η απόφαση για φαρμακευτική παρέμβαση δεν πρέπει να επηρεασθεί από τη διαγνωστική κατηγορία και τη μορφή κατάθλιψης. Ήπιες και σοβαρές μορφές κατάθλιψης, δυσθυμική διαταραχή, αλλά και καταθλίψεις που δεν καλύπτουν όλα τα διαγνωστικά κριτήρια είναι πιθανό να απαντήσουν στην αντικαταθλιπτική αγωγή³⁸.

Η ΨΕΥΔΟΑΝΟΙΑ

Ο όρος «ψευδοάνοια» πρωτοχρησιμοποιήθηκε από τους Madden, Luban, Kaplan, Manfredi για να περιγράψει ηλικιωμένους καταθλιπτικούς αρρώστους⁵⁸. Ιδιαίτερα τις τελευταίες δεκαετίες, το ενδιαφέρον για τις ψευδοανοϊκές καταστάσεις έχει αυξηθεί στο μέτρο που ολοένα και περισσότερο αποσαφηνίζεται το κλινικό σύνδρομο της άνοιας από αιτιολογική και παθογενετική άποψη ενώ, παράλληλα, διευρύνεται και η κατανόηση πολλών ψυχικών διαταραχών (όπως π.χ. η κατάθλιψη) στα πλαίσια των οποίων μπορούν να εμφανιστούν «ψευδοανοϊκές» καταστάσεις.

Παρά την εμπειρικά διαπιστούμενη κλινική εμφάνιση της ψευδοάνοιας, το νοσολογικό της status είναι αβέβαιο και διφορούμενο⁵⁹. Δε μπορεί να θεωρηθεί νοσολογική οντότητα με μια αυστηρή έννοια: δεν υπάρχουν συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού των περιπτώσεων, τέτοια που να προσδίδουν στην κλινική εικόνα την απαιτούμενη νοσολογική εγκυρότητα και τη διαγνωστική αξιοπιστία και εξειδίκευση μιας νοσολογικής οντότητας. Προς το παρόν, λοιπόν, η «ψευδοάνοια» παραμένει ένας γενικός και χαλαρά οριζόμενος περιγραφικός όρος που χαρακτηρίζει συλλήβδην καταστάσεις στις οποίες μια ψυχική διαταραχή «μιμείται» ή «γελοιογραφεί» την (πραγματική) άνοια⁶⁰. Οι καταστάσεις αυτές στις οποίες κατά καιρούς έχει αναφερθεί η εμφάνιση ψευδοάνοιας είναι τόσο διαφορετικές μεταξύ τους όπως είναι η μείζων κατάθλιψη, οι άτυπες διασχιστικές διαταραχές, η διαταραχή μετατροπής, διαταραχές της προσωπικότητας (ιδίως η δραματική και η εξαρτημένη), η σχιζοφρένεια και άτυπες ψυχώσεις, η σχιζοσυναισθηματική διαταραχή αλλά και μη ψυχικές διαταραχές όπως η υπόκριση⁶¹. Επιπλέον, η περιγραφόμενη κλινική εικόνα της ψευδοάνοιας δεν είναι πάντοτε ακριβώς η ίδια στις προαναφερθείσες ψυχικές διαταραχές⁶².

Ο όρος ψευδοάνοια, λοιπόν, υποδηλώνει μια κλινική εικόνα που φαίνεται να είναι άνοια ενώ στην πραγματικότητα δεν είναι. Μοιάζει από φαινομενολογική άποψη με την άνοια επειδή, όπως και στις αληθείς άνοιες⁶³:

Α) Ο άρρωστος εμφανίζει γνωστικές εκπτώσεις, δηλαδή διαταραχές των ανώτερων νοητικών λειτουργιών που συνεπάγονται συμβολικές επιτελέσεις (π.χ. εκπτώσεις της σκέψης, της κρίσης, της κατανόησης κλπ.)⁶⁴

Β) Το συναίσθημα μπορεί να είναι επιπεδωμένο, ή καταθλιπτικό, ή απαθές εναλλασσόμενο μ'ευερεθιστότητα.

Γ) Συχνά υπάρχει ψυχοκινητική επιβράδυνση, διαταραχές του ύπνου και αιτιάσεις για σωματικά ενοχλήματα.

Διαφέρει από τις αληθείς άνοιες κατά το ότι⁶⁵:

Α) Η κλινική εικόνα είναι ηπιότερη από εκείνη της αληθούς άνοιας.

Β) Οι γνωστικές εκπτώσεις έχουν ένα χαρακτήρα άτυπο σε σχέση μ'εκείνων των συγκεκριμένων αληθών ανοιών.

Γ) Πολλές φορές η ανοϊκή εικόνα δεν εξελίσσεται με τη συνέπεια και την τυπικότητα που χαρακτηρίζουν τις αληθείς άνοιες.

Δ) Η πορεία της ανοϊκής εικόνας είναι αναστρέψιμη.

Ε) Δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη νευροπαθολογική διεργασία, ή εστιακή σημειολογία.

Τα παραπάνω στοιχεία ομοιοτήτων και διαφορών της ψευδοάνοιας από την άνοια μπορούν να οδηγήσουν σε ουσιαστικές παρανοήσεις. Κατ' αρχήν, ο όρος «ψευδοάνοια» μπορεί να υποκρύπτει μια απόλυτη διάκριση «οργανικής» - λειτουργικής διαταραχής, συνδέοντας τις γνωστικές εκπτώσεις αποκλειστικά με τις «οργανικές» διαταραχές ενώ γίνεται ολοένα και πιο εμφανές ότι τα όρια του «οργανικού» από το «λειτουργικό» είναι ρευστά στην κατανόησή μας και ασαφώς καθοριζόμενα⁵⁵. Αφετέρου, είναι πλέον σαφές ότι ορισμένες ψυχικές διαταραχές (π.χ. η μείζων κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια, κ.α.) μπορούν «νόμιμα» να περιλαμβάνουν και αληθείς γνωστικές εκπτώσεις⁶⁶ π.χ. η καταθλιπτική ψευδοάνοια είναι αντίστοιχη με τις οργανικές άνοιες και συχνά φαίνεται ότι δεν είναι διόλου «ψευδής»⁶⁴. Δεύτερο, το στοιχείο της αναστρεψιμότητας της ανοϊκής εικόνας δε μπορεί ν' αποτελεί κριτήριο για τη διάκριση της «ψευδούς» από την «αληθή» άνοια⁶⁷, επειδή υπάρχουν άνοιες διαφόρων οργανικών αιτιολογιών που μπορούν να είναι αναστρέψιμες. Γι' αυτό το λόγο άλλωστε η μη αναστρεψιμότητα της κλινικής εικόνας δε συγκαταλέγεται στα διαγνωστικά κριτήρια της άνοιας στα μείζονα διαγνωστικά συστήματα του DSM-IV και της ICD-10⁶⁸.

Απαιτείται, λοιπόν, η αλλαγή της αντίληψής μας για την ψευδοάνοια, τουλάχιστον έτσι όπως ιστορικά περιγράφονταν μέχρι τώρα αυτή η ασαφής ή και αμφιλεγόμενη κλινική κατάσταση. Ένα χρήσιμο σημείο εκκίνησης για μια νέα κατανόηση μπορεί, για λειτουργικούς σκοπούς, να είναι ο περιγραφικός ορισμός του Caine⁵⁵.

- A) εμφάνιση γνωστικών εκπτώσεων σε άρρωστο με ψυχική διαταραχή
- B) γνωστικές εκπτώσεις που μοιάζουν μ' εκείνες μιας οργανικής άνοιας
- Γ) μη ανεύρεση κάποιας εμφανούς νευροπαθολογικής διεργασίας που να δικαιολογεί τις γνωστικές εκπτώσεις.

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις που διέπουν τη φροντίδα του ασθενούς που πάσχει από τη νόσο Alzheimer είναι δύσκολο να περιγραφούν. Και τούτο γιατί οι νοσηλευτές αντιμετωπίζουν ένα μακροχρόνιο νόσημα με ποικιλία συμπτωμάτων τα οποία διαφοροποιούνται από άτομο σε άτομο και μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου.

Το σχέδιο της νοσηλευτικής φροντίδας του ασθενούς περιλαμβάνει:

A) τη χορήγηση κατάλληλων φαρμάκων για τη μείωση του άγχους, τη βελτίωση του ύπνου, την ανακούφιση από τα καταθλιπτικά συμπτώματα ή την επιθετικότητα,

B) τη φυσική άσκηση, την κοινωνική δραστηριότητα, την κατάλληλη διατροφή, τον έλεγχο του εντέρου και της κύστεως και την εξασφάλιση ήρεμου και άνετου περιβάλλοντος.

Ειδικότερα οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις στρέφονται προς τις ακόλουθες κατευθύνσεις:

Πρώτον: Επικοινωνία με τον ασθενή και τους οικείους του.

Δεύτερον: Προαγωγή της ανεξαρτησίας του σε κάποια δυνητικώς εξαρτημένη κατάσταση.

Τρίτον: Παρότρυνση της οικογένειας να συμμετέχει στη φροντίδα, την ασφάλεια από ατυχήματα και την τάση φυγής από την οποία συνήθως τα άτομα αυτά κατέχονται⁶⁹.

Τα προβλήματα επικοινωνίας που παρουσιάζουν οι ανοϊκοί ασθενείς είναι κοινά. Η ομιλία είναι αόριστη, κενή νοήματος και συνήθως αυτόματη, ενώ στην τελική φάση της νόσου το άτομο μπορεί να μην μιλάει καθόλου.

Η ανάγκη επικοινωνίας με τους άλλους είναι τόσο αναγκαία όσο η τροφή και το νερό. Σε μελέτη με θέμα την επικοινωνία των ανοϊκών ασθενών – νοσηλευτών αναφέρεται ότι οι νοσηλευτές δαπανούν μόνον το 10% του χρόνου τους για επικοινωνία με τους ανοϊκούς ασθενείς, ενώ διαθέτουν πολύ περισσότερο χρόνο για συζητήσεις μεταξύ τους.

Τα επίπεδα απομονώσεως στους ανοϊκούς ασθενείς είναι προφανή σε σχέση με άλλους ηλικιωμένους. Η μειωμένη κοινωνική αντίδραση αυξάνει την εξάρτηση του ασθενούς και επιδεινώνει την ψυχοκοινωνική και τη φυσική του κατάσταση.

Οι νοσηλευτές στην προσπάθειά τους να επικοινωνήσουν με τους ασθενείς προβαίνουν σε δημιουργικές παρεμβάσεις, όπως γραπτά μηνύματα, σχήματα, σχέδια, κ.α.

Για να γίνει αποτελεσματικότερη η επικοινωνία με τους ασθενείς αυτούς είναι ανάγκη να ακολουθούνται οι οδηγίες:

- Να μιλάτε σε κανονικό ρυθμό και τόνο.
- Να χρησιμοποιείτε γνωστές λέξεις και απλές προτάσεις.
- Να προτιμάτε περισσότερο τις κλειστές από τις ανοιχτές ερωτήσεις.
- Να αποφεύγετε το απογορευτικό «μη» και να δίνετε θετικές οδηγίες.
- Να αποφεύγετε συζητήσεις που απαιτούν σκέψη, μνήμη και πολλές λέξεις.
- Να δίνετε απλές οδηγίες, που δεν χρειάζεται να θυμάται ο ασθενής περισσότερες από μία πράξεις.
- Να είστε βέβαιοι ότι ο ασθενής σας ακούει και σας παρακολουθεί.
- Να περιμένετε να απαντήσει στην ερώτηση που του κάνετε ή να ανταποκριθεί στις οδηγίες που του δώσατε.
- Αν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί, τότε να επαναλάβετε την ερώτηση ή τη οδηγία με τον ίδιο τρόπο, διαφορετικά θα του αυξήσετε τη σύγχυση.
- Αν ο ασθενής αρνείται να συνεργαστεί μαζί σας, τότε μην τον πιέζετε. Αν προσπαθήσετε ξανά με πιο απλές ερωτήσεις ίσως να ανταποκριθεί καλύτερα.
- Να προσπαθείτε να παρασύρετε τον ασθενή σε συζητήσεις που κάνετε με άλλους ανθρώπους.
- Να αποφεύγετε χαμηλόφωνες συζητήσεις και ψιθυρίσματα μπροστά στον ασθενή, διαφορετικά θα ζημιώσετε τη συμπεριφορά του απέναντί σας
- Ο καλός τρόπος και η ήρεμη φωνή εξασφαλίζουν καλή επικοινωνία με τον ασθενή⁷⁰

Οι αναμνήσεις είναι ανακουφιστικό μέσο για τον ασθενή. Η υπενθύμιση γεγονότων που έχουν αποθηκευτεί στη μνήμη του

λειτουργούν με δύο τρόπους: α) διαπιστώνουμε τι μπορεί να θυμηθεί ο ασθενής και β) πως αντιλαμβάνεται τη φάση του κύκλου της ζωής του⁷¹.

Η μουσική που συνήθιζε να ακούει το άτομο έχει αποδειχτεί ότι ηρέμει, αλλάζει τη διάθεση και τον ανακουφίζει από το άγχος και τον εκνευρισμό⁷².

Το άγγιγμα με την αφή είναι προωθημένο μέσο επικοινωνίας και χαρακτηρίζεται ως δυναμική θεραπευτική παρέμβαση που μπορεί να μεταφέρει θετικά μηνύματα και να αυξήσει τη λεκτική ικανότητα του ασθενή. Μπορεί ακόμα να συνοδεύεται με κινήσεις και θωπείες, όπως ένα χάδι, ένα απαλό κτύπημα στην πλάτη, ένα θερμό σφίξιμο του χεριού και τόσες άλλες μικρές αλλά τόσο σημαντικές πράξεις, που όμως προϋποθέτουν εμπιστοσύνη για να είναι αποτελεσματικές.

Σύμφωνα με καλά τεκμηριωμένες μελέτες, το βάρος της φροντίδας του ηλικιωμένου ανοϊκού ασθενή το σηκώνει η οικογένεια. Με την πάροδο του χρόνου η νοσηλεία του ασθενή γίνεται περισσότερο σύνθετη και τούτο γιατί η επικοινωνία με τους οικείους του επιδεινώνεται ενώ αυξάνεται η εξάρτηση. Τα άτομα που εμπλέκονται στην φροντίδα του, σύζυγοι, αδέρφια, στην προσπάθεια τους να του παρέχουν άνεση και ασφάλεια, υφίστανται φυσική και συναισθηματική εξουθένωση.

Γι' αυτό καθήκον του νοσηλευτή είναι:

- Να ενημερώνει τους συγγενείς του ασθενή για τα χαρακτηριστικά και την πορεία της νόσου
- Να παρέχει οδηγίες για την αποφυγή του καθημερινού άγχους
- Να παρέχει βοήθεια –όπου είναι ανάγκη- για την κάλυψη των αναγκών του ασθενή.
- Να συνεργαστεί μαζί τους στο σχεδιασμό ενός προγράμματος κοινωνικοποίησης του ασθενή
- Να παρέχει οδηγίες σχετικές με την πρόληψη των ατυχημάτων.
- Να προτείνει να γραφούν τα στοιχεία του ασθενούς, η διεύθυνση και το τηλέφωνο, ώστε αν χαθεί να ειδοποιηθεί η οικογένεια.
- Να δώσει οδηγίες σχετικές με το διαιτολόγιο του ασθενή. Οι έρευνες τοποθετούν την απώλεια βάρους ως σύμπτωμα της νόσου του Alzheimer.

- Να συστήσει ειδικό έντυπο εκτιμήσεως της διατροφικής καταστάσεως του ασθενούς (Mini – Nutritional Assessment – MNA).
- Να ενθαρρύνει τους συγγενείς να συνεχίσουν το τόσο κοπιώδες αλλά και τόσο σημαντικό έργο της νοσηλείας του ασθενή.
- Να παρέχει ψυχολογική υποστήριξη, με σκοπό τη μείωση της συγκινησιακής και της σωματικής έντασης.

Τα άτομα που εμπλέκονται στη φροντίδα των θυμάτων της νόσου του Alzheimer είναι αναγκαίο να διαθέτουν ψυχικό σθένος και ηρωισμό. Και τούτο γιατί πολλές φορές δοκιμάζουν βαθιά οδύνη όταν βλέπουν ανθρώπινα πλάσματα να παλινδρομούν και χωρίς αναστολές να συμπεριφέρονται με τρόπο που ποτέ δεν θα τον ενέκριναν. Επομένως στο σχέδιο της νοσηλευτικής φροντίδας των ασθενών αυτών πρέπει να περιληφθεί ειδική μέριμνα για εκείνους που παρέχουν την φροντίδα. Ακολουθεί σχέδιο φροντίδας για την αντιμετώπιση των προβλημάτων του ασθενούς (πίνακας 6). Η αξιολόγηση πρέπει να γίνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα και να καλύπτει όλες τις βιοψυχοκοινωνικές πνευματικές και οικονομικές παραμέτρους της ζωής, να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται σύμφωνα με το στάδιο της εξέλιξης της νόσου, με σκοπό να βελτιώνεται η ποιότητα της ζωής τους και να ανακουφίζονται αυτοί που σηκώνουν το βάρος της φροντίδας τους.

Ανάμεσα στις τόσες απώλειες που υφίστανται τα θύματα της νόσου του Alzheimer η απώλεια της επικοινωνίας με τους άλλους είναι ίσως η μεγαλύτερη. Πολύ χαρακτηριστικά λέγεται : «φαντάσου να ζεις σε έναν κόσμο που κάθε λεπτό της ζωής σου σβήνεται από τη μνήμη σου καθώς το λεπτό αυτό περνάει. Φαντάσου πως η μνήμη σου σβήνεται τελείως ώστε να αρχίζεις να ξεχνάς πώς να μιλάς, πώς να φέρεσαι δημόσια, πώς να ντύνεσαι, ακόμα και πώς να τρώς. Φαντάσου πως θα ήταν η ζωή σου αν, ότι έμαθες κατά τη διάρκεια της εξασθενούσε στη μνήμη σου».

Οι τελευταίες ερευνητικές προσπάθειες φαίνονται περισσότερο ελπιδοφόρες, σε σχέση με την κατανόηση των μηχανισμών και των παραγόντων που ευθύνονται για την καταστρεπτική διεργασία του

εγκεφαλικού φλοιού. Ας ελπίσουμε η πλήρης κατανόηση να είναι πολύ κοντά⁷³.

Νοσηλευτική αξιολόγηση: περιοχές αξιολόγησης

- Πορεία διανοητικής εκπτώσεως
- Εκδηλώσεις συμπεριφοράς
- Συναισθηματικές εκδηλώσεις
- Λειτουργικότητα και κινητικότητα
- Επιθετική συμπεριφορά
- Ασφάλεια
- Φαρμακευτική αγωγή
- Διατροφή
- Ατομική υγιεινή
- Προσωπική εμφάνιση
- Επικοινωνία
- Εκτίμηση γνώσεων και στάσεων φροντιστών
- Συμβουλευτική και εκπαίδευση φροντιστών
- Συναισθηματική υποστήριξη και βοήθεια σε πρακτικά θέματα φροντίδας
- Παρότρυνση να συνδεθούν οι φροντιστές με δίκτυα υποστήριξης

Πίνακας 6.
Σχέδιο νοσηλευτικής φροντίδας ασθενούς με Alzheimer⁷³

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Εισαγωγικά

Η χολινεργική υπόθεση:

Η ιδανική θεραπευτική αντιμετώπιση οποιασδήποτε νοσολογικής οντότητας, άρα και της νόσου Alzheimer (NA) συνίσταται στην αιτιολογική αντιμετώπιση της υποκείμενης παθολογίας. Ωστόσο όταν δεν είναι ακριβώς γνωστή η αιτιολογία της νόσου και υπάρχουν μόνο κάποιες υποθέσεις γύρω από την παθοφυσιολογία της η αντιμετώπιση περιορίζεται στην συμπτωματολογία, δεν είναι δηλαδή αιτιολογική, αλλά συμπτωματική. Έτσι και στην NA στην παρούσα φάση περιοριζόμαστε στη θεραπεία των συμπτωμάτων της νόσου με την ελπίδα ότι με αυτόν τον τρόπο θα επιτύχουμε τη σταθεροποίηση του ασθενούς και την πρόληψη της επιδείνωσης της νόσου. Η συμπτωματική θεραπεία της AD βασίζεται προς το παρόν στη χολινεργική υπόθεση, η οποία υποστηρίζει ότι πολλά από τα γνωστικά, λειτουργικά και συμπεριφορικά συμπτώματα προέρχονται από τη μειωμένη δραστηριότητα των συστημάτων της ακετυλοχολίνης του εγκεφάλου, αποτέλεσμα της απώλειας χολινεργικών νευρώνων του βασικού πυρήνα του Meynert και άλλων πυρήνων που προβάλλουν στον ιππόκαμπο και στην έσω κροταφική περιοχή⁷⁴.

Η χολινεργική υπόθεση στη θεραπευτική και νευροπροστατευτική προσέγγιση της νόσου του Alzheimer:

Είναι γνωστό ότι στη NA η κυριότερη νευροχημική διαταραχή είναι η έκπτωση του χολινεργικού (Ach) συστήματος. Η πρώτη περιγραφή είχε γίνει από δυο ανεξάρτητες ομάδες ερευνητών, των Davis και Perry⁷⁵. Είχε βρεθεί ότι σημαντική μείωση της ακετυλοχολίνης της χολίνης στο φλοιό του εγκεφάλου και στον ιππόκαμπο σε ασθενείς με NA. Αργότερα βρέθηκε ότι πρόκειται για προσυναπτική χολινεργική μείωση σε δυο οδούς, μια από τον πυρήνα του Meynert προς το φλοιό και μια άλλη από το διάφραγμα προς τον ιππόκαμπο.

Οι φαρμακευτικές ουσίες που εμπλέκονται στη χολινεργική υπόθεση διακρίνονται σε 4 κατηγορίες:

α) Αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE inhibitors)

- β) Χολινεργικοί αγωνιστές (Cholinergic agonists)
- γ) Ουσίες πρόδρομες της ακετυλοχολίνης (Acetylcholine precursors)
- δ) Παράγοντες απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης (Ach-Release-Agents).

Σήμερα είναι γνωστό ότι η μετασυναπτική πλευρά προσβάλλεται λιγότερο στο επίπεδο των μουσκαρινικών υποδοχέων και περισσότερο στο επίπεδο των νικοτινικών που είναι όμως λιγότεροι σε σχέση με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς.

Από πολυάριθμες αναφορές είχε φανεί υποευαισθησία και υπερευαισθησία των παραπάνω υποδοχέων σε διάφορες φαρμακευτικές ουσίες. Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς έγιναν έτσι ο στόχος των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Οι πρώτες μελέτες έδειξαν ότι το σύμπλοκο «μουσκαρινικοί υποδοχείς-πρωτεΐνη G» δεν μεταβάλλεται και ότι οι υποδοχείς λειτουργούν κανονικώς στη ΝΑ. Έκτοτε η χολινεργική υπόθεση στη θεραπευτική προσέγγιση της άνοιας καθιερώθηκε με βεβαιότητα.

Μεταξύ των μουσκαρινικών υποδοχέων η πυκνότητα των προσυναπτικών, καλούμενων και M1 (mAChR), μειώνεται σημαντικά στη ΝΑ, ενώ οι μετασυναπτικοί, καλούμενοι και M2, δεν μεταβάλλονται. Έχει βρεθεί ότι εκλεκτικοί αγωνιστές M1 ενεργοποιούν την υπολειπόμενη χολινεργική σύναψη στη ΝΑ.

Από νεότερες έρευνες έχει βρεθεί ότι η διαταραχή της πρόδρομης αμυλοειδικής πρωτεΐνης APP η οποία οδηγεί στο σχηματισμό του A_β αμυλοειδούς των γεροντικών πλακών, σχετίζεται με τη μείωση της χολινεργικής λειτουργίας στη ΝΑ και ότι η διέγερση των M1 (mAChR) υποδοχέων, αυξάνει την APP η οποία προκαλεί παραγωγή ενός μη αμυλοειδικού παράγοντα, καλούμενου APPS, ο οποίος προλαμβάνει το σχηματισμό του A_β αμυλοειδούς. Η παραγωγή αυτή του APPS προάγεται από μια πρωτεάση τη «β-σεκρετάση».

Έτσι, η αύξηση του APP από κύτταρα που διεγείρονται από Ach αγωνιστές οδηγεί τελικά σε μείωση της A_β πρωτεΐνης που αποτελεί ως γνωστό το κύριο συστατικό των γεροντικών αμυλοειδικών πλακών. Δηλαδή, η ενεργοποίηση των μουσκαρινικών υποδοχέων mAChR οδηγεί τελικά σε νευροπροστασία. Έχει βρεθεί επίσης ότι η ενεργοποίηση αυτή μειώνει τις αυξημένες φωσφορυλιώσεις της Tau πρωτεΐνης, που ευθύνεται για το σχηματισμό των νευροϊνιδιακών αλλοιώσεων στη ΝΑ, που

αποτελούν τη δεύτερη βασική νευροπαθολογική διαταραχή της νόσου αυτής και επίσης αναστέλλει την «απόπτωση».

Τα παραπάνω στοιχεία έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, διότι εκτός από τη θεραπευτική προσέγγιση, περιλαμβάνεται πλέον και η έννοια της νευροπροστασίας.

Συμπερασματικά, μπορεί να λεχθεί ότι η διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων: α) παράγει την APPS που εμποδίζει τον σχηματισμό του AB αμυλοειδούς, β) μειώνει τις φωσφορυλιώσεις της Tau πρωτεΐνης που αποτελεί το βασικό συστατικό των νευροϊνιδιακών αλλοιώσεων και γ) αναστέλλει τη διεργασία της απόπτωσης της οποίας η συμμετοχή στις εκφυλιστικές παθήσεις αναφέρεται ολοένα και περισσότερο στην πρόσφατη βιβλιογραφία. Το γενικότερο συμπέρασμα είναι ότι θα μπορούσε έτσι να αναστελεί η εξέλιξη της ΝΑ.

Μέχρι τώρα έχουν περιγραφεί 5 τύποι μουσκαρινικών υποδοχέων, οι οποίοι ενεργοποιούνται διαμέσου νευροχημικών συστημάτων που περιλαμβάνουν τις φωσφωλιπάσεις και την αδενυλική κυκλάση. Η ενεργοποίηση των m1 AchR υποδοχέων αυξάνει το ενδοκυττάριο Ca και ανοίγει δυναμικό-εξαρτώμενους διόδους K. Κατά κανόνα οι τύποι αυτοί των μουσκαρινικών υποδοχέων έχουν παραπλήσιες ιδιότητες. Το γεγονός αυτό δημιουργεί περισσότερες προϋποθέσεις για έρευνες με φαρμακευτικές ουσίες.

Οι περισσότερες μελέτες στρέφονται προς την προσπάθεια αύξησης της λειτουργικής εξειδίκευσης των υποδοχέων αυτών, μεταβάλλοντάς τους με διάφορες τεχνικές. Ορισμένοι ερευνητές τους μεταβάλλουν σε ισχυρότερους με διάφορες χημικές αντιδράσεις, π.χ. με αντικατάσταση μιας εστερικής ομάδας στον μη εκλεκτικό αγωνιστή «αρεκολίνη» παράγεται η ουσία xanomelin (LY 246708), η δε μεταβολή της δομής ορισμένων μη εκλεκτικών αγωνιστών προς άλλες ουσίες, όπως την πιλοκαρπίνη προς θειουλοκαριτίνη (SD2 ENS 163).

Η ομάδα των Fisher στο Ισραήλ, ανέπτυξε τη σειρά «AF» με εκλεκτικούς M1 αγωνιστές τις ουσίες AF102B, η οποία αυξάνει την Ach δραστηριότητα στη ΝΑ και την περισσότερο ακόμη δραστική AF 150. Οι ουσίες αυτές αυξάνουν τον μη-αμυλοειδικό παράγοντα APPS, ο οποίος όπως προαναφέρθηκε, εμποδίζει το σχηματισμό του AB αμυλοειδούς καθώς επίσης αναστέλλουν τις φωσφορυλιώσεις της Tau πρωτεΐνης.

Εκτός από τις AF 102B και AF 150, η σειρά περιλαμβάνει και άλλες ουσίες. Όλες αυτές προσεγγίζουν όχι μόνο την αντιμετώπιση των νοητικών διαταραχών στη ΝΑ, αλλά και τη νευροπροστασία του εγκεφάλου, είναι σήμερα καθ' οδόν κλινικών ερευνών και αποτελούν ένα νέο κεφάλαιο στην προσπάθεια της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της ΝΑ.

Πρόσφατες μελέτες θέτουν νέες προδιαγραφές στη χολινεργική υπόθεση. Όπως αναφέρεται παραπάνω, η χολινεργική υπόθεση της ΝΑ υποστηρίζει ότι μερικές τουλάχιστον νοητικές διαταραχές της νόσου οφείλονται σε έκπτωση της Ach ή της χολινεργικής διαβίβασης. Η υπόθεση αυτή οδήγησε σε πολλές κλινικές και φαρμακολογικές μελέτες. Προσφάτως οι Davis⁷⁶, υποστήριξαν ότι η χολινεργική έκπτωση δεν παρατηρείται στα πρώιμα στάδια της ΝΑ και αμφισβητούν έως ένα βαθμό τη χολινεργική υπόθεση. Αναφέρουν ότι ενώ η ελαφρά άνοια συνδέεται με NFT και αμυλοειδικές πλάκες, οι ανατομικές αυτές αλλοιώσεις δεν συνδέονται αντίστοιχα με τη χολινεργική διαβίβαση στα αρχικά στάδια της ΝΑ. Το βασικό τους εύρημα είναι ότι οι ασθενείς που μελετήθηκαν ενώ είχαν post mortem χαρακτηριστικά στοιχεία της ΝΑ, δεν παρουσιάζουν έκπτωση της AchT ή της AchE δραστηριότητας. Σε ορισμένες ανατομοκλινικές συσχετίσεις αναφέρεται ότι NFT και αμυλοειδικές πλάκες παρατηρούνται περισσότερο σε όψιμες παρά σε πρώιμες μορφές της ΝΑ. Αυτό σημαίνει ότι τα συμπτώματα τουλάχιστον στα πρώιμα στάδια της ΝΑ δεν οφείλονται στη μείωση της χολινεργικής διαβίβασης, ενώ υπάρχουν μαρτυρίες ότι τέτοιες διαταραχές εμφανίζονται όταν εξελίσσεται η νόσος. Η μελέτη των KL Davis⁷⁷, έδειξε ότι τελικώς υπάρχει μια σχέση μεταξύ της απώλειας των χολινεργικών νευρώνων και της βαρύτητας της άνοιας, αλλά για ορισμένα εξελικτικά στάδια της νόσου. Η μελέτη αυτή εστιάζεται κυρίως σε περιστατικά μέτριας βαρύτητας ΝΑ όπου βρέθηκε μικρός αριθμός ανατομικών αλλοιώσεων τύπου ΝΑ. Είναι πιθανό αναφέρει ο P. Davis⁷⁶, να υπάρχει κυτταρική απώλεια σε πρώιμα στάδια της νόσου, αλλά οι επιζώντες νευρώνες να υπερλειτουργούν αντισταθμίζοντας τη χολινεργική έκπτωση. Στην περίπτωση αυτή τίθεται ευλόγως το ερώτημα ποια είναι η θέση των αναστολέων της AchE όταν στην αρχή της ΝΑ δεν υπάρχει απόδειξη χολινεργικής έκπτωσης. Οι KL Davis⁷⁷, υποστηρίζουν ότι οι ουσίες αυτές είναι δραστικές στα επόμενα στάδια της ΝΑ όταν αρχίζουν να εμφανίζονται οι χολινεργικές διαταραχές. Οι ίδιοι ερευνητές είχαν δείξει πριν από 20

χρόνια ότι οι αναστολείς της AchE σε νέους υγιείς ενήλικες βελτίωναν τις μνημονικές επιδόσεις σε ορισμένες δοκιμασίες, γεγονός που σημαίνει ότι η χολινεργική έκπτωση δεν είναι αναγκαία προϋπόθεση για να υπάρχουν ευεργετικά αποτελέσματα από τη χρήση τέτοιων ουσιών. Ως εκ τούτου τίθεται το ερώτημα, ότι εάν η χολινεργική έκπτωση δεν είναι αναγκαία για τα πρώιμα στάδια της NA πως εξηγούνται τότε τα φαινόμενα; Μια πιθανή εξήγηση αναφέρει ο P. Davis⁷⁶, θα μπορούσε να βγει από το συσχετισμό διαφόρων στοιχείων: Οι εργασίες των Braak⁷⁸, είχαν δείξει ότι οι νευρώνες του ενδορρινικού φλοιού και του ιππόκαμπου ήταν μεταξύ των πρώτων που έδειχναν εκφυλιστικά σημεία. Τα κλινικά σημεία της NA θεωρούνται ότι σχετίζονται με την επέκταση της NA από τον ιππόκαμπο προς τις φλοιώδεις συνειρμικές περιοχές.

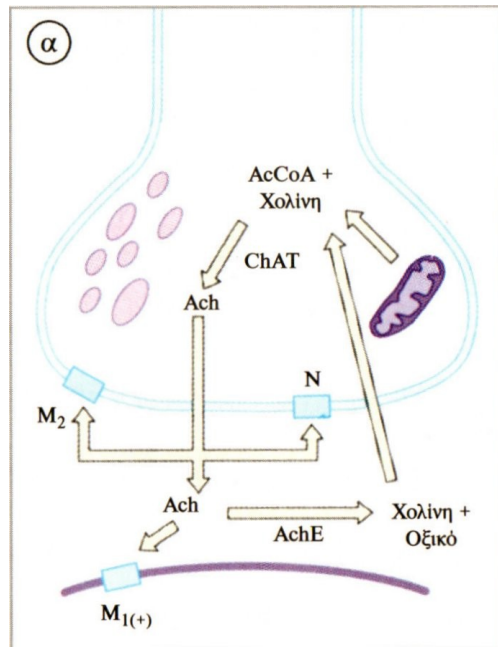
Είναι επίσης γνωστό ότι το κύκλωμα του Papez θεωρείται ότι είναι υπεύθυνο για τις διαταραχές της μνήμης στη NA, οπότε είναι δυνατό η θεραπευτική προσπάθεια να αφορά το κύκλωμα αυτό, το οποίο στο μεγαλύτερο μέρος του χρησιμοποιεί γλουταμινικό οξύ⁷⁹. Θα πρέπει όμως να τονισθεί αναφέρει ο P. Davis⁷⁶, ότι η προσπάθεια διερεύνησης των τρόπων με τους οποίους αποκαθίσταται η λειτουργικότητα του κυκλώματος αυτού είναι δυσχερής λόγω των πολλαπλών διασύνδεσεών του με άλλους ανατομικούς σχηματισμούς. Έτσι οι σύγχρονες φαρμακευτικές προσεγγίσεις παράλληλα με τις προσπάθειες ανάπτυξης νέων και βελτιωμένων χολινεργικών ουσιών, θα πρέπει να εστιάζονται πλέον σε παραγωγή ουσιών που εμποδίζουν την νευρωνική εκφύλιση στη NA.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ:

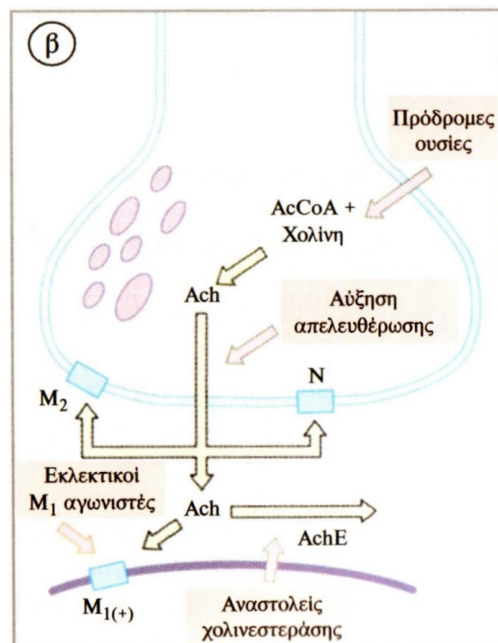
Η στρατηγική βελτίωσης ή επιβράδυνσης της συμπτωματικής επιδείνωσης στη NA περιλαμβάνει τις ακόλουθες συνιστώσες:

- I) τη θεραπεία ενίσχυσης των γνωστικών ελλειμμάτων,
- II) τη νευροπροστατευτική θεραπεία
- III) την αντιμετώπιση άλλων νευρολογικών ή ψυχιατρικών συμπτωμάτων της νόσου (εξωπυραμидικά συμπτώματα ή σημεία κατάθλιψης, διαταραχές συμπεριφοράς, ψυχωσική συμπτωματολογία, επιληπτικές κρίσεις)
- IV) τη γενική (μη φαρμακευτική) υποστήριξη προς τον ασθενή V) την ενημέρωση και εκπαίδευση των φροντιστών του.

Οι δυο πρώτες συνιστώσες παρουσίαζαν σημαντική αλληλοεπικάλυψη, καθώς μερικά από τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα και ενισχύουν τις γνωστικές λειτουργίες και παρουσιάζουν ταυτόχρονα νευροπροστατευτική δράση.



Εικόνα 12.
Σχηματική απεικόνιση της
χολινεργικής συναπτικής
δραστηριότητας
(α) και των σημείων
δράσης των χολινεργικών
αγωνιστών (β)⁴⁰.



I. ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΤΩΝ ΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ

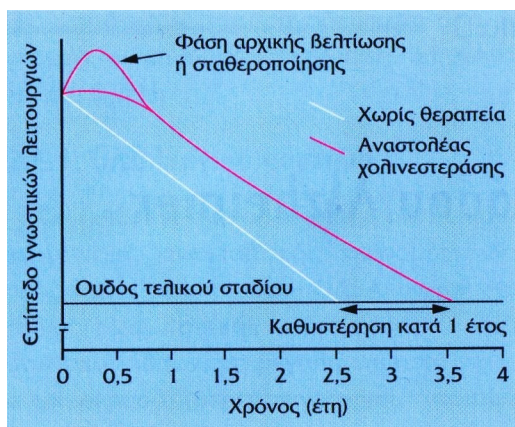
Αναστολείς της χολινεστεράσης ή αντιχολινεστερασικά

Φάρμακα

Η πιο σημαντική πρόοδος στη θεραπεία της ΝΑ είναι η ανάπτυξη ουσιών σχεδιασμένων να αυξήσουν τη χολινεργική νευρομεταβίβαση. Όπως ήδη αναφέρθηκε, στο παρελθόν πρόδρομες ουσίες σύνθεσης της Ach αποδείχτηκαν αναποτελεσματικές, ενώ οι αγωνιστές των υποδοχέων της Ach είτε ήταν αναποτελεσματικοί, είτε παρουσίασαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι νεότερες στρατηγικές παρεμπόδισης της διάσπασης της Ach στη συναπτική σχισμή έδωσαν ώθηση στην ανάπτυξη των αναστολέων της χολινεστεράσης. Οι αναστολείς αυτοί σχεδιάστηκαν για να αυξήσουν την ελαττωμένη Ach, αναστέλλοντας το ένζυμο που φυσιολογικά αποδομούν την Ach στη συναπτική σχισμή. Νεότερες στρατηγικές στοχεύουν επιπρόσθετα στη χολινεργική ενδυνάμωση μέσω αλλοστερικής ενίσχυσης των νικοτινικών υποδοχέων.

Οι αναστολείς της χολινεστεράσης είναι η πιο καλά μελετημένη ομάδα ουσιών στη ΝΑ. Βελτιώνουν τα γνωστικά συμπτώματα και, προσωρινά τουλάχιστον, μειώνουν το ρυθμό νοητικής έκπτωσης. Παρουσιάζουν ήπια ή μέτρια μεν, αλλά βεβαιωμένα από πολλές μελέτες αποτελεσματικότητα. Πράγματι, τα διεθνώς χρησιμοποιούμενα σήμερα στην καθημερινή κλινική πράξη αντιχολινεστερασικά φάρμακα επιτυγχάνουν σε ικανό ποσοστό ασθενών βελτίωση ή σταθεροποίηση της κατάστασης των γνωστικών λειτουργιών για 6-12 μήνες⁸⁰. Κατά μέσο όρο, σημειώνεται βελτίωση από την αρχική τιμή κατά 2-4 βαθμούς στην κλίμακα ADAS-Cog και κατά 1-2 βαθμούς στην κλίμακα MMSE. Η βελτίωση αυτή είναι συνήθως περισσότερο εμφανής κατά το 2^ο-4^ο μήνα θεραπείας, ενώ αρκετοί ασθενείς εξακολουθούν να παραμένουν στα επίπεδα που βρίσκονται πριν από την έναρξη της θεραπείας, για περίπου 1 έτος μετά⁸¹. Παράλληλα με τις γνωστικές λειτουργίες υπάρχει όφελος και στην ικανότητα επιτέλεσης των καθημερινών δραστηριοτήτων, στη συνολική λειτουργικότητα, αλλά και σε συμπεριφορικές και ψυχιατρικές παραμέτρους των ασθενών⁸², ακόμα δε και στο βαθμό επιβάρυνσης των φροντιστών⁸³. Μετά το αρχικό αυτό διάστημα αρχίζει σταδιακή επιδείνωση, όμως το ευνοϊκό αποτέλεσμα (σε σχέση με το placebo) στις παραπάνω παραμέτρους μπορεί να παραμείνει

για τουλάχιστον 1-2 χρόνια⁸⁴. Μετά από ενδεχόμενη διακοπή του φαρμάκου, το όφελος χάνεται σταδιακά μέσα σε περίπου 6 εβδομάδες ⁸⁴, ενώ η επανέναρξη επαναφέρει το όφελος, αλλά σε βαθμό μικρότερο του αρχικού⁸⁵.



Εικόνα 13.

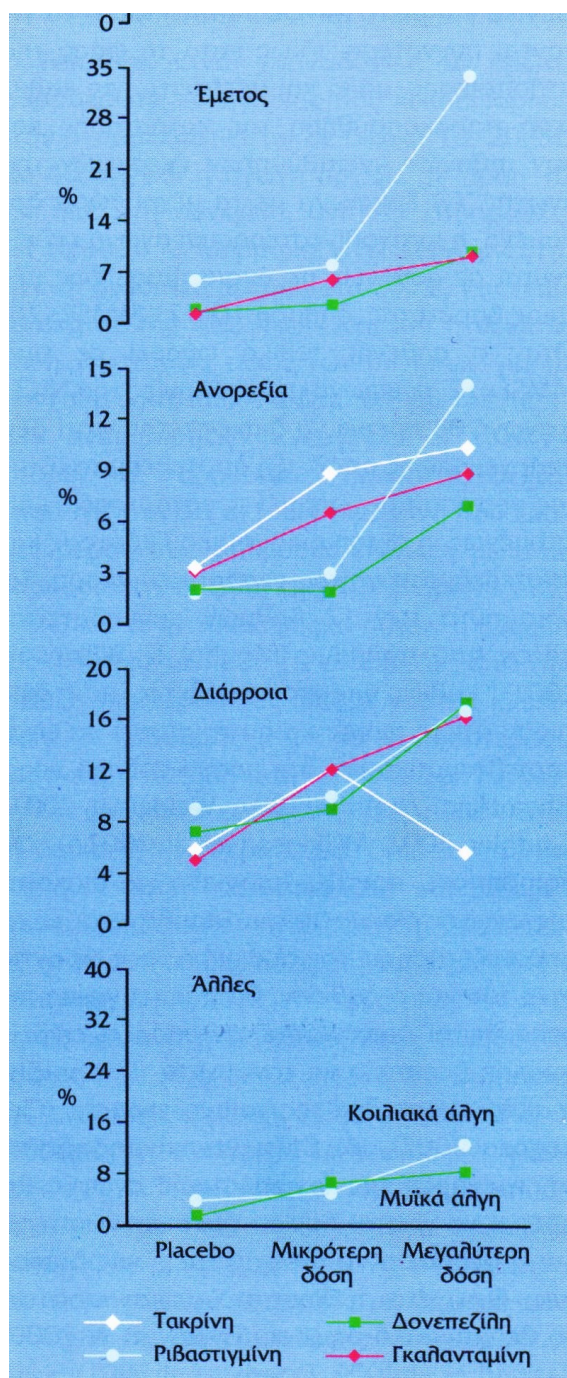
Σχηματική απεικόνιση της επίδρασης των αντιχολινεστερασικών φαρμάκων επί των γνωστικών λειτουργιών στη νόσο Alzheimer. Μετά τη φάση της αρχικής βελτίωσης ή σταθεροποίησης, αρχίζει σταδιακή έκπτωση. Όμως, τουλάχιστον λόγω της μετατόπισης της καμπύλης προς τα δεξιά, αυτή θα συναντήσει τον ουδό τελικού σταδίου 1 έτος περίπου αργότερα, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν αγωγή. Το αν η κλίση της καμπύλης είναι ευνοϊκότερη για την αντιχολινεστερασική αγωγή δεν είναι ακόμα ξεκαρρισμένο¹³.

Τα παραπάνω στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα συνοδεύονται και από κλινικώς σημαντική βελτίωση σε ικανό ποσοστό ασθενών⁸⁶, ενώ είναι δυνατό να επιτευχθεί καθυστέρηση της εισαγωγής σε οίκο ευγηρίας κατά περίπου 12-15 μήνες⁸⁷. Ο περιορισμός των εξόδων, που συνεπάγεται μια τέτοια καθυστέρηση, ενδέχεται από φαρμακοοικονομικής πλευράς να αντισταθμίζει το κόστος της αντιχολινεστερασικής αγωγής μέσα στα 2 πρώτα χρόνια ή ακόμα και να επιφέρει εξοικονόμηση χρημάτων μέσα στα επόμενα 2-5 χρόνια⁸⁸.

Τα φάρμακα αυτά είναι αναστρέψιμοι ή ψευδο-μη αναστρέψιμοι αναστολείς της χολινεστεράσης με δράση κυρίως στο ΚΝΣ. Η περιφερική τους δράση είναι μικρή, συνδέεται όμως με κάποιες «χολινεργικές» ανεπιθύμητες ενέργειες από την επίταση της δράσης του παρασυμπαθητικού, κυρίως όσον αφορά το γαστρεντερικό (ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακά άλγη)⁸³. Σπανιότερα, είναι δυνατό να εμφανιστούν μυϊκά σπασμωδικά άλγη.

Γενικά, οι προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και τείνουν να είναι παροδικές και δοσοεξαρτώμενες. Εμφανίζονται πιο συχνά κατά την έναρξη της αγωγής ή την τιτλοποίηση. Βελτιώνονται ή υποχωρούν με παράλειψη μιας ενδιάμεσης δόσης ή με μείωση του δοσολογικού σχήματος ή με όσο το δυνατόν βραδύτερη τιτλοποίηση, ενώ

αν απαιτηθεί, ειδικά η ναυτία και η αυξημένη κινητικότητα του γαστρεντερικού μπορούν να ανακουφιστούν με την περιφερικώς δρώσα αντίντοπαμινεργική ουσία δομπεριδόνη (Cilroton, 10 mg -qid, μισή ώρα πριν από τα γεύματα), ενώ αντενδείκνυται η χορήγηση αντιχολινεργικών ουσιών.



Εικόνα 14.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της τακρίνης, δονεπεζίλης, ριβαστιγμίνης και γκαλανταμίνης σε μικρότερο (120, 5, 1-4 και 16mg\d, αντίστοιχα) ή μεγαλύτερο (160, 10, 6-12 και 24mg\d) δοσολογικό σχήμα. Ενδεικτική παρουσίαση εκατοστιαίων ποσοστών με βάση στοιχεία από μελέτες. Στις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρείται αύξηση του ποσοστού με αύξηση της δόσης. Τα αποτελέσματα δεν μπορούν, ωστόσο, να χρησιμοποιηθούν για σύγκριση των φαρμάκων μεταξύ τους, καθώς οι μελέτες διαφέρουν ως προς την ταχύτητα της τιτλοποίησης και τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών του placebo¹³.

Στο ΚΝΣ, τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα μπορεί να πυροδοτήσουν επιληπτικές κρίσεις, ιδίως σε ασθενείς με σχετικό ιστορικό και, σπάνια, να εμφανίσουν ή να επιτείνουν προϋπάρχουσα συγχυτικοδιέγερση ή εξωπυραμιδική συνδρομή.

Λόγω των παραπάνω περιφερικών και κεντρικών δράσεων χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και ενδεχομένως αποφυγή χορήγησης σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, αρρυθμίες ή διαταραχές αγωγιμότητας πεπτικό έλκος, επιληπτικές κρίσεις, αποφρακτική ουροπάθεια, άσθμα και αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Επίσης, ενδέχεται να υπάρξει συνεργική δράση με ουσίες που έχουν χολινομιμητική δράση και με φάρμακα του τύπου της σουκινυλχολίνης σε ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν.

Έχουν γίνει προσπάθειες θέσπισης γενικώς παραδεκτών κανόνων που θα πρέπει να διέπουν τη θεραπεία της ΝΑ με αντιχολινεστερασικά φάρμακα. Τέτοιοι είναι αυτοί που συνοψίστηκαν από το National Institute of Clinical Excellence (NICE), που υπάγεται στο Εθνικό Σύστημα Υγείας, της Μεγάλης Βρετανίας και περιλαμβάνουν τις εξής γενικές αρχές: (Πίνακας 7)

(α) Η διάγνωση της ΝΑ και η έναρξη θεραπείας με τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένους γιατρούς (νευρολόγους ή ψυχιάτρους) και σύμφωνα με διεθνώς παραδεκτά διαγνωστικά κριτήρια (π.χ. NINDS – ADRDA, DSM IV, ICD-10 κ.τ.λ.)

Πίνακας 7. 1. Βασικές αρχές αντιχολινεστερασικής αγωγής στη νόσο Alzheimer κατά NICE.

1. Διάγνωση και θεραπευτική χορήγηση αγωγής από εξειδικευμένο γιατρό
2. Όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη έναρξη αγωγής και βραδεία τιτλοποίηση (ανά 4–6 εβδομάδες ή ακόμα και βραδύτερα, ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς)
3. Πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής, παρακολούθηση σε τακτά χρονικά διαστήματα κλινικά και τουλάχιστον με το MMSE ή, αν είναι δυνατό, και με άλλες κλίμακες που αφορούν τις γνωστικές λειτουργίες, τη συνολική κατάσταση και τις καθημερινές δραστηριότητες
4. Αν δεν υπάρξει ευνοϊκή ανταπόκριση, το φάρμακο διακόπτεται (αλλά μπορεί να δοκιμαστεί άλλο της ίδιας κατηγορίας)
5. Αγωγή λαμβάνουν οι ασθενείς με νόσο Alzheimer και τιμές MMSE μεταξύ 26 και 12

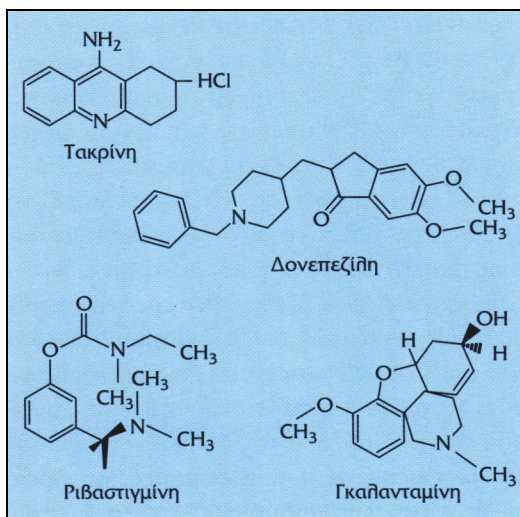
(β) Πριν από την έναρξη της θεραπείας και 2-4 μήνες μετά, θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση της κατάστασης των γνωστικών λειτουργιών, τουλάχιστον με την κλίμακα MMSE, αλλά και της γενικότερης λειτουργικότητας των ασθενών και των ενδεχόμενων διαταραχών της συμπεριφοράς. Αν υπάρχει βελτίωση ή σταθεροποίηση της κατάστασης, η αγωγή συνεχίζεται. Αν υπάρχει επιδείνωση, η αγωγή θα πρέπει να θεωρείται αναποτελεσματική και να διακόπτεται. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας γίνονται, με όσο το δυνατόν πληρέστερο σύνολο δοκιμασιών, συνεχείς επανεκτίμησης των γνωστικών λειτουργιών της συνολικής κατάστασης, των καθημερινών δραστηριοτήτων και της συμπεριφοράς, τουλάχιστον ανά 6 μήνες, ενώ επανεκτιμήσεις κλινικά και με το MMSE θα ήταν καλό να γίνονται συχνότερα, ιδίως κατά τη φάση της τιτλοποίησης, αλλά και μετέπειτα, για καλύτερη παρακολούθηση της κατάστασης και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών της αγωγής.

(γ) Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα, η αντιχολινεστερασική αγωγή ενδείκνυται σε ασθενείς, με άνοια ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, δηλαδή $10-12 \leq \text{MMSE} \leq 25$. Όταν ο ασθενής τελικά φθάσει σε τιμή $\text{MMSE} = 12$, σύμφωνα με τις οδηγίες του NICE, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται, γιατί δεν υπάρχει σαφής απόδειξη αποτελεσματικότητας σε τόσο προχωρημένες καταστάσεις και, επομένως, η σχέση οικονομικού κόστους και αποτελεσματικότητας γίνεται ασύμφορη. Το όριο αυτό των 12 βαθμών αμφισβητείται πλέον από πολλούς⁸³, καθώς υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι τα φάρμακα αυτά μπορεί να είναι αποτελεσματικά και στη μέτρια-σοβαρή νόσο⁸⁹. Οποιαδήποτε, πάντως, απόφαση για διακοπή της αγωγής θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από συζήτηση με τον ασθενή ή τους φροντιστές του και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείτε στενά, ώστε, αν υπάρξει επιδείνωση, η θεραπεία να ξαναρχίσει με τον ίδιο ή άλλο αναστολέα της χολινεστεράσης⁹⁰.

(δ) Είναι γενικά παραδεκτό ότι η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα και η θεραπεία να συνεχίζεται χωρίς διακοπές, διότι έτσι πιθανότατα μεγιστοποιείται το θεραπευτικό όφελος⁹¹.

Κατηγορίες Αντιχολινεστερασικών φαρμάκων

Επί του παρόντος, ένας αριθμός αναστολέων της χολινεστεράσης είναι διαθέσιμος ή υπό ανάπτυξη. Κάθε ένας απ' αυτούς έχει ξεχωριστή χημική δομή, που μεταφράζεται σε διαφορετικές φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες, οι οποίες περιλαμβάνουν τρόποσ μεταβολισμού, οδούς απομάκυνσης από το σώμα κ.α.



Εικόνα 15

Χημικός τύπος των τεσσάρων αναστολέων της χολινεστεράσης που κυκλοφορούν στην Ελληνική και διεθνή αγορά¹³.

Α)Τακρίνη: Είναι χρονολογικά το πρώτο φάρμακο της κατηγορίας που κυκλοφόρησε στην αγορά. Διατίθεται σε δισκία 10, 20, 30 και 40 mg και η αγωγή αρχίζει με δόση 10 mg.. Στη συνέχεια, ανά έξι εβδομάδες, και εφόσον το φάρμακο γίνει καλά ανεκτό, γίνεται σταδιακή αύξηση στα 20, 30 και τελικά 40 mg., που είναι και η μέγιστη δόση. Δυστυχώς, εκτός των συνήθως για τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η τακρίνη μπορεί να παρουσιάσει ηπατοτοξικότητα. Υπολογίζεται ότι οι μισοί ασθενείς που έλαβαν μέρος στις διάφορες κλινικές μελέτες παρουσίασαν αύξηση της ALT⁹² και στην πλειοψηφία αυτών η αύξηση εμφανίστηκε μέσα σε 18 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας (μέσος χρόνος εμφάνισης: 6 εβδομάδες). Στους περισσότερους ασθενείς η αύξηση αυτή είναι ασυμπτωματική και υποχωρεί εντός 3-6 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας. Έτσι, απαιτείται συχνή μέτρηση τρανσαμινασών και χολερυθρίνης, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας (ανά 1-2 εβδομάδες τις πρώτες 16-18 εβδομάδες, μηνιαίως για τους επόμενους 2 μήνες και ανά τρεις μήνες μετά, εφόσον η αύξηση της ALT δεν ξεπερνά το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, ή ανά

1 βδομάδα σε αντίθετη περίπτωση). Αν η αύξηση της ALT βρίσκεται μεταξύ του τριπλασίου και του πενταπλασίου της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, μπορεί να γίνει μείωση του δοσολογικού σχήματος με βήματα των 40 mg/d και συνεχή παρακολούθηση. Αν η αύξηση ξεπερνά το πενταπλάσιο, επιβάλλεται διακοπή της θεραπείας⁹³. Έτσι λόγω του δύσκολου (qid) δοσολογικού σχήματος, της ηπατοτοξικότητας και της ανάγκης για συχνή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας, η χρήση της τακρίνης έχει διεθνώς περιοριστεί. Είναι ενδεχόμενο, νεότερες φαρμακοτεχνικές μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης, που βρίσκονται σε ανάπτυξη⁹⁴, να παρουσιάζουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και καλύτερη συμμόρφωση.

Τα νεότερα αντιχολινεστερασικά φάρμακα που περιγράφονται πιο κάτω, δεν συνδέονται με ηπατικές, νεφρικές ή αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, θα ήταν όλοι οι ασθενείς που βρίσκονται σε οποιαδήποτε χρόνια φαρμακευτική αγωγή να παρακολουθούνται εργαστηριακά με γενική εξέταση αίματος, ουρία και τρανσαμινάσες τουλάχιστον 2-3 φορές το χρόνο, δεδομένης και την συνήθως μεγάλη τους ηλικίας³.

Φάρμακα παράγωγα της τακρίνης

- **Velnacrine meleate** (HP-029) Είναι αναστρέψιμος AChE με μικρότερη ημιπερίοδο ζωής από αυτή της τακρίνης. Η ουσία αυτή είναι ο κύριος μεταβολίτης της τακρίνης στον άνθρωπο. Η ανασταλτική της δράση είναι παραπλήσια με αυτή της τακρίνης. Έχει βρεθεί ότι σε δόσεις 300 mg ήταν καλώς ανεκτή από φυσιολογικούς ενήλικες, αλλά όχι από ασθενείς με ΝΑ. Σε δόσεις 225 mg προκάλεσε ναυτία, έμετο, ίλιγγο, κεφαλαλγία και γαστρεντερικές διαταραχές. Από πλευράς αποτελεσματικότητας αναφέρεται βελτίωση των επιδόσεων στο 1/3 των ασθενών⁹⁵, ενώ άλλοι ερευνητές αναφέρουν αξιόλογη βελτίωση⁹⁶. Έχουν όμως αναφερθεί ηπατοτοξικές διαταραχές και η παραπέρα εξέλιξη του φαρμάκου δεν προβλέπεται να συνεχιστεί.

- **Suronacrine maleate** (HP-128). Αναστέλλει in vitro την AChE και σε πειραματόζωα βελτίωσε τη μνήμη. Σε ασθενείς με ΝΑ, σε δόσεις 200 mg ήταν καλώς ανεκτή αλλά τα θεραπευτικά της αποτελέσματα υπήρξαν ασαφή.

- **Methoxytacrine** Πρόκειται για αναστρέψιμο χολινεστερασικό αναστολέα που κατασκευάστηκε στη Τσεχοσλοβακία. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν θετικά αποτελέσματα. Η χορήγησή της σε φυσιολογικούς ενήλικες σε δόση 8 mg ανά kg βάρους σώματος ήταν καλώς ανεκτή, αλλά τα αποτελέσματά της σε ασθενείς δεν είναι ακόμη γνωστά.
- **SM-10888** Είναι ισχυρός AChE αναστολέας με λιγότερες παρενέργειες από αυτές της τακρίνης και της φυσοστιγμίνης στην περιφέρεια. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν θετικά αποτελέσματα στη μνήμη και στη μάθηση⁹⁷.

B) **Δονεπεζίλη** (Aricept/Pfizer)

Διατίθεται σε δισκία των 5 και 10 mg. Αρχικά, χορηγείται στην κλινικά αποτελεσματική δόση των 5 mg μία φορά την ημέρα (κάθε βράδυ με το φαγητό). Μετά από 4-6 εβδομάδες η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg εφάπαξ το βράδυ, που τείνει να είναι πιο αποτελεσματική από τα 5 mg. Το φάρμακο είναι πολύ καλά ανεκτό. Στα 5 mg, τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών είναι παρόμοια με αυτά του placebo. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς ανέχονται ικανοποιητικά την αύξηση της δόσης, εφόσον αυτή γίνει μέσα σε 4-6 εβδομάδες, αν όμως εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες επιστρέφουμε πάλι στα 5 mg/d και, αν κριθεί απαραίτητο, ξαναεπιχειρούμε αύξηση της δόσης μετά από άλλες 6-8 εβδομάδες. Με μια τέτοια βραδεία αύξηση της δόσης, τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών ακόμα και στα 10 mg μειώνονται πολύ ή και ενδέχεται να γίνονται συγκρίσιμα με εκείνα του placebo.

Το φάρμακο χαρακτηρίζεται από υψηλή πρωτεϊνική δέσμευση, μακρά ημιπερίοδο ζωής και επίτευξη σταθερής κατάστασης σε 3 βδομάδες. Μεταβολίζεται από το ήπαρ (κυρίως CYP2D6 και CYP3A4) και αποβάλλεται (αυτούσιο ή οι μεταβολίτες) κυρίως από τους νεφρούς, ενώ συνήθως δεν απαιτείται ιδιαίτερη μεταβολή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική, ή ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Δεν αλληλεπιδρά με τη θεοφυλλίνη, τη διζοξίνη, τη σιμετιδίνη, τη βαρφαρίνη και την L-dopa. Όμως, η κινιδίνη, η κετοκοναζόλη, η ιπρακοναζόλη, η ερυθρομυκίνη και η φλουοξετίνη μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της δονεπεζίλης, ενώ η ριφαμπικίνη, η φαινυντοΐνη και η καρβαμαζεπίνη μπορεί να τα ελαττώσουν. Επιπλέον, μπορεί να υπάρξει συνεργική δράση με τους β-αναστολείς.

Η δονεπεζίλη είναι εκλεκτικός αναστολέας της AChE με εξαιρετικά μεγαλύτερη ειδικότητα για τον εγκεφαλικό ιστό και θεωρείται ότι, εν μέρει, σ' αυτό οφείλεται το μικρότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών της σε σχέση με άλλα φάρμακα της κατηγορίας. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις από πειραματόζωα ότι προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης των νικοτινικών υποδοχέων (nAChR) στο νεοφλοιό και τον ιππόκαμπο, ευνοεί την πλαστικότητα των συνάψεων και ευοδώνει την παρατεταμένη ενίσχυση της μετασυναπτικής διέγερσης (Long Term Potentiation, LTP) στον ιππόκαμπο .

Η δονεπεζίλη προκαλεί αναστρέψιμη αναστολή της AChE, που διαρκεί > 70 ώρες και σε συνδυασμό με το μεγάλο χρόνο παραμονής της στο πλάσμα (70 ώρες ημιπερίοδος ζωής) επιτρέπει τη χορήγηση του φαρμάκου μία φορά ημερησίως. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την απουσία ανάγκης για τιτλοποίηση, θέτει το σκεύασμα σε πλεονεκτική θέση ως προς την ευκολία χορήγησης.

Γ) Ριβαστιγμίνη (Exelon/Novartis)

Διατίθεται σε κάψουλες (1, 5, 3, 4, 5 και 6 και 6 mg) και πόσιμο διάλυμα (2mg/ml). Η θεραπεία αρχίζει με 1,5mg (με το πρωινό και βραδινό γεύμα). Η δόση αυτή δεν είναι αποτελεσματική, αλλά είναι απαραίτητη για τη σταδιακή έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, ανά 4 εβδομάδες, γίνεται προοδευτική αύξηση στις κυρίως αποτελεσματικές δόσεις των 3 mg , 4,5 mg και τελικά 6 mg , που είναι και η μέγιστη συνιστώμενη δόση. Και εδώ χρησιμοποιείται η μέγιστη ανεκτή δόση, δηλαδή αν σε κάποιο δοσολογικό σχήμα εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες, επιστρέφουμε στο αμέσως προηγούμενο σχήμα που ήταν καλά ανεκτό (αν και μετά από 6-8 εβδομάδες μπορεί να ξαναεπιχειρηθεί αύξηση της δόσης).

Όπως και στους άλλους αναστολείς της χολινεστεράσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι περισσότερες κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης, αλλά μειώνονται στη φάση της συντήρησης, ενώ η βραδεία τιτλοποίηση βελτιώνει την ανοχή⁹⁸.

Το μεγαλύτερο ποσοστό του φαρμάκου διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και εισέρχεται στο ΚΝΣ, όπου προκαλεί ψευδομη-αναστρέψιμη αναστολή της χολινεστεράσης, που διαρκεί περίπου 10 ώρες, πολύ περισσότερες από το χρόνο παραμονής της στο πλάσμα

(ημιπερίοδος ζωής 2 ώρες). Η πρωτεϊνική δέσμευση είναι χαμηλή (40%). Η ριβαστιγμίνη διασπάται από την ίδια τη χολινεστεράση και το προϊόν της διάσπασης απεκκρίνεται ουσιαστικά μόνο από τους νεφρούς, χωρίς να υπάρχει πρακτικά και καμία αλληλεπίδραση με το ηπατικό κυτόχρωμα P450. Έτσι, δεν υπάρχουν σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και μπορεί να γίνει ασφαλής συγχόρηση με τουλάχιστον 22 κατηγορίες φαρμάκων, όπως αντιελκωτικά, αντιδιαρροϊκά, αντιεμετικά, αντιβιοτικά, αντιδιαβητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οιστρογόνα, βενζοδιαζεπίνες, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, διουρητικά, νιτρώδη, β-αναστολείς, καρδιακές γλυκοσίδες, βαρφαρίνη κ.ά.⁹⁹.

Αναστέλλει και την AChE και τη BuChE. Στο ΚΝΣ κατανέμεται εκλεκτικά στον ιππόκαμπο και στο φλοιό, δηλαδή στις κυρίως προσβεβλημένες περιοχές του εγκεφάλου και λιγότερο σε άλλες περιοχές, όπως το στέλεχος. Επιπλέον, η ριβαστιγμίνη είναι εκλεκτικός αναστολέας της μορφής G1 της AChE, χαρακτηριστικό που ενδεχομένως να έχει κάποια σημασία, καθώς στον εγκέφαλο των ασθενών με ΝΑ η αναλογία G1/G4 αυξάνει, ενώ στη νευρομυϊκή σύναψη η κύρια μορφή είναι η G4 ¹⁰⁰.

Για τους παραπάνω λόγους, έχει υποστηριχθεί ότι το φάρμακο αυτό ενδεχομένως παρουσιάζει μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα, λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από επίδραση σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου (π.χ. ανεπιθύμητες ενέργειες εξωπυραμιδικού τύπου) και απουσία επίδρασης στο μυϊκό ιστό, σε σχέση με άλλα φάρμακα της κατηγορίας.

Δ) Γκαλανταμίνη (Reminyl / Janssen – Cilag)

Διατίθεται σε δισκία (4, 8, 12 mg) και πόσιμο διάλυμα (4mg/mL). Χορηγείται αρχικά σε δόση 4 mg . Η δόση αυτή δεν είναι κλινικά αποτελεσματική, είναι όμως απαραίτητη για τη σταδιακή έναρξη της θεραπείας. Ακολουθεί ανά 4-6 εβδομάδες αύξηση της δόσης σε 8 mg και τελικά σε 12 mg , που είναι και η ανώτερη δόση.

Η γκαλανταμίνη παρουσιάζει διπλό μηχανισμό δράσης¹⁰¹. Είναι ασθενής αναστολέας της AChE, αλλά ταυτόχρονα -και κυρίως- ενεργοποιεί αλλοστερικά τους προσυναπτικούς η AChR και ιδιαίτερα τους α7 και α4β2, ενισχύοντας τη χολινεργική νευρομεταβίβαση. Δεδομένου ότι προσυναπτικά η AChR υπάρχουν τόσο σε χολινεργικούς όσο και σε άλλους

νευρώνες, η ενεργοποίηση αυτή ενδέχεται να ασκεί μια γενικότερη ευνοϊκή επίδραση και σε άλλα νευρομεταβιβαστικά συστήματα (GABA, γλουταμινικού, σεροτονίνης, νορεπινεφρίνης), που επίσης εκφολίζονται στη ΝΑ και εμπλέκονται στα συμπεριφορικά-ψυχιατρικά συμπτώματα της νόσου. Ως αναστολέας της AChE, προκαλεί αναστρέψιμη ανταγωνιστική αναστολή αυτής. Δεδομένου ότι οι ανταγωνιστικοί αναστολείς δρουν κυρίως σε χαμηλές συγκεντρώσεις AChE, κάτι που παρατηρείται στη ΝΑ, έχει προταθεί ότι με τον τρόπο αυτό ενδεχομένως ενισχύεται η σχετικά ασθενής αντιχολινεστερασική δράση της. Επίσης, η γκαλανταμίνη προκαλεί αύξηση της σγκέντρωσης των AChR στο νευροφλοιό και τον ιππόκαμπο. Ευνοεί την πλαστικότητα των συνάψεων και επιτείνει την LTP στον ιππόκαμπο¹⁰².

Η γκαλανταμίνη είναι καλά ανεκτό φάρμακο και, με βραδεία τιτλοποίηση (ανά 4 τουλάχιστον εβδομάδες), οι ανεπιθύμητες ενέργειες ελαττώνονται, ενώ σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας μπορεί να φθάνουν σε ποσοστό συγκρίσιμο με εκείνο του placebo¹⁰³. Φαίνεται επίσης ότι τα μυϊκά συσφικτικά άλγη και οι διαταραχές του ύπνου εμφανίζονται σε ποσοστά συγκρίσιμα μ' αυτά του placebo.

Ο μεταβολισμός της γκαλανταμίνης είναι ηπατικός (C4P2D6 και CYP3A4), ενώ η απέκκριση του αναλλοίωτου φαρμάκου ή των μεταβολιτών γίνεται κυρίως από τους νεφρούς. Σε ήπια ή μέτρια ηπατική ανεπάρκεια απαιτείται προσοχή και έναρξη της δόσης με 4 mg qd. Μετά από μία εβδομάδα χορηγούνται 4 mg και μετά από 6 εβδομάδες η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 8 mg . Σε ήπια-μέτρια νεφρική ανεπάρκεια συνήθως απαιτείται μείωση της ημερήσιας χορηγούμενης δόσης κατά 8 mg. Σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 9 mL/min) και σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια το φάρμακο αντενδείκνυται. Υπάρχει ασφαλής συγχορήγηση με αρκετά φάρμακα, όπως π.χ. με διγοξίνη και βαρφαρίνη. Όμως, μπορεί να σημειωθεί φαρμακευτική αλληλεπίδραση με αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. φλουοξετίνη, παροξετίνη, φλουβοξαμίνη κ.ά) και του CYP3A4 (κετοконаζόλη, ερυθρομυκίνη κ.α) απαιτώντας μείωση της ημερήσιας δόσης κατά 8 mg.

Ε) Άλλα αντιχολινεστερασικά φάρμακα

Κατά καιρούς δοκιμάστηκαν ή δοκιμάζονται ακόμα, αρκετοί άλλοι αναστολείς της χολινεστεράσης, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται και άλλες αμινοακριδίνες, όπως η βενλακρίνη, ο μη αναστρέψιμος αναστολέας μετριφονάτη και η φυσοστιγμίνη σε φαρμακοτεχνική μορφή διαθερμικής απορρόφησης. Μερικά από τα φάρμακα αυτά δεν ξεπέρασαν το στάδιο των κλινικών δοκιμών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ άλλα βρίσκονται σε διάφορα στάδια μελέτης, χωρίς όμως να έχουν ακόμα κυκλοφορήσει στη διεθνή αγορά.

- **Φυσοστιγμίνη** (Physostigmine – PHS). Πρόκειται για αλκαλοειδές που απομονώθηκε το 1864. Απορροφάται εύκολα από το πεπτικό σύστημα και διέρχεται τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Φθάνει στα μεγαλύτερα επίπεδα σε μικρό χρόνο και αδρανοποιείται σε 2 ώρες. Έχει χορηγηθεί από το στόμα σε πολλές παθήσεις εξώφθαλμο, γαστρική ατονία, ταχυκαρδία, οικογενή αταξία και βαρεία μυασθένεια.

Η PHS είναι ο πρώτος AChE αναστολέας που χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία της ΝΑ. Έχει χορηγηθεί μέχρι τώρα παρεντερικώς με καλά αποτελέσματα¹⁰⁴ και ενδοκοιλιακώς στον εγκέφαλο, όπου δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες από το περιφερικό σύστημα, αλλά προκάλεσε ευερεθιστότητα και υπνηλία χωρίς αξιόλογες νοητικές επιδόσεις¹⁰⁵. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι η μακροχρόνια χορήγηση της PHS επιβράδυνε την εξέλιξη της ΝΑ.

Προσφάτως οι Thal¹⁰⁶ σε πολυκεντρική τυφλή μελέτη, χορήγησαν 30 mg φυσοστιγμίνης σε 475 ασθενείς για 24 εβδομάδες σε 24 κέντρα, με ικανοποιητικά αποτελέσματα στις νοητικές λειτουργίες των ασθενών. Οι γνωστές παρενέργειες, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσπεψία κλπ, αντιμετωπίστηκαν με έναρξη της θεραπείας με χαμηλές δόσεις και προσαρμογή της δοσολογίας επιδεξίως.

- Η **επτυλ-φυσοστιγμίνη** (heptylphysostigmine)

Είναι παράγωγο της PHS με λιγότερες περιφερικές παρενέργειες και μακρότερη αναστολή της χολινεστεράσης από ότι η PHS¹⁰⁷. Παρόλο ότι κλινικές μελέτες έδειξαν ικανοποιητικά αποτελέσματα στις νοητικές λειτουργίες, η χορήγηση της εγκαταλήφθηκε λόγω πρόκλησης ουδετεροπενίας. Παράλληλα, με την επτυλφυσοστιγμίνη δοκιμάστηκε και η

επτα-στιγμίνη (heptastigmine), η οποία σε πειραματόζωα έχει εμφανίσει μακρότερη ημιπερίοδο ζωής, καλύτερη διαπερατότητα στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μακρότερη αντιχολινεστερασική δράση¹⁰⁸. Μελέτες σε ασθενείς δεν έχουν ακόμα πραγματοποιηθεί.

- **Η γαλανθαμίνη** (galanthamine).

Πρόκειται για αλκαλοειδές του οποίου η ημιπερίοδος ζωής είναι μεγαλύτερη από αυτήν της τακρίνης και της φυσοστιγμίνης. Ορισμένοι αναφέρουν ότι σε δόσεις 30 mg σε ασθενείς με ΝΑ εμφάνισε καλά αποτελέσματα και ήταν επίσης καλώς ανεκτή. Αντίθετα άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα.

- **Η μετριφονάτη** (metrifonate).

Είναι οργανοφωσφορική σύνθεση που χρησιμοποιήθηκε εναντίον της σχιστοστομίας. Σε δόσεις 7,5-10mg ήταν καλώς ανεκτή. Σύμφωνα με ανακοίνωση στο 4^ο διεθνές συνέδριο για τις νόσους του Alzheimer και Parkinson, στο Eilat του Ισραήλ τον Μάιο του 1977, παρουσιάστηκαν τα πρώτα αποτελέσματα σε μεγάλες σειρές ασθενών με νόσο του Alzheimer, μετά από χορήγηση metrifonate.

480 ασθενείς με ελαφρά έως μέτριας βαρύτητας νόσο του Alzheimer, έλαβαν το φάρμακο με στατιστικώς σημαντική βελτίωση των νοητικών λειτουργιών. Η βελτίωση αυτή ήταν ανάλογη της δοσολογίας. Προσφάτως παρατηρήθηκαν παρενέργειες και η επικείμενη κυκλοφορία αυτού ανεστάλει επ' αόριστον.

Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ: Νοοτρόπα και άλλα φάρμακα

Εισαγωγικά:

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν ουσίες με αποτελεσματικότητα που θεωρείται μικρότερη απ' αυτή των αντιχολινεστερασικών φαρμάκων ή όχι καλά επιβεβαιωμένη. Η όποια αποτελεσματικότητά τους παρατηρήθηκε σε μικρό μόνο αριθμό μελετών, μερικές φορές μικρής έκτασης ή με ανεπαρκή μεθοδολογία και τεκμηρίωση. Έτσι, θεωρούνται φάρμακα δεύτερης εκλογής και χρησιμοποιούνται όταν τα αντιχολινεστερασικά αντενδείκνυται ή διακόπτονται λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης, μπορεί να προστεθούν στα αντιχολινεστερασικά σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση και εφόσον σταθμιστεί το αναμενόμενο όφελος σε σχέση με τους ενδεχόμενους κινδύνους της πολυφαρμακίας. Παρόλα αυτά, σε μια ελληνική μελέτη παρατηρήθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα μεταξύ των αντιχολινεστερασικών και των «νοοτρόπων» φαρμάκων. Κύρια φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι η νιμοδιπίνη, η πιρακετάμη, η ανιρασετάμη και η αλφοσκερική χολίνη.

Θεωρία του ασβεστίου

Η συμμετοχή της εισροής ιόντων Ca^{2+} στους τελικούς μηχανισμούς της νευρωνικής εκφύλισης και θανάτου¹⁰⁹, στη νευροφυσιολογική δυσλειτουργία των γηρασκόντων νευρώνων του ιπποκάμπου¹¹⁰, στη διαταραχή του χολινεργικού συστήματος¹¹¹, στην τοξικότητα του β-αμυλοειδούς¹¹², στον αποπολυμερισμό των μικροσωληνίσκων¹¹³ και στους μηχανισμούς της νευροϊνιδιακής εκφύλισης¹¹⁴ έχει οδηγήσει, ήδη από 2 δεκαετίες πριν, στη διατύπωση της λεγόμενης «θεωρίας του ασβεστίου» για την εγκεφαλική γήρανση και τη ΝΑ¹¹⁵.

Νιμοδιπίνη (Nimotopo/Bayer)

Η νιμοδιπίνη είναι μια 1,4-διυδροπυριδίνη που διέρχεται ευχερώς τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επιτυγχάνει υψηλές συγκεντρώσεις στο φλοιό και τον ιππόκαμπο¹¹⁶. Αναστέλλει τους διαύλους Ca^{2+} τύπου L¹¹⁷, που, λόγω της παρατεταμένης εισόδου Ca^{2+} που προκαλούν πιθανότατα έχουν υψηλό ποσοστό συμμετοχής στη νευροτοξική δράση του Ca^{2+} ¹¹⁸. Ενδέχεται να παρουσιάζει νευροπροστατευτική δράση και να μειώνει την

τοξικότητα του β-αμυλοειδούς¹¹⁹, ενώ αποκαθιστά τη νευροφυσιολογική λειτουργία των νευρώνων του ιπποκάμπου που συμμετέχουν στις διαδικασίες της μάθησης και μνήμης¹²⁰. Σε μικρής διάρκειας (12 εβδομάδων) τυχαιοποιημένες διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με placebo μελέτες, η νιμοδιπίνη πέτυχε στατιστικώς σημαντική βελτίωση σε διάφορες κλίμακες που ελέγχουν τις γνωστικές λειτουργίες ασθενών με ΝΑ «πρωτοπαθή εκφυλιστική άνοια» και «άνοιες της γεροντικής ηλικίας»¹²¹. Κυκλοφορεί σε χάπια των 30mg και αρχικά χορηγούνται 15 mg , αυξάνοντας μετά από μία εβδομάδα σε 30 mg , που είναι και η μέγιστη δόση. Εναλλακτικά, χορηγούνται 30 mg μία φορά το βράδυ για 2-3 ημέρες και τελικά πρωί-μεσημέρι-βράδυ. Με τη σταδιακή εγκατάσταση του φαρμάκου αποφεύγεται πιθανή απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης. Θα πρέπει να παραμένουμε στα 30 mg και να μην επιχειρείται αύξηση σε 60 mg (Tollefson 1990), καθώς η δόση αυτή, αν και μεγαλύτερη, μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική, συνδέεται δε με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η νιμοδιπίνη είναι γενικά καλά ανεκτό φάρμακο. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται κεφαλαλγία, αίσθημα θερμότητας, γαστρεντερικές διαταραχές και παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Υπάρχει πάντα το ενδεχόμενο μείωσης της πίεσης ή ακόμα και διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, με αποτέλεσμα υποαιμάτωση του εγκεφάλου και πιθανή εμφάνιση ή ενίσχυση συγχυτικών συμπτωμάτων. Τα παραπάνω εύκολα αποφεύγονται με στενή παρακολούθηση της πίεσης και, αν χρειαστεί, προσαρμογή των δόσεων τυχόν συγχωρηγούμενων αντιυπρετασικών φαρμάκων, ενώ θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχωρήγηση άλλων ανταγωνιστών των διαύλων Ca^{2+} ή β-αναστολέων. Επίσης, οι αναστολείς των διαύλων Ca^{2+} έχουν συνδεθεί σε μερικούς ασθενείς με εμφάνιση εξωπυραμιδικής συνδρομής¹²²).

Ανιρακετάμη (Reteran/Lavipharm, Memodrin Roche)

Διατίθεται σε δισκία των 750 mg (πρωί-μεσημέρι ή 2 χάπια μαζί το πρωί) ή σε φακελίσκους των 1500 mg κάθε πρωί. Παρουσιάζει τριπλό μηχανισμό δράσης: (α) Παρατείνει το χρόνο διάνοιξης του ιοντικού διαύλου στους υποδοχείς AMPA του γλουταμινικού¹²³, με αποτέλεσμα να ενισχύονται τα ευοδωτικά μετασυναπτικά δυναμικά στις περιοχές CA1 και CA3 του ιπποκάμπου και να επιτείνεται η LTP, που παίζει σημαντικό ρόλο

στη διαδικασία της μάθησης¹²⁴. (β) Ενισχύει τη χολινεργική νευρομεταβίβαση¹²⁵. (γ) Ενισχύει τη δράση των μεταβοτροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού που συνδέονται με τη φωσφολιπάση C, με αποτέλεσμα να παρουσιάζει νευροπροστατευτική δράση¹²⁶ και να ανταγωνίζεται την τοξικότητα από υπερδιέγερση των MMDA υποδοχέων στον ιππόκαμπο¹²⁷. Κλινικά, σε διπλές-τυφλές μελέτες 6 μηνών, η ανιρασετάμη φάνηκε να ενισχύει τη μνήμη και την προσοχή και να προκαλεί βελτίωση σε διάφορες κλίμακες που ελέγχουν τις επιμέρους γνωστικές διαταραχές, τα συμπτώματα και τη λειτουργικότητα των ασθενών με ΝΑ¹²⁸ και αποδείχθηκε ανώτερη από 2400 mg/d πिरακετάμης¹²⁹. Είναι πολύ καλά ανεκτό φάρμακο. Σπάνια μπορεί να εμφανιστεί ανησυχία και αϋπνία, που συνήθως υποχωρεί με την εφάπαξ πρωινή χορήγηση. Αν και στην ήπια νεφρική ανεπάρκεια δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης, στη μετρίου βαθμού συνιστάται να χορηγείται το ήμισυ της ημερήσιας δόσης και σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια είναι καλύτερα να αποφεύγεται. Χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό υπό αγωγή.

Πιρακετάμη (Νοοτρόπ/UCB, Oxynium/Uni-Pharma)

Διατίθεται σε δισκία 1200 mg, πόσιμο διάλυμα (1g/5ml), πόσιμες αμπούλες 1250 mg και φακελίσκους 1250 mg. Η πιρακετάμη ενισχύει την οξειδωτική γλυκόλυση, τη σύνθεση του κυτοχρώματος h5, τη λειτουργικότητα των νευρωνικών μεμβρανών και την απελευθέρωση της Ach¹³⁰. Με βάση πρόσφατα πειραματικά δεδομένα, ενδέχεται να προστατεύει τις νευρωνικές μεμβράνες από την τοξική δράση του β-αμυλοειδικού πεπτιδίου¹³¹. Στη συνήθη δοσολογία των 80 mg ή 1200-1250 mg, η αποτελεσματικότητά της είναι ελάχιστη ή αμφισβητήσιμη. Υπάρχουν όμως ενδείξεις για αποτελεσματικότητα σε μεγάλες δόσεις π.χ. 4,8 g ημερησίως ή μεγαλύτερες ¹³², αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες. Συνιστάται σταδιακή εγκατάσταση της αγωγής και αύξηση της δόσης. Είναι γενικά καλά ανεκτό φάρμακο, αλλά μπορεί να εμφανιστούν ανησυχία, διέγερση, διαταραχές του ύπνου, αίσθημα κόπωσης, υπνηλία, ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές, ζάλη και τρόμος, ιδίως στις μεγαλύτερες δόσεις που τείνουν να βελτιώνονται με την ελάττωση της δόσης. Χρειάζεται

προσοχή όταν χορηγείται σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό υπό αγωγή με θυρεοειδικές ορμόνες.

Αλφοσκερική χολίνη (Gliatilin/Italfarmaco)

Διατίθεται σε κάψουλες των 400mg χορηγούμενες 2-3 φορές ημερησίως και σε αμπούλες 1000 mg/4 ml χορηγούμενες άπαξ ημερησίως 1M ή IV. Χημικά, το φάρμακο αυτό είναι L-α-γλυκερυλφωσφορυλχολίνη. Από πειραματικά δεδομένα φαίνεται ότι παρουσιάζει διπλό μηχανισμό δράσης: (α) Τροφοδοτεί τους χολινεργικούς νευρώνες με τη χολίνη (πρόδρομη ουσία της ACh), ενισχύοντας έτσι τη χολινεργική νευρομεταβίβαση¹³³ και (β) προάγει τη σύνθεση των μεμβρανικών λιπιδίων, βελτιώνοντας τη λειτουργία των κυτταρικών μεμβρανών¹³⁴. Στα πειραματόζωα μειώνει τις αλλοιώσεις του μετωπιαίου λοβού και ιπποκάμπου που συνδέονται με τη γήρανση¹³⁵ και ανταγωνίζεται τη διαταραχή της μνήμης που προκαλεί η σκοπολαμίνη¹³⁶. Έτσι, παρά την αναποτελεσματικότητα της χολίνης, από κλινικές μελέτες διάρκειας 3-6 μηνών υπάρχουν ενδείξεις ότι η αλφοσκερική χολίνη, από του στόματος ή ενδομυϊκά, επιτυγχάνει βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες ασθενών με ΝΑ, με ταυτόχρονη καλή ανοχή¹³⁷.

II. ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Είναι σαφές ότι τουλάχιστον μερικά από τα φάρμακα που περιγράφονται παρακάτω αλλά ενδεχομένως και οι αναστολείς της χολινεστεράσης, εκτός από την όποια ευνοϊκή τους επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες, παρουσιάζουν με τον έναν ή τον άλλον τρόπο νευροπροστατευτική δράση. Πιο κάτω περιγράφονται φάρμακα που πιστεύεται ότι η κύρια δράση τους είναι η νευροπροστασία, αν και πάλι μερικά απ' αυτά, όπως το ginkgo biloba και ίσως η σελεγιλίνη, πιθανώς ενισχύουν και τις γνωστικές λειτουργίες.

Αντιοξειδωτικά – νευροπροστατευτικά φάρμακα

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η οξειδωτική καταπόνηση αποτελεί τον τελικό μηχανισμό νευρωνικής εκφύλισης στη ΝΑ ¹³⁸, και, επομένως, οι αντιοξειδωτικές ουσίες ενδεχομένως παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπισή της¹³⁹. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής πιστεύεται ότι δρουν κυρίως μέσω εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών ή μείωσης της παραγωγής τους και περιλαμβάνουν τις εξής ουσίες:

Βιταμίνη E (Eviol/Gap)

Είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη και αποτελεί την κύρια αντιοξειδωτική ουσία των κυτταρικών μεμβρανών, τις οποίες προστατεύει από την υπεροξειδωση των λιπιδίων (Yoshikawa 1993). Η χορήγηση 200 IU/d φαίνεται ότι καθυστερεί τη βαριά επιδείνωση/τελικό στάδιο της ΝΑ (αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης ιδρυματοποίηση, θάνατος) κατά 7,4 μήνες, χωρίς όμως βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες ¹⁴⁰. Στην Ελλάδα, η βιταμίνη E κυκλοφορεί σε κάψουλες των 100 mg, δηλαδή ποσότητα μικρή σε σχέση με τη δόση επιβεβαιωμένης αποτελεσματικότητας, ή σε σκευάσματα από εταιρείες που παράγουν είδη «φυσικής διατροφής» (1000 IUqd-).

Η βιταμίνη E είναι φθηνή και σε δόσεις τουλάχιστον μέχρι 1200 IU/d είναι ασφαλής, χωρίς ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁴¹. Γι' αυτό και θεωρείται από πολλούς ως η νευροπροστατευτική ουσία εκλογής. Σε μεγαλύτερες δόσεις, όμως, και για παρατεταμένες περιόδους, αν και καλά ανεκτή, μπορεί να ενισχύει τη δράση των αντιπηκτικών τύπου βαρφαρίνης

και σε δόσεις > 2000 IU/d ενδέχεται να προκαλέσει διαταραχή της πηκτικότητας αναστρέψιμη με βιταμίνη¹⁴². Σπάνια κάποιοι ασθενείς μπορεί να παραπονεθούν για διαρροϊκές κενώσεις, που υποχωρούν με μείωση της δόσης. Αν και δεν υπάρχει σαφής κλινική απόδειξη, ενδέχεται η ευνοϊκή δράση της βιταμίνης E να ενισχύεται από την υδροδιαλυτή νευροπροστατευτική βιταμίνη C, που εκτός των άλλων, μπορεί να αναγεννά τη βιταμίνη E στην ενεργό μορφή της ¹⁴³. Για τους παραπάνω λόγους, μερικοί χορηγούν τη βιταμίνη E στις χαμηλότερες και ανεπιβεβαίωτης αποτελεσματικότητας δόσεις και παράλληλα συνιστούν τη χορήγηση σκευάσματος βιταμίνης C¹⁴⁴ ή, τουλάχιστον, αυξημένη διαιτητική πρόσληψη αντιοξειδωτικών ουσιών (βιταμίνη C, βιταμίνη A, λευκοπένιο, φλαβονοειδή κλπ), αν και καλό είναι να αποφεύγεται η χορήγηση μεμονωμένης βιταμίνης C, καθώς υπό συγκεκριμένες συνθήκες είναι δυνατό να δρα οξειδτικά.

Σελεγιλίνη (Procythol/Sanofi)

Είναι μη αναστρέψιμος αναστολέας της MAO-B που ενισχύει την κατεχολαμινεργική νευρομεταβίβαση και, επιπλέον, πιστεύεται ότι ασκεί νευροπροστατευτική δράση μέσω πολύπλοκων αντιοξειδωτικών και αντιαποπτωτικών μηχανισμών¹⁴⁵. Χορηγείται αρχικά σε δόση 5 mg το πρωί και μετά από μια εβδομάδα 5 mg πρωί-μεσημέρι ή 10 mg εφάπαξ το πρωί. Στην προαναφερθείσα μελέτη της βιταμίνης E, η σελεγιλίνη (10mg/d) είχε παρόμοιο ευεργετικό αποτέλεσμα ως προς την καθυστέρηση επέλευσης του τελικού σταδίου της ΝΑ, αλλά ο συνδυασμός των δύο ουσιών δεν συνοδεύονταν από επιπλέον όφελος¹⁴⁶. Όσον αφορά τη δυνατότητα της σελεγιλίνης να βελτιώνει τις γνωστικές λειτουργίες, υπάρχουν μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα¹⁴⁷. Συνήθως είναι καλά ανεκτό φάρμακο, αλλά μπορεί να εμφανιστούν υπόταση, ναυτία και έμετος, ενώ ενδέχεται σε κάποιους ασθενείς, να πυροδοτήσει ή να επιτείνει συγγυτικοδιέγερση. Καλό είναι να αποφεύγεται η συγχορήγηση πεθιδίνης και αναστολέων της MAO, ενώ ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν και σε συγχορήγηση με μερικά από τα νεότερα αντικαταθλιπτικά.

Ginkgo biloba (Tebokan/Schwabe)

Κυκλοφορεί σε δισκία των 40 mg και χορηγείται σε ημερήσια δόση 120-140mg. Είναι φυτικό εκχύλισμα, που περιέχει φλαβονοειδή και τερπενοειδή με αντιοξειδωτική δράση¹⁴⁸. Παράλληλα, φαίνεται ότι ασκεί ευνοϊκή επίδραση σε πολλά νευρομεταβιβαστικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένου και του χολινεργικού¹⁴⁹. Σε αρκετές διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με placebo μελέτες διάρκειας μέχρι και 52 εβδομάδων¹⁵⁰ αναφέρεται στατιστικώς σημαντική βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών, αλλά και της δυνατότητας για επιτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων και μερικών ψυχοσυμπεριφορικών παραμέτρων, κάτι που από κλινικής πλευράς μεταφράζεται σε σταθεροποίηση της κατάστασης ή, σε μερικούς ασθενείς, σε βελτίωση αυτής για ένα διάστημα 6-12 μηνών, ήδη από τη δόση των 120 mg¹⁵¹. Το φάρμακο είναι καλά ανεκτό, αν και μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ξηροστομία, επιγαστραλγία, ναυτία, ίλιγγο, κόπωση, ταχυκαρδία, ερυθρότητα δέρματος ή δερματική αλλεργική αντίδραση.

Μεμαντίνη (Ebixa/Lundbeck)

Διατίθεται σε δισκία των 10 mg. Η θεραπεία αρχίζει με 5 mg μια φορά την ημέρα για την πρώτη εβδομάδα και μετά με 5 mg για άλλη μία εβδομάδα. Στη συνέχεια, με εβδομαδιαίες αυξήσεις κατά 5 mg, φθάνουμε στη μέγιστη δόση των 10 mg. Είναι μη ανταγωνιστικός NMDA αναστολέας, που δεν εγκαταλείπει το δίαυλο του MMDA υποδοχέα εύκολα, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένα ερεθίσματα που προκαλούν τοξικότητα από υπερδιέγερση, αλλά, παρόλα αυτά, δεν προκαλεί πλήρη αναστολή, αφήνοντας ελεύθερους μέχρι και 20% των διαύλων¹⁵². Κατ' αυτόν τον τρόπο προστατεύει από την τοξικότητα από υπερδιέγερση των NMDA υποδοχέων¹⁵³, αλλά ταυτόχρονα επιτρέπει τη φυσιολογική λειτουργία αυτών και δεν εμποδίζει, αλλά αντίθετα προάγει την LTP¹⁵⁴. Σε αρκετές κλινικές μελέτες, η μεμαντίνη σε δόση 10-20 mg επέφερε βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες και στη συνολική κατάσταση των ασθενών, αλλά και στην ικανότητα για επιτέλεση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής, σε ελαφράς έως μέτριας βαρύτητας άνοια¹⁵², ή ακόμα και σε προχωρημένη

NA¹⁵⁵. Γενικά, φαίνεται να είναι καλά ανεκτό φάρμακο, αλλά μερικές φορές μπορεί να εμφανιστούν δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη, ναυτία, αίσθημα πίεσης στο κεφάλι και ανησυχία, ενώ είναι δυνατό να μειώσει τον ουδό εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιάθεση¹⁵². Χρειάζεται προσοχή σε συγχορήγηση νευροληπτικών, βαρβιτουρικών, L-dopa, ντοπαμινεργικών αγωνιστών και αμανταδίνης.

Μελατονίνη

Υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις ότι προστατεύει τους νευρώνες από την οξειδωτική καταπόνηση που προκαλείται από την εναπόθεση της αμυλοειδούς AB¹⁵⁶, αλλά δεν κυκλοφορεί στην ελληνική αγορά.

Πολλοί γιατροί συνηθίζουν εμπειρικά να συνταγογραφούν συχνά κάποιο από τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής και ιδιαίτερα της βιταμίνης Ε (λόγω ασφάλειας και μικρού κόστους), σε συνδυασμό με τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα. Η αξία της πρακτικής αυτής δεν είναι βεβαιωμένη, ωστόσο βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες για να ελέγχουν αν τέτοιοι συνδυασμοί συνοδεύονται από επιπλέον όφελος.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Τα τελευταία χρόνια, στη ΝΑ έχει γίνει αντιληπτή η ύπαρξη μιας άτυπης φλεγμονής, που συμμετέχει στην τελική καταστροφή των νευρώνων και στην οποία εμπλέκονται κυρίως το συμπλήρωμα, οι κυτταροκίνες και η φαγοκυττάρωση από τη μικρογλοία¹⁵⁷. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις από επιδημιολογικές μελέτες ότι μη ανοϊκά άτομα που λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη για άλλους λόγους (π.χ. ρευματοειδή αρθρίτιδα) παρουσιάζουν μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση ΝΑ¹⁵⁸. Σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΝΑ, είναι ενδεχόμενο η ινδομεθακίνη να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου¹⁵⁹. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι μερικά από τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν την παραγωγή του αμυλοειδούς AB42, ενδεχομένως αλληλεπιδρώντας με τη γ-σεκρετάση, και ότι η ευνοϊκή τους δράση είναι -εν μέρει τουλάχιστον- ανεξάρτητη από την αναστολή της κυκλοοξυγενάσης¹⁶⁰. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δεν στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδίως στους ηλικιωμένους, με συχνότερες αυτές από το γαστρεντερικό. Η ακριβής θέση τους στη θεραπευτική της ΝΑ και η σχέση αποτελεσματικότητας-ασφάλειας

δεν έχουν ξεκαθαριστεί και αποτελούν αντικείμενο μελέτης¹⁶¹. Έτσι, προς το παρόν, δεν μπορεί να συστηθεί η γενικευμένη χρήση των ουσιών αυτών στη ΝΑ, παρά μόνο εφόσον υπάρχει κάποια από τις κλασικές ενδείξεις (αρθρίτιδα κλπ). Η ενίοτε παρατηρούμενη πρακτική συνταγογράφησης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ως «αντίδοτο» για τα μυϊκά συσφικτικά άγλη, που μπορεί να προκαλέσουν μερικά αντιχολινεστερασικά φάρμακα, είναι άγνωστης αξίας.

Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα έχουν θεωρηθεί ως προστατευτικά για τη ΝΑ, καθώς σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες μη ανοϊκές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που λαμβάνουν τέτοια σκευάσματα, παρουσιάζουν μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση ΝΑ. Στην εγκατεστημένη ΝΑ, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ευνοϊκή επίδραση των οιστρογόνων¹⁶², αλλά σε μια πιο πρόσφατη μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντικό όφελος¹⁶³. Έτσι, η ακριβής θέση τους στη θεραπευτική της νόσου δεν είναι ξεκαθαρισμένη και αποτελεί αντικείμενο εξελισσόμενων μελετών. Μέχρι την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων, η υποκατάσταση με οιστρογόνα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο επί γυναικολογικών ενδείξεων.

Αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου και/ή συννοσηρότητας

Στη νευροπροστατευτική-νευροπροφυλακτική αγωγή, υπό την ευρύτερη έννοια, μπορεί να υπαχθεί και η αντιμετώπιση κάποιων καταστάσεων, που τελευταία έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου για τη ΝΑ ή που, όταν συνυπάρχουν, την επιδεινώνουν.

Πρόσφατα, προτάθηκε ότι η υπερχοληστερολαιμία¹⁶⁴ και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ¹⁶⁵, αποτελούν, ενδεχομένως, παράγοντες κινδύνου όχι μόνο για την αγγειακή άνοια αλλά και για τη ΝΑ. Η αυξημένη χοληστερόλη, μέσω διαφόρων μεταβολικών μηχανισμών, πιθανά οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ή/και εναπόθεση αμυλοειδούς, ενώ η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη φαίνεται ότι οδηγεί σε υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης τ . Επομένως, η σημασία της διαιτητικής και, όπου είναι αναγκαίο, της φαρμακευτικής αντιμετώπισης των παραπάνω καταστάσεων, δεν πρέπει να παραγνωρίζεται. Σε μια μελέτη, η αντιμετώπιση της

υπερχοληστερολαιμίας με στατίνες συνοδεύτηκε από μείωση του κινδύνου για ΝΑ¹⁶⁶. Επίσης, οι διαταραχές των θυροειδικών ορμονών και οι μειωμένες τιμές βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος, αν και από μόνες τους ενδέχεται να προκαλέσουν διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών, μπορεί επίσης να συνυπάρχουν σε μερικούς ασθενείς με ΝΑ, επιβαρύνοντας την κατάσταση¹⁶⁷. Γι' αυτό, η ύπαρξη των παραγόντων αυτών θα πρέπει να ελέγχεται σε όλους τους ασθενείς και να αντιμετωπίζεται κατά το γενικό κανόνα.

Η υπερομοκυστεϊναιμία είναι άλλη μια κατάσταση που συχνά παρατηρείται στη ΝΑ¹⁶⁸ και μερικοί συγγραφείς πιστεύουν ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Υψηλές τιμές ομοκυστεϊνης παρατηρούνται όταν συνυπάρχει έλλειψη B12 ή φυλλικού οξέος, μπορεί όμως να εμφανίζονται και σε αμιγή ΝΑ ή σε ασθενείς με οριακές τιμές των παραπάνω βιταμινών.

III. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ Ή ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Οι συμπεριφορικές/ψυχιατρικές διαταραχές εμφανίζονται στους περισσότερους ασθενείς με ΝΑ σε κάποια στιγμή της πορείας της νόσου¹⁶⁹, για τις περισσότερες δε η συχνότητα αυξάνει αυξανόμενης της σοβαρότητας της νόσου¹⁷⁰. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου και μερικές φορές προηγούνται αυτής¹⁷¹, ενώ δεν είναι ασύνηθες στον ίδιο ασθενή να εμφανίζονται περισσότερες από μια τέτοιες διαταραχές¹⁷². Συχνά έχουν επεισοδιακό χαρακτήρα, αλλά όταν εμφανιστούν έχουν την τάση να επανέρχονται ακόμα και μετά από επιτυχή αντιμετώπιση. Οι συμπεριφορικές/ψυχιατρικές διαταραχές αποτελούν σημαντική αιτία ανικανότητας για τους ασθενείς και, ταυτόχρονα, επιβαρύνουν σοβαρά τους φροντιστές και τις οικογένειες των πασχόντων. Συχνά οδηγούν στην ιδρυματοποίηση των ασθενών, ενώ από οικονομικής πλευράς αποτελούν μείζον πρόβλημα, καθώς αυξάνουν σημαντικά το κόστος αντιμετώπισης της νόσου. Τα επιπλέον φάρμακα που απαιτούνται, μερικές φορές μπορεί να αυξήσουν σημαντικά την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών και φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, επιδεινώνοντας έτσι μια κατάσταση ήδη σοβαρή και αυξάνοντας ακόμα περισσότερο την ανάγκη αλλά και το κόστος παροχής υπηρεσιών.

Από την άλλη μεριά οι συμπεριφορικές/ψυχιατρικές διαταραχές αντιπροσωπεύουν μια αντιμετωπίσιμη όψη της άνοιας και ο περιορισμός ή ο πλήρης έλεγχος τους μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους και να μειώσει τις δαπάνες, κυρίως μέσω μείωσης της ανάγκης για ιδρυματοποίηση.

Οι διαταραχές αυτές συχνά είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης του νοσούντος εγκεφάλου, προϋπαρχόντων αντισταθμιστικών μηχανισμών, φυσικού περιβάλλοντος, παθολογικών καταστάσεων με συστηματική συνιστώσα και διαπροσωπικών σχέσεων. Έτσι, αρχικά θα πρέπει να εντοπιστεί η ύπαρξη παραγόντων εκτός της ΝΑ, που μπορεί να συμμετέχουν στην πρόκληση των συμπεριφορικών/ψυχιατρικών διαταραχών, όπως π.χ. κοινωνικοί-περιβαλλοντικοί παράγοντες (αλλαγή φυσικού περιβάλλοντος, όχι σωστή συμπεριφορά από άλλα μέλη της οικογένειας κλπ) νοσήματα της γενικής παθολογίας ή αλγεινές

καταστάσεις, που με την ανάλογη αντιμετώπιση αναμένεται να περιορίσουν το πρόβλημα των συμπεριφορικών διαταραχών, πριν καταφύγουμε σε ειδικά ψυχοτρόπα φάρμακα. Η χρήση των τελευταίων συνήθως πρέπει να επιφυλάσσεται για μέσης ή βαριάς έντασης συμπτωματολογίας, που τείνει ανθίσταται σε μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΨΥΧΩΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα, όπως ήδη αναφέρθηκε, έχουν ευνοϊκή επίδραση στα παραπάνω συμπτώματα¹⁷³ και πολλές φορές επαρκούν από μόνα τους. Ακόμα, ένα σημαντικό μέρος από το κλινικό όφελος αυτών των φαρμάκων, ιδίως στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, μετά από τουλάχιστον 1-2 έτη θεραπείας, μπορεί να οφείλεται στην «ψυχοτρόπο» δράση τους. Αργά ή γρήγορα, όμως, σε αρκετούς ασθενείς θα χρειαστεί ειδικότερη αγωγή, για την οποία πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω γενικές κατευθυντήριες γραμμές.

Τα παλαιότερα αντιψυχωσικά φάρμακα μπορεί να είναι αποτελεσματικά, λόγω όμως του υψηλού βαθμού σύνδεσης στους ντοπαμινεργικούς ή/και στους μουςκαρινικούς υποδοχείς συνοδεύονται από σημαντικά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών¹⁷⁴, στις οποίες οι ανοϊκοί ασθενείς είναι πολύ ευαίσθητα, λόγω ηλικίας και νόσου. Έτσι, η αλοπεριδόλη παρουσιάζει μεγάλη τάση για ανάπτυξη εξωπυραμιδικού συνδρόμου, ενώ άλλα νευροληπτικά, όπως η θειοριδαζίνη και η χλωροπρομαζίνη, εμφανίζουν αντιχολινεργική δράση, που μπορεί να επιδεινώσει τη συγχυτικοδιέγερση και την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών. Συνεπώς, τα παλαιότερα αντιψυχωσικά, γενικά, θα πρέπει να αποφεύγονται. Μόνο σε έσχατη ανάγκη μπορεί να χρησιμοποιηθούν μερικά απ' αυτά (π.χ. αλοπεριδόλη, προμαζίνη) και στη μικρότερη δυνατή δόση (π.χ. 0,5-2mg/d αλοπεριδόλης για την αντιμετώπιση μιας οξείας κατάστασης).

Τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα σήμερα φάρμακα για τις διαταραχές της συμπεριφοράς και τις ψυχωσικές διαταραχές είναι τα νεότερα άτυπα αντιψυχωσικά (π.χ. κουετιαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη). Γενικά, τα φάρμακα αυτά δεν ασκούν σημαντική δράση επί των μουςκαρινικών υποδοχέων, ενώ η σύνδεσή τους με τους ντοπαμινεργικούς (D2) υποδοχείς είναι μικρότερη της αλοπεριδόλης και αντισταθμίζεται από τη σύνδεση επί

των σεροτονινεργικών (S-HT_{2A}) υποδοχέων, ελαττώνοντας σημαντικά την πιθανότητα ανάπτυξης εξωπυραμιδικής συνδρομής¹⁷⁵. Για τις διαταραχές της συμπεριφοράς μπορεί, εναλλακτικά, να χρησιμοποιηθεί η τιαπρίδη και σε μερικές ήπιες περιπτώσεις οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Σε ειδικές ή δύσκολες περιπτώσεις μπορεί να φανούν χρήσιμα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Ρισπεριδόνη (Risperdal/Janssen-Cilag)

Διατίθεται σε δισκία 1,2 mg και σε πόσιμο διάλυμα 1mg/mL. Είναι αποτελεσματική και στη διέγερση/επιθετικότητα και στις ψυχωσικές διαταραχές. Χορηγούνται αρχικά 0,5 mg (μισό δισκίο του 1mg) κάθε απόγευμα ή βράδυ για 3-4 ημέρες και ακολούθως η δόση αυξάνει σε 0,5 mg . Η δόση αυτή, που θεωρείται από πολλούς ως η βέλτιστη, είναι αποτελεσματική για μεγάλο ποσοστό ασθενών και ελέγχει την επιθετική συμπεριφορά ήδη από τη δεύτερη εβδομάδα και αποτελεσματικότερα από μέση δόση αλοπεριδόλη 1,2 mg/d¹⁷⁶. Έτσι, παραμένουμε σ' αυτή για τουλάχιστον 2 εβδομάδες και στη συνέχεια, μόνο αν χρειαστεί, αυξάνουμε σταδιακά σε 1 ή το πολύ 2 mg, αλλά όχι περισσότερο. Η ρισπεριδόνη είναι αποτελεσματική και σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο που νοσηλεύονται σε ειδικά ιδρύματα¹⁷⁷. Το φάρμακο δεν παρουσιάζει αντιχολινεργική δράση και δεν επιδεινώνει τις γνωστικές λειτουργίες και τη λειτουργικότητα των ασθενών. Σε μέση δόση 1,1 mg/d συνήθως δεν συνοδεύεται από εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις, ενώ τα επίπεδα καταστολής και τα ποσοστά εμφάνισης υπνηλίας είναι πολύ μικρά. Ωστόσο, μερικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ανησυχία, ενώ αυξανόμενης της δόσης είναι δυνατό να εμφανιστούν κάποιες εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ολανζαπίνη (Zyprexa/Lilly)

Είναι αποτελεσματική στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη αντιμετώπιση της διέγερσης/επιθετικότητας και των ψυχωσικών διαταραχών στη ΝΑ, ακόμα και σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, που νοσηλεύονται σε ειδικές κλινικές¹⁷⁸. Χορηγούνται αρχικά 5 mg μία φορά την ημέρα. Φαίνεται ότι η δόση αυτή είναι και η πλέον αποτελεσματική. Αν χρειαστεί -τουλάχιστον μετά από μία εβδομάδα και κατά προτίμηση αργότερα- η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά σε 7,5 και τελικά σε 10 mg

μία φορά την ημέρα. Η δόση αυτή είναι μεν αποτελεσματική, αλλά αν ναι μεγαλύτερη, δεν είναι πάντα αποτελεσματικότερη από τα 5 mg. Γενικά, η ολανζαπίνη στα 5-10 mg/d είναι πολύ καλά ανεκτή, μπορεί όμως να προκαλέσει καταστολή, υπνηλία και αύξηση του σωματικού βάρους. Παρά την ισχυρή *in vitro* δέσμευση της στους χολινεργικούς υποδοχείς, δεν συνοδεύεται από κλινικώς σημαντικές κεντρικές ή περιφερικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες, τουλάχιστον στις προαναφερθείσες δόσεις, και δεν επιδεινώνει τις γνωστικές λειτουργίες. Δεν επιδρά σημαντικά στο καρδιαγγειακό σύστημα και τείνει να μην προκαλεί εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις, αλλά μερικές φορές στη δόση των 5 mg/d μπορεί να εμφανιστεί διαταραχή βάδισης.

Κουετιαπίνη (Seroquel/Astra Zereca)

Κυκλοφορεί σε δισκία των 25, 100 και 200 mg. Η έναρξη της αγωγής γίνεται με δισκία των 25 mg 1/2-1 δισκίο εφάπαξ το βράδυ. Ακολουθούν αυξήσεις των δόσεων κατά 25mg/d ανά 4-7 μέρες μέχρι τα 50mg/d (διαιρεμένα σε δύο δόσεις ή σε μία εφάπαξ βραδινή δόση). Στη συνέχεια, οι αυξήσεις της δόσης γίνονται βραδέως, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς, πάντα σε σχήμα και όχι πάνω από 150 mg/d. Είναι αποτελεσματικό φάρμακο στη ΝΑ, χωρίς να επιβαρύνει τις γνωστικές λειτουργίες¹⁷⁹. Παρουσιάζει καλή ανοχή και δεν συνοδεύεται από ιδιαίτερες αντιχολινεργικές, καρδιαγγειακές ή εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μεταβολίζεται από το ηπατικό ενζυμικό σύστημα CYP3A4 και λιγότερο από το CYP2D6. Έτσι, φάρμακα όπως η φαινυντοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, τα βαρβιτουρικά και η ριφαμπικίνη μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της, ενώ η κετοконаζόλη, η ιτροконаζόλη, η φλουοαναζόλη, η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη και η νεφαζοδόνη μπορεί να επιφέρουν το αντίθετο αποτέλεσμα.

Αλοπεριδόλη

Η αλοπεριδόλη χρησιμοποιείται πλέον σπάνια και δοκιμάζεται μόνο όταν τα άλλα φάρμακα έχουν αποτύχει. Δυστυχώς, οι εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες συχνά δεν επιτρέπουν αύξηση της δόσης στα επιθυμητά από πλευράς αποτελεσματικότητας επίπεδα. Σε μια μελέτη, 2-3 mg αλοπεριδόλης βελτίωσαν τις διαταραχές της συμπεριφοράς και τα

ψυχωσικά συμπτώματα, αλλά προκάλεσαν μέτρια ή σοβαρή εξωπυραμιδική συνδρομή στο 20% των ασθενών¹⁸⁰.

Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της 5-HT (SSRIs) φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικοί αλλά και ασφαλείς¹⁸¹. Η σιταλοπράμη αποδείχτηκε αποτελεσματική στη σύγχυση και σε διάφορες διαταραχές της συμπεριφοράς, συμπεριλαμβανομένης και της ανησυχίας, της ευερεθιστότητας, της σεξουαλικής και της λεκτικής επιθετικότητας¹⁸². Ομοίως, η παροξετίνη φάνηκε αποτελεσματική στη λεκτική επιθετικότητα¹⁸³ και η φλουβοξαμίνη στις στερεοτυπίες¹⁸⁴, με τάση για βελτίωση της σύγχυσης, της ανησυχίας, της ευερεθιστότητας και του άγχους¹⁸⁵. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής και ιδίως οι SSRIs, λόγω της ασφάλειάς τους, μπορεί να αποτελέσουν καλή εναλλακτική επιλογή των αντιψυχωσικών φαρμάκων για τις ήπιες έως μέτριας βαρύτητας διαταραχές της συμπεριφοράς, ιδίως αν τα τελευταία παρουσιάσουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, μπορεί να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμα σε συνύπαρξη διαταραχών συμπεριφοράς (ή, κατά μερικούς, και ψυχωσικών διαταραχών) με κατάθλιψη, έτσι ώστε να αποφευχθεί η πολυφαρμακία¹⁸⁶.

Αντιεπιληπτικά

Το βαλπροϊκό (250-500 mg/d έως 1500-2000 mg/d) φαίνεται να είναι αποτελεσματικό και καλά ανεκτό στην αντιμετώπιση της διέγερσης και της επιθετικότητας σε ανοϊκούς ασθενείς¹⁸⁷. Η καρβαμαζεπίνη (100-800 mg/d) μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε ασθενείς με επιθετικότητα, αντικοινωνική συμπεριφορά και συναισθηματική αστάθεια¹⁸⁸, ενώ τελευταία υπάρχουν ενδείξεις για αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της γκαμπαπεντίνης¹⁸⁹. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα μπορεί να προστεθούν στα αντιψυχωσικά σε σοβαρές περιπτώσεις ή να χρησιμοποιηθούν αντ' αυτών, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν ανέχονται τα αντιψυχωσικά ή τους SSRIs, σ' αυτούς που παρουσιάζουν συναισθηματική αστάθεια και/η μανιακόμορφη συμπεριφορά ή σε ασθενείς με συνυπάρχουσες επιληπτικές κρίσεις, όπου μπορεί να μειώσουν την πολυφαρμακία.

Βενζοδιαζεπίνες

Μπορεί να φανούν χρήσιμες στο άγχος και στην ανησυχία, θεωρούνται όμως κατώτερης αποτελεσματικότητας από τα αντιψυχωσικά και ελάχιστα βοηθούν στις σοβαρότερες συμπεριφορικές διαταραχές¹⁹⁰. Επιπλέον, συνοδεύονται από καταστολή, επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών και μπορεί να προκαλέσουν παράδοξη ανησυχία-διέγερση, ιδιαίτερα κατά τις απογευματινές και βραδινές ώρες, ή παράδοξη άρση των αναστολών¹⁹¹. Έτσι, θα πρέπει γενικά να αποφεύγονται.

ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Η κατάθλιψη είναι ιδιαίτερα συχνή στη ΝΑ και η συχνότητά της ποικίλει στις διάφορες μελέτες¹⁹². Φαίνεται ότι εμφανίζεται περίπου στους μισούς ασθενείς, από τους οποίους οι περισσότεροι παρουσίαζαν μια ήπια έως μέτρια μη ειδική καταθλιπτική συνδρομή, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό μπορεί να αναπτύξει εικόνα μείζονος κατάθλιψης. Η αντίδραση στη συνεχώς αυξανόμενη δυσκολία επιτέλεσης των καθημερινών δραστηριοτήτων, σε συνδυασμό με την εκφύλιση του νοραδρενεργικού και σεροτονινεργικού συστήματος, καθώς και με βλάβη του ιπποκάμπου λόγω συνεχώς αυξημένων επιπέδων ενδογενών στεροειδών¹⁹³, πιθανώς αποτελούν το παθογενετικό υπόστρωμα. Δεν πρέπει να λησμονείται ότι στους ηλικιωμένους η κατάθλιψη συχνά εμφανίζεται άτυπα ως σωματικές αιτιάσεις, εκσεσημασμένο άγχος, διαταραχές μνήμης, απάθεια και πτωχή κινητοποίηση, λόγω δε και της συνυπάρχουσας ανοϊκής συνδρομής μπορεί εύκολα να διαφύγει της προσοχής επιβαρύνοντας σημαντικά την κλινική εικόνα και τη λειτουργικότητα του ασθενούς και δυσκολεύοντας το έργο των φροντιστών. Γι' αυτό, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να λαμβάνει σοβαρά υπόψη συμπτώματα όπως αίσθημα κόπωσης, ευερεθιστότητα, ανορεξία και αϋπνία, έστω και αν δεν πληρούνται όλα τα τυπικά κριτήρια για καταθλιπτική συνδρομή.

Παρά το ότι σε μια παλαιότερη διπλή τυφλή μελέτη η ιμιπραμίνη δεν βρέθηκε σημαντικά ανώτερη από το placebo¹⁹⁴, σήμερα είναι γενικώς παραδεκτό ότι η αντικαταθλιπτική αγωγή είναι αποτελεσματική στις περισσότερες περιπτώσεις. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία στο παρελθόν και είναι φθηνά φάρμακα, παρουσιάζουν όμως σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (αντιχολινεργική δράση, καρδιοτοξικότητα, καταστολή, μεγάλη τοξικότητα σε περίπτωση υπερδοσολογίας κ.ά.), στις οποίες οι ηλικιωμένοι είναι πολύ πιο ευαίσθητοι. Προκαλούν επίσης επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών¹⁹⁵. Έτσι η χρήση τους περιορίστηκε σημαντικά τα τελευταία χρόνια.

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs)

Τα φάρμακα αυτά και ιδιαίτερα η σιταλοπράμη, η σερταλίνη, η φλουοξετίνη και η παροξετίνη, γρήγορα μετά την εμφάνισή τους προτιμήθηκαν έναντι των τρικυκλικών στην κατάθλιψη της ΝΑ, γιατί με βάση διπλές-τυφλές μελέτες, είναι αποτελεσματικά¹⁹⁶, έχουν σαφώς λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και φαίνεται ότι βελτιώνουν, εκτός από το συναίσθημα και μερικές διαταραχές της συμπεριφοράς, χωρίς να επιδεινώνουν (αλλά ενδεχομένως ακόμα και να βελτιώνουν) τις γνωστικές λειτουργίες. Πράγματι, η σιταλοπράμη βρέθηκε σε αρκετές μελέτες αποτελεσματική και ασφαλής στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης επί ΝΑ και εξίσου αποτελεσματική με τη μιανσερίνη, προκαλώντας λιγότερη υπνηλία¹⁹⁷. Ομοίως, σε μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη, η φλουοξετίνη και η αμιτριπτυλίνη βρέθηκαν ανώτερες του placebo και εξίσου αποτελεσματικές μεταξύ τους, αλλά η φλουοξετίνη ήταν σημαντικά καλύτερα ανεκτή¹⁹⁸. Σε άλλη διπλή-τυφλή μελέτη, η παροξετίνη και η ιμιπραμίνη αποδείχτηκαν ανώτερες από το Placebo και εξίσου αποτελεσματικές μεταξύ τους, αλλά η παροξετίνη έτεινε να παρουσιάζει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες¹⁹⁹.

Αν, παρόλα αυτά, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι SSRIs (π.χ. για λόγους κόστους), μπορεί να χορηγηθεί με προσοχή η νορτριπτυλίνη.

Γενικά, η αντικαταθλιπτική αγωγή θεωρείται καλό να αρχίζει με μικρές δόσεις, που αυξάνονται βραδέως (με αυξημένη επαγρύπνηση για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες) μέχρι τη μικρότερη αποτελεσματική δόση. Οι δόσεις που χορηγούνται είναι συνήθως μικρότερες απ' ό,τι στην κατάθλιψη νεαρών ατόμων και η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι βραχύτερη απ' αυτή που απαιτείται στην αμιγή «ψυχιατρική» κατάθλιψη, καθώς σε αρκετές περιπτώσεις ΝΑ η κατάθλιψη είναι παροδική. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της αγωγής μπορεί να είναι μερικές φορές μικρότερη²⁰⁰ και ενδέχεται να απαιτηθεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (ακόμα και 8-12 εβδομάδες) μέχρις ότου εκδηλωθεί η πλήρης αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων²⁰¹.

Συγκρίνοντας τους SSRIs μεταξύ τους, παρατηρούμε ότι η σιταλοπράμη και η σερταλίνη παρουσιάζουν μικρότερη αλληλεπίδραση με

το κυτόχρωμα P450²⁰² και άρα μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε σχέση με τη φλουοξετίνη και την παροξετίνη²⁰³. Η φλουοξετίνη χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ημιπερίοδο ζωής, ο δε ενεργός μεταβολίτης αυτής, η νορφλουοξετίνη έχει ημιπερίοδο ζωής 1-2 εβδομάδες, κάτι που θεωρείται μεν πλεονέκτημα καθώς μειώνει στο ελάχιστο τα συμπτώματα από τη διακοπή του φαρμάκου και επιτρέπει παρ' ημέρα ή ακόμα και εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα, εμφανίζεται όμως το μειονέκτημα της παράτασης των ανεπιθύμητων ενεργειών ή φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες των SSRIs είναι οι γαστρεντερικές και η κεφαλαλγία, που όμως μειώνονται με την αργή τιτλοποίηση²⁰⁴. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί καταστολή και υπνηλία ή, αντίθετα, αϋπνία, λεπτός τρόμος, αύξηση βάρους, εφίδρωση των γνωστικών λειτουργιών ή απάθεια²⁰⁵. Χρειάζεται προσοχή στη νεφρική ή την ηπατική ανεπάρκεια. Μερικές φορές, ιδίως σε γυναίκες, είναι δυνατό να εμφανιστεί υπονατρία²⁰⁶, που σπάνια μπορεί να προσλάβει κλινική σημασία. Έτσι, πριν από την έναρξη της θεραπείας αλλά και μετά, θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα Na⁺, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν επιδείνωση της κατάθλιψης ή οποιοδήποτε σύμπτωμα συμβατό με υπονατρία. Η κατάσταση είναι πλήρως αντιστρεπτή με τη διακοπή του φαρμάκου, αν και σπάνια θα χρειαστεί κάτι τέτοιο, με την προϋπόθεση βέβαια ότι υπάρχει συνεχής παρακολούθηση του Na⁺. Όπως τα περισσότερα αντικαταθλιπτικά, έτσι και οι SSRIs μπορεί να μειώσουν τον ουδό εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων, αλλά σε πολύ μικρότερο ή ελάχιστο βαθμό.

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης

Παρά την αναμφισβήτητη καλύτερη ανοχή τους από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι SSRIs δεν στερούνταν ανεπιθύμητων ενεργειών, με κυριότερες τη ναυτία, την ανορεξία, την απώλεια βάρους και τις διαταραχές του ύπνου, που μπορεί να εμφανιστούν μέχρι και στο 25% των ασθενών²⁰⁷. Επιπλέον, πέραν του σεροτονινεργικού ελλείμματος, στη NA παρατηρείται και νοραδρενεργικό έλλειμμα, που ενδεχομένως σχετίζεται με

την κατάθλιψη περισσότερο απ' ότι το σεροτονινεργικό²⁰⁸. Η μινταζαπίνη και η βενλαφαξίνη είναι ασφαλή φάρμακα, με ταχεία έναρξη δράσης και επίδραση στα συστήματα και της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης, που ενδεχομένως πλεονεκτούν των SSRIs στην αντιμετώπιση γενικά της κατάθλιψης²⁰⁹.

Η **μινταζαπίνη** προάγει την έκλυση νορεπινεφρίνης (NE) μέσω αποκλεισμού των προσυναπτικών α2 αυτοϋποδοχέων και την έκλυση σεροτονίνης (5-HT) μέσω αποκλεισμού των α2 ετεροϋποδοχέων στις απολήξεις των σεροτονινεργικών νευρώνων, με αποτέλεσμα την επίταση της απελευθέρωσης της NE και της 5-HT. Όμως, παράλληλα προκαλεί άμεσο αποκλεισμό των υποδοχέων 5-HT₂ και 5-HT₃, έτσι ώστε η αυξημένη απελευθέρωση της 5-HT να οδηγεί σε ενεργοποίηση πρακτικά μόνο των 5-HT₁ υποδοχέων (ανασκόπηση από Holm και Markham 1999). Έτσι, επιτυγχάνεται αντικαταθλιπτική δράση με καταστολή και αγχόλυση ανώτερη των SSRIs²¹⁰, αλλά αποφεύγεται η ναυτία και βελτιώνεται η ποιότητα του ύπνου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το φάρμακο είναι αποτελεσματικό στην κατάθλιψη της ΝΑ και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους, τα δε προαναφερθέντα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά του είναι ελκυστικά σε ασθενείς που μπορεί ήδη να εμφανίζουν ναυτία από την αντιχολινεστερασική αγωγή και σε αυτούς με άγχος, ανησυχία και αϋπνία, μειώνοντας την ανάγκη άλλου κατασταλτικού ή υπνωτικού φαρμάκου²¹¹. Η μινταζαπίνη χαρακτηρίζεται από πολύ καλή ανοχή και ασφάλεια²¹² και η αντιχολινεργική της δράση είναι ηπιότατη, ενώ ηπατικές ή αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται πολύ σπάνια. Επίσης, χαρακτηρίζεται από πολύ χαμηλή τάση προς φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, επειδή δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, CYP2D6, CYP1A2 και CYP3A4²¹³.

Η **βενλαφαξίνη**, από την άλλη μεριά, είναι αναστολέας επαναπρόσληψης της 5-HT και της νορεπινεφρίνης και παρουσιάζει μικρή αλληλεπίδραση με το κυτόχρωμα P450²¹⁴ και μικρή πρωτεϊνική δέσμευση σε σχέση με τα άλλα αντικαταθλιπτικά²¹⁵ και, επομένως, θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη σε περιπτώσεις πολυφαρμακίας.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μουλοβεμίδη, ένας αντιστρεπτός αναστολέας της MAO-A (RIMA) είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση

της κατάθλιψης της ΝΑ, με ταυτόχρονη βελτίωση των γνωστικών λειτουργικών (ανασκόπηση από Priest et al 1995)²¹⁶.

Παρόλα τα προαναφερθέντα πλεονεκτήματα, τα φάρμακα αυτά είναι σχετικά νέα, με λίγα προς το παρόν στοιχεία για την ακριβή τους θέση στη θεραπευτική της κατάθλιψης της ΝΑ και επομένως απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προς την κατεύθυνση αυτή.

ΑΛΛΕΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- **Άγχος.** Εμφανίζεται συχνά, ιδίως στα ήπιας ως μέτριας βαρύτητας στάδια της ΝΑ²¹⁷ και πολλές φορές συνοδεύεται από άλλες συμπεριφορικές/ψυχιατρικές διαταραχές. Έτσι, τα φάρμακα που συνήθως, χορηγούνται για τις τελευταίες καλύπτουν και το άγχος, όπως π.χ. τα άτυπα αντιψυχωσικά και τα αντικαταθλιπτικά (ιδίως εκείνα που προκαλούν καταστολή). Αν αποφασιστεί να χορηγηθεί (και) κάποιο άλλο φάρμακο ή αν το άγχος δεν συνοδεύεται από άλλες εκδηλώσεις, τότε μπορεί να δοκιμαστεί η βουσπιρόνη (Bespar, 5 ή 10 mg/d έως 30 mg/d). Οι βενζοδιαζεπίνες θα πρέπει να αποτελούν τελευταία λύση και, αν είναι δυνατό, να αποφεύγονται τελείως. Αν χρειαστεί, μπορεί να χορηγηθεί διαλειπόντως και στη μικρότερη δυνατή δόση, για το μικρότερο δυνατό διάστημα, μια βραχείας δράσης βενζοδιαζεπίνη, όπως η αλπραζολάμη (Xanax 0,25 mg έως 0,5 mg) ή η λοραζεπάμη (Tavor 0,5-2 mg/d σε σχήμα ή) πάντα υπό στενή παρακολούθηση, ώστε να αποφευχθεί τυχόν αρνητική επίδραση επί των γνωστικών λειτουργιών²¹⁸.

- **Aϋννία.** Είναι συχνό φαινόμενο στη ΝΑ και η σοβαρότητα της αυξάνει με την αύξηση της βαρύτητας της νόσου. Είναι γνωστή σε όλους η αλλαγή των ημερήσιων ρυθμών, με κατακερματισμό και/η αναστροφή του ύπνου, ύπνος μικρής διάρκειας κατά την ημέρα και αϋπνία με ανησυχία, διέγερση ή σύγχυση, ενίοτε δε και άσκοπη περιπλάνηση κατά τη νύχτα. Για την καταπολέμηση της αϋπνίας συνιστάται αποφυγή ημερήσιων ύπνων και αποφυγή λήψης μεγάλης ποσότητας φαγητού ή πολλών υγρών πριν από την κατάκλιση, ενώ αν υπάρχει τάση για νυχτερινή σύγχυση-διέγερση, συνιστάται καλός φωτισμός του δωματίου κατά τη νύκτα και αποφυγή μεταφοράς του ασθενούς σε άγνωστο περιβάλλον. Πριν αποφασιστεί η

φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να αξιολογηθεί η πιθανή ύπαρξη συγκεκριμένου αιτίου διαταραχής ύπνου (π.χ. κατάθλιψη, σωματικό ενόχλημα κλπ). Τα νεότερα υπνωτικά, που δεν συνοδεύονται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των βενζοδιαζεπινών, όπως η ζολπιδέμη (Stilnox 5-10 mg το βράδυ), η ζοπικλόνη (Immovane 3,75 mg) και η ζαλεπλόνη (Sonat 5-10 mg το βράδυ), τα κατασταλτικά αντικαταθλιπτικά όπως η μιρταζαπίνη, νεφαζοδόνη και η τραζοδόνη και τα άτυπα αντιψυχωσικά, με τη μεγαλύτερη ή αποκλειστική δόση κατά τη νύχτα, μπορούν όλα να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με την ιδιαιτερότητα της περίπτωσης και πάντα με τάση αποφυγής της πολυφαρμακίας. Οι βενζοδιαζεπίνες καλό είναι να αποφεύγονται λόγω του κινδύνου της παράδοξης διέγερσης, ωστόσο μερικοί ασθενείς μπορεί να βοηθηθούν με μια βραχείας δράση βενζοδιαζεπίνη πριν από την κατάκλιση, όπως η λορμεταζεπάμη (Loramet 0,5-1 mg), η τεμαζεπάμη (Normisson 20 mg) ή η λουραζεπάμη (Tavor 0,5-1,25 mg).

- **Απάθεια, αβουλία.** Δεν είναι σπάνιες στη ΝΑ. Σε μερικές περιπτώσεις υπόκειται κατάθλιψη και, επομένως, μπορεί να υπάρξει ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική αγωγή. Αν δεν υφίσταται σαφής κατάθλιψη ή δεν υπάρξει ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική αγωγή, μερικοί συνιστούν τη χορήγηση μεθυλφενυδάτης σε δόση 10-60 mg/d²¹⁹. Το φάρμακο αυτό έχει από παλαιότερα χρησιμοποιηθεί με αποτελεσματικότητα, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και χωρίς επιβάρυνση στις γνωστικές λειτουργίες²²⁰.

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Εξωπυραμιδική συνδρομή. Στα πιο προχωρημένα στάδια της ΝΑ δεν είναι σπάνιο να εμφανιστεί ένα ήπιο έως μέτριο υπερτονικό-υποκινητικό σύνδρομο, ενώ σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό η ΝΑ να συνυπάρχει με νόσο Parkinson²²¹. Συνιστάται η χορήγηση L-dopa στη μικρότερη δόση που ανακουφίζει τον ασθενή, ενώ τα άλλα αντιπαρκινσονικά φάρμακα θα πρέπει να αποφεύγονται.

Επιληπτικές κρίσεις. Είναι κυρίως γενικευμένες τονικο-κλονικές ή μυοκλονικές. Εμφανίζονται στο 10-22% των ασθενών, συνήθως στα όψιμα στάδια της ΝΑ και υποτροπιάζουν με μεσοδιαστήματα μερικών μηνών²²¹. Τις περισσότερες φορές είναι καλοήθειες και εύκολα αντιμετωπιζόμενες. Φάρμακο εκλογής θεωρείται το βαλπροϊκό (Depakine), αφενός λόγω του τύπου των κρίσεων και αφετέρου λόγω της ασφάλειάς του στους ηλικιωμένους. Χορηγείται σε δόση 500-2000 mg/d και συνήθως γίνεται πολύ καλά ανεκτό, αν και μερικές φορές, ιδίως στις μεγαλύτερες δόσεις, μπορεί να εμφανιστούν καταστολή, τρόμος και γαστρεντερικά συμπτώματα. Απαιτείται παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων. Άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, εναλλακτικά ή προστιθέμενα, μπορεί επίσης να δοκιμαστούν, όμως σε περίπτωση μυοκλονικών κρίσεων ή καρβαμαζεπίνη αντενδείκνυται.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ:

Γενικά, επειδή οι ασθενείς με ΝΑ είναι συνήθως επιβαρυνμένοι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγεται η πολυφαρμακία και η έναρξη των χορηγούμενων φαρμάκων να γίνεται από χαμηλή δόση, με όσο το δυνατό βραδύτερη αύξηση στη συνέχεια. Οι οποιασδήποτε μεταβολές στη θεραπεία θα πρέπει να γίνονται σταδιακά και ποτέ απότομα. Επειδή οι συμπεριφορές διαταραχές μπορεί να παρουσιάζουν διακυμάνσεις και μερικές φορές, είναι σχετικά μικρής διάρκειας ή συνοδεύουν μια συγκεκριμένη φάση στην εξέλιξη της ΝΑ²²², αν κριθεί απαραίτητο, θα πρέπει να γίνεται απόπειρα σταδιακής διακοπής της ψυχιατρικής αγωγής για να διαπιστωθεί αν εξακολουθεί να χρειάζεται ή όχι το φάρμακο και σε ποια δόση.

Η ξαφνική εμφάνιση διαταραχών από τη συμπεριφορά, σύγχυσης, ψυχωσικών συμπτωμάτων ή γενικότερα εικόνας οργανικού ψυχοσυνδρόμου, θα πρέπει να οδηγεί σε άμεσο διαγνωστικό έλεγχο για πιθανό υποκείμενο οργανικό αίτιο²²³, όπως ουρολοίμωξη, αφυδάτωση, ηλεκτρολυτική διαταραχή κλπ. Ακόμα και απλές εμπύρετες ιογενείς λοιμώξεις ή αλγινές καταστάσεις, όπως αρθραλγίες ή οδονταλγίες, είναι δυνατό να αποδιοργανώσουν τους ασθενείς αυτούς, που στα προχωρημένα στάδια αδυνατούν να περιγράψουν τα συμπτώματά τους. Η αντιμετώπιση

της υποκείμενης αιτίας συνήθως προκαλεί ύφεση των συμπεριφορικών και ψυχιατρικών συμπτωμάτων. Επομένως, στις περιπτώσεις αυτές, η χορήγηση αντιψυχωσικών φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται μόνο για το χρονικό διάστημα που είναι απαραίτητη και στη συνέχεια να επιχειρείται προσπάθεια σταδιακής διακοπής. Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται αν για την ξαφνική εμφάνιση διαταραχών συμπεριφοράς ευθύνεται ένα ή περισσότερα αλληλεπιδρώντα φάρμακα (συχνά με αντιχολινεργική ή κατασταλτική δράση), μια ενδεχόμενη αλλαγή στο περιβάλλον ή ακόμα, και κατάθλιψη, εκφραζόμενη κυρίως ως ευερεθιστότητα και επιθετικότητα²²⁴.

Δυστυχώς όχι σπάνια, οι συγγενείς των ασθενών, λόγω του δυσβάσταχτου των συμπεριφορικών-ψυχιατρικών συμπτωμάτων, πιέζουν τον γιατρό να «κάνει κάτι περισσότερο» ή επισκέπτονται (με το ίδιο αίτημα) διαδοχικά πολλούς γιατρούς, που μπορεί να μην είναι νευρολόγοι ή ψυχίατροι, κάτι που τελικά θα οδηγήσει κάποιον από τους συνταγογραφούντες στο όχι πάντα σωστό, αλλά λογικοφανές συμπέρασμα, ότι χρειάζεται γρήγορη αύξηση της δόσης του κατασταλτικού φαρμάκου, απότομη αλλαγή του χορηγούμενου σκευάσματος ή/και προσθήκη δεύτερου κατασταλτικού, που μπορεί να είναι βενζοδιαζεπίνη ή κάποιο φάρμακο με αντιχολινεργική δράση. Αυτό, αντί για βελτίωση, μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της συμπεριφοράς, ακόμα και σε συγχυτικοδιέγερση, κάτι που με τη σειρά του ερμηνεύεται ως ανάγκη για παραπέρα αύξηση των δόσεων και του αριθμού των χορηγούμενων φαρμάκων κ.ο.κ., με αποτέλεσμα ένα φαύλο κύκλο που οδηγεί σε πλήρη αποδιοργάνωση του ασθενούς. Επομένως, η ανάγκη για όσο το δυνατόν πληρέστερη τήρηση των παραπάνω κανόνων. Θα πρέπει να εξηγείται και στους συγγενείς των ασθενών, οι οποίοι θα πρέπει να ενημερώνονται ότι (α) οι διαταραχές συμπεριφοράς είναι αναπόφευκτο επακόλουθο της νόσου για ένα ικανό ποσοστό ασθενών, (β) δεν είναι πάντα εύκολο να υφεθούν από τις πρώτες δόσεις του χορηγούμενου φαρμάκου και (γ) η πολυφαρμακία και οι μεγάλες δόσεις των παλαιότερων νευροληπτικών ή βενζοδιαζεπινών, πέραν της συστηματικής τοξικότητας μπορεί να επιφέρουν στους ευαίσθητους εγκεφάλους των ασθενών αυτών αποτέλεσμα αντίθετο από το επιθυμητό.

IV. ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΩΝ ΑΝΟΙΩΝ

Η πολυπλοκότητα των συμπτωμάτων του ανοϊκού συνδρόμου δεν επηρεάζει μόνο τον ασθενή, αλλά και τα άτομα που έχουν αναλάβει τη φροντίδα του, δηλαδή τους φροντιστές, που είναι συνήθως τα μέλη της οικογένειάς του (σύζυγοι, παιδιά, αδέρφια ή άλλοι). Οι φροντιστές υφίστανται σημαντική σωματική, οικονομική και ψυχολογική επιβάρυνση, προκειμένου να ανταποκριθούν στις απαιτήσεις της φροντίδας του ασθενούς²²⁵.

Η αντιμετώπιση της νόσου επιβάλλει κατ' αρχήν τη φαρμακευτική θεραπεία, αλλά λόγω της ποικιλομορφίας των συμπτωμάτων σημαντικό ρόλο κατέχουν και συνεχώς απαιτούν και οι μη φαρμακευτικές θεραπείες. Αυτές διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: (α) στις θεραπείες που απευθύνονται στον ίδιο τον ασθενή και (β) στις παρεμβάσεις που απευθύνονται στους φροντιστές του ασθενούς. Οι βασικές μη φαρμακευτικές θεραπείες που απευθύνονται στον ίδιο τον ασθενή είναι η ατομική ψυχοθεραπεία, η ομαδική ψυχοθεραπεία, η γνωστική θεραπεία, η θεραπεία συμπεριφοράς και οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις. Οι βασικές παρεμβάσεις που απευθύνονται στους φροντιστές του ασθενούς είναι η ενημέρωση και εκπαίδευση και η οικογενειακή θεραπεία και συμβουλευτική.

Ατομική ψυχοθεραπεία

Η ατομική ψυχοθεραπεία μπορεί να οριστεί ως μια σχεδιασμένη εφαρμογή, όπου μέσα από εξειδικευμένες ψυχολογικές τεχνικές μπορούμε να βοηθήσουμε τον ασθενή να μειώσει την ψυχολογική του ανεπάρκεια και να λειτουργήσει πιο αποτελεσματικά, ιδίως στα αρχικά στάδια της νόσου. Ο στόχος της θεραπείας είναι να προσαρμόσει τα ερεθίσματα του περιβάλλοντος στη γνωστική ικανότητα του ασθενούς και να τα επεξεργαστεί μέσα στα πλαίσια των δυνατοτήτων που παρέχει το περιβάλλον αυτό. Η βελτίωση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί και μέσα από τη ψυχοθεραπεία. Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στην αντιμετώπιση της γνωστικής διαταραχής και του άγχους, το οποίο μπορεί να σχετίζεται είτε με τη συναισθηματική

κατάσταση του ατόμου είτε με τη δυσπροσαρμοστικότητα του ως προς το χειρισμό προβλημάτων. Η εξατομίκευση της θεραπείας είναι απαραίτητη προϋπόθεση στα πλαίσια μιας ολιστικής προσέγγισης. Παρά το αυξανόμενο ενδιαφέρον που παρατηρείται για την ψυχοθεραπεία των ηλικιωμένων, υπάρχουν λίγα στοιχεία σχετικά με την εφαρμογή της ατομικής ψυχοθεραπείας στους ανοϊκούς ασθενείς²²⁶, λόγω της γνωστικής ανεπάρκειας και της διαταραχής στην επικοινωνία που εμφανίζουν.

Η κλινική έκφραση της άνοιας δεν εξαρτάται μόνο από τη φύση και την έκταση της εγκεφαλικής βλάβης, αλλά και από το εκπαιδευτικό επίπεδο, τη συναισθηματική ωριμότητα, την προνοσηρή προσωπικότητα, τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, καθώς και την ηλικία που εκδηλώνεται, καθώς η ηλικία επηρεάζει σοβαρά τις αυτόνομες λειτουργίες του εγώ και τους μηχανισμούς άμυνας. Οι παράγοντες αυτοί θα πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη στη ψυχοθεραπευτική διεργασία.

Η συνειδητοποίηση της γνωστικής διαταραχής στα αρχικά στάδια προκαλεί έντονο άγχος και κινητοποιεί συγκεκριμένους μηχανισμούς άμυνας. Οι μηχανισμοί άμυνας που παρατηρούνται συνήθως σ' έναν ασθενή με άνοια είναι (α) μηχανισμοί που στοχεύουν στον έλεγχο και στη διατήρηση της αυτονομίας και που εκδηλώνονται με ψυχαναγκαστική συμπεριφορά και υπερανάπληρωση, (β) μηχανισμοί που στοχεύουν στον αποκλεισμό της απειλής ή της σημασίας της από το συνειδητό, όπως απώθηση, άρνηση, προβολή και εκλογίκευση, και (γ) μηχανισμοί της ενεργητικότητας, όπως παλινδρόμηση και απόσυρση.

Η ψυχοθεραπεία στον ανοϊκό ασθενή θα πρέπει να εστιαστεί στα εξής σημεία:

- Πρώιμη αναγνώριση και διόρθωση των ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων που επιδεινώνουν τη γνωστική κατάσταση και την επιδείνωση της γενικής υγείας.
- Προσαρμογή του περιβάλλοντος στον ασθενή και όχι προσαρμογή του ασθενούς στο περιβάλλον. Όταν το περιβάλλον προσαρμόζεται στις ανάγκες του ασθενούς, παρέχοντάς του τα ανάλογα αισθητηριακά, ποιοτικά και ποσοτικά ερεθίσματα, τότε ο ασθενής μπορεί να νιώσει ασφαλής και λειτουργικός σε επίπεδο τόσο γνωστικό όσο και συναισθηματικό.
- Αποκατάσταση, στο μέτρο του δυνατού, των διαταραγμένων ικανοτήτων.

- Διατήρηση και χρήση των υπάρχουσών άθικτων λειτουργιών. Η διατήρηση των λειτουργιών αυτών εμποδίζει την παλινδρόμηση και συντηρεί την ενεργητικότητα.
- Μείωση των απαιτήσεων από τον ασθενή και προσαρμογή στις διαταραγμένες του ικανότητες. Ο στόχος αυτός μπορεί να πραγματοποιηθεί με την τροποποίηση της συμπεριφοράς, έτσι ώστε να δημιουργείται μια διορθωτική ανατροφοδότηση (Corrective feedback) και να αναπλαισιώνονται οι λειτουργίες αυτές, προκειμένου να νιώθει ο ασθενής πιο ικανοποιημένος και λειτουργικός.
- Ψυχοθεραπευτική αντιμετώπιση του άγχους, της κατάθλιψης και των συναισθηματικών αντιδράσεων που συνοδεύουν τις διαταραχές αυτές (απάθεια, ντροπή, θυμός, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα κ.ά.).

Ο Ingebretsen²²⁷ αναφέρει τρία σημεία στα οποία πρέπει να εστιαστεί η ψυχοθεραπεία του ασθενούς με αρχόμενη ΝΑ: στα νευρωσικά συμπτώματα και στις χαρακτηριστικές διαταραχές, στις αντιδράσεις προσαρμογής στην αλλαγή και στις πολλαπλές απώλειες στα τελευταία χρόνια της ζωής (π.χ. συνταξιοδότηση, απομόνωση, γηρατειά, θάνατος).

Είναι σημαντικό να δούμε τη ψυχοθεραπεία ως ένα κύριο μέσο θεραπευτικής επικοινωνίας. Ο στόχος του θεραπευτή είναι πρώτα απ' όλα η κατανόηση. Η εφαρμογή των ψυχολογικών τεχνικών και η μετάδοση της θεραπευτικής πληροφορίας στον ανοϊκό ασθενή εμφανίζει σημαντικές δυσκολίες γιατί τα κανάλια επικοινωνίας του είναι διαταραγμένα και η εγκεφαλική λειτουργία του ανεπαρκής. οι θεραπευτικοί στόχοι για τον ανοϊκό ασθενή είναι, κατά συνέπεια, περιορισμένοι. Το στοιχείο αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, έτσι ώστε η θεραπεία να βελτιώσει τη ζωή και τη λειτουργικότητα του ασθενούς. Είναι επίσης απαραίτητο η θεραπεία να συνεχίζεται μέχρι τέλους. Η κλινική βελτίωση που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν θα πρέπει να οδηγεί στο συμπέρασμα ότι, αφού ο ασθενής έχει βελτιωθεί, μπορεί να διακοπεί η θεραπεία. Άλλωστε, η επιτυχία της ψυχοθεραπείας είναι άμεσα συνδεδεμένη με το γεγονός ότι όσο συνεχίζεται η θεραπεία, τόσο ελέγχεται ο ρυθμός επιδείνωσης της νόσου. Επίσης, όταν μιλάμε για ατομική ή ομαδική ψυχοθεραπεία στην ανοϊκή διαταραχή, θα πρέπει να σκεφτούμε πως μπορούμε να λειτουργήσουμε ψυχοθεραπευτικά με το συγκεκριμένο ανοϊκό ασθενή.

Γνωστική Θεραπεία

Η γνωστική θεραπεία έχει ως στόχο τη βελτίωση και διατήρηση των γνωστικών λειτουργιών των ασθενών και κυρίως τη βελτίωση και διατήρηση της μνημονικής λειτουργίας, δίνοντας κυρίως έμφαση στην κωδικοποίηση, στην ανάκληση και στην εκμάθηση νέου υλικού²²⁸. Η χρήση συγκεκριμένων τεχνικών γνωστικής εξάσκησης έχει πράγματι θετική επίδραση στη μνημονική λειτουργία. Οι βασικές αυτές τεχνικές είναι η τεχνική της «περιοδικής-τμηματικής ανάκλησης» (spaced retrieval), η υποβοηθούμενη ανάκληση στη φάση της κωδικοποίησης και στη φάση της ανάκλησης και η χρήση εξωτερικών μνημονικών βοηθημάτων.

Η τεχνική της «περιοδικής-τμηματικής ανάκλησης» (spaced retrieval) περιλαμβάνει την ανάκληση της ίδιας πληροφορίας σε βαθμιαία αυξανόμενα χρονικά διαστήματα. Εάν η ανάκληση αποτύχει, το υποκείμενο δέχεται την ανάλογη επανατροφοδότηση και το διάστημα διατήρησης της πληροφορίας μειώνεται στο αμέσως προηγούμενο, όπου η ανάκληση ήταν επιτυχής. Η «περιοδική ανάκληση» βασίζεται σ' ένα βαθμό σε αυτόματες διεργασίες ανάκλησης, πράγμα που υποδηλώνει τη χρήση διεργασιών της «ασυνείδητης μνήμης» (implicit memory). Η εξάσκηση με τη μέθοδο αυτή έχει δείξει ότι βελτιώνει την επίδοση των ανοϊκών ασθενών στην κατονομασία αντικειμένων και στη σύνδεση προσώπου-ονόματος και αντικειμένου και ανάλογης θέσης του²²⁸.

Επίσης, όταν για την εκμάθηση μιας πληροφορίας δίνεται γνωστική υποστήριξη μέσω υποβοήθησης (cueing), τόσο στην κωδικοποίηση όσο και στην ανάκληση, τότε τα αποτελέσματα είναι ευνοϊκότερα²²⁹. Η έρευνα στον τομέα αυτό έδειξε ότι η υποβοήθηση στην ανάκληση, που αφορά κινητική δραστηριότητα, πλούσια ερεθίσματα μέσω χρήσης αντικειμένων της καθημερινής ζωής, σαφή σύνδεση στόχου και υποβοήθησης και αυτοπροκαλούμενη δραστηριότητα, επέφερε θετικά αποτελέσματα στην επίδοση των ασθενών²³⁰. Οι Bird και Luszcz²³¹ εξάλλου, αναφέρουν ότι τα άτομα με αρχόμενη ΝΑ εμφάνισαν βελτίωση στη μνήμη, όταν το υλικό που τους δόθηκε ήταν οργανωμένο και κωδικοποιημένο, μέσω όμως της υποβοηθούμενης ανάκλησης, όταν δηλαδή ενισχυονταν τόσο η κωδικοποίηση όσο και η ανακλήση²³¹. Όταν μάλιστα το υλικό αυτό συνδυάζεται και με την κινητική δραστηριοποίηση των ασθενών, τότε τα

αποτελέσματα μπορεί να είναι ακόμα πιο θετικά. Οι Karlsson²³² υποστηρίζουν ότι η κινητική δραστηριότητα κατά τη μάθηση βελτιώνει την υποβοηθούμενη ανάκληση προτάσεων, όχι μόνο στο αρχόμενο στάδιο της ΝΑ, αλλά και στο μέτριο και προχωρημένο στάδιο της νόσου. Τα ευρήματα αυτά συμπίπτουν με τα δεδομένα των Herlitz²³³ που έδειξαν ότι η υποβοηθούμενη ανάκληση αντικειμένων ενισχύθηκε σε ασθενείς σε αρχόμενο, μέτριο και βαρύ στάδιο της άνοιας, οι οποίοι κωδικοποιούσαν την πληροφορία μέσα από κινητική δραστηριότητα. Επίσης, μνημονικές στρατηγικές που βασίζονται στην ομοιοκαταληξία ή σε οπτική ή μη γλωσσική υποβοήθηση μπορούν σ' ένα βαθμό να συνεισφέρουν στη διατήρηση της πληροφορίας²³⁴. Σημειώνεται ότι βελτίωση της κωδικοποίησης της πληροφορίας μπορεί να επιτευχθεί και απλοποιώντας ή μειώνοντας το ποσό της πληροφορίας που δίνεται στον ασθενή (π.χ. προτείνεται στον ασθενή να συνδέσει την πληροφορία αυτή με κάτι που του είναι ήδη γνωστό ή να προβεί σε μια οργάνωση και κατηγοριοποίηση της πληροφορίας). Επίσης, η εκπαίδευση γίνεται περισσότερο βοηθητική, όταν παρέχεται από λίγα λεπτά, αρκετές φορές την ημέρα, παρά μία ώρα μία φορά την ημέρα. Εδώ υπεισέρχονται και η σημαντική συνεισφορά των φροντιστών, οι οποίοι χρειάζεται να είναι ευαισθητοποιημένοι σ' αυτές τις διεργασίες. Η εξάσκηση εξάλλου μέσω της χρήσης εξωτερικών μνημονικών βοηθημάτων, όπως ημερολόγια, ρολόγια, ενδεικτικές σηματοδοτήσεις και άλλα σήματα υπενθύμισης, συμβάλλει θετικά στην επίδοση των ανοϊκών ασθενών, όσον αφορά δραστηριότητες που περιλαμβάνουν υπενθύμιση ραντεβού, ανάμνηση προσωπικών γεγονότων και επικοινωνιακή συμπεριφορά²³⁵.

Οι δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, όπως η προετοιμασία του πρωϊνού ή ενός ροφήματος και η διαδικασία του φαγητού, μπορούν να ενισχυθούν σημαντικά μέσω της εξωτερικής υποστήριξης (π.χ. ενδείξεις σχετικά με τα αντικείμενα όπου απαιτούνται κλπ) των λεκτικών οδηγιών και της φυσικής επίδειξης των αντικειμένων. Στη ΝΑ, η περιβαλλοντική υποστήριξη επιτρέπει στις δραστηριότητες αυτές να εξαρτώνται λιγότερο από τη διαταραγμένη επεισοδιακή και σημασιολογική μνήμη και περισσότερο από τη σχετικά ανεπηρέαστη «διαδικαστική μνήμη» (procedural memory)²³⁶. Έτσι, προγράμματα προσανατολισμένα στη «διαδικαστική μάθηση», η οποία αποτελεί μέρος της «ασυνείδητης» μνήμης και η οποία

διατηρείται σε ικανοποιητικό βαθμό στη ΝΑ²³⁷, είναι περισσότερο αποτελεσματικά. Οι Zanetti²³⁸ σε ένα πρόγραμμα ενίσχυσης της «διαδικαστικής μνήμης» σε ασθενείς σε ήπιο και μέτριο στάδιο της ΝΑ, διαπίστωσαν ότι η αποκατάσταση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής, μέσα από «διαδικαστικές» στρατηγικές, ήταν ιδιαίτερα αποδοτική.

Στην περιβαλλοντική υποστήριξη, ο ασθενής θα πρέπει να κινητοποιηθεί να εκτελέσει τη δραστηριότητα, στην οποία έχει επιλεχθεί η ανωτέρω παρέμβαση. Για το λόγο αυτό, η δραστηριότητα αυτή θα πρέπει να αποτελεί μέρος των καθημερινών του συνηθειών και, επομένως, τα εν λόγω προγράμματα παρέμβασης θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα εξατομικευμένα. Η περιβαλλοντική υποστήριξη βελτιώνει την επίδοση των ασθενών και ορισμένοι διατηρούν τη βελτίωση αυτή ακόμα και μετά τη διακοπή της περιβαλλοντικής υποστήριξης²³⁹. Ασφαλώς, η διατήρηση της θετικής αυτής επίδρασης μειώνεται όσο εξελίσσεται η νόσος. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι μια βελτίωση στην επίδοση, που φαίνεται μόνον όταν παρέχεται περιβαλλοντική υποστήριξη, μπορεί να είναι εξίσου κλινικά σημαντικά, όσο και μια βελτίωση που παρατηρείται όταν η περιβαλλοντική υποστήριξη έχει πλέον διακοπεί.

Γενικότερα, τα προγράμματα παρέμβασης για τη βελτίωση της μνήμης είναι αποτελεσματικότερα όταν βασίζονται σε γνωστικές ικανότητες που είναι σχετικά άθικτες (διαδικαστική, ασυνείδητη μνήμη), παρά σε ικανότητες που είναι διαταραγμένες (επεισοδιακή, σημασιολογική μνήμη). Επίσης, θα πρέπει να έχουν σχετικά μεγάλο χρονικό εύρος. Το πρόγραμμα παρέμβασης των Quayhagen και Quayhagen²⁴⁰, το οποίο αποτελεί ένα πρόγραμμα γνωστικής αποκατάστασης στο σπίτι (παραγωγή λέξεων, ανάκληση του καθημερινού προγράμματος και των τρεχόντων γεγονότων της εφημερίδας, αναγνώριση προσώπων και περιοχών από φωτογραφίες κλπ) και το οποίο διήρκεσε 6 ημέρες την εβδομάδα για 8 μήνες, είχε ιδιαίτερα θετικά αποτελέσματα. Η συμμετοχή, εξάλλου, των φροντιστών στα προγράμματα παρέμβασης παίζει καθοριστικό ρόλο διότι μειώνει το άγχος του ασθενούς και διασφαλίζει τη συνέχιση του προγράμματος στο σπίτι²⁴¹. Ωστόσο, το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό, που επηρεάζει θετικά την έκβαση των γνωστικών αυτών προγραμμάτων παρέμβασης, αποτελεί η υποστήριξη της διεργασίας της υποβοηθούμενης ανάκλησης, η οποία

απαιτείται τόσο στο στάδιο της κωδικοποίησης, όσο και στο στάδιο της ανάκλησης.

Βέβαια, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι τα προγράμματα γνωστικής παρέμβασης τείνουν να είναι περισσότερο αποτελεσματικά σε φυσιολογικά ηλικιωμένα άτομα, απ' ό,τι στους ανοϊκούς ασθενείς. Επίσης, η επίδραση των προγραμμάτων εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις από ασθενή σε ασθενή, αλλά ακόμα και τον ίδιο τον ασθενή, σε διαφορετικές περιόδους. Για το λόγο αυτό, οι εκπαιδευτές θα πρέπει να έχουν υπόψη τους ότι χρειάζεται να προχωρήσουν βαθμιαία, βήμα-βήμα με τον κάθε ασθενή.

Γενικότερα, επειδή η εκπαίδευση της μνήμης έχει μια περιορισμένη χρονικά επίδραση, θα πρέπει οι προσδοκίες εκπαιδευτών και συγγενών να είναι προσδιορισμένες. Άλλωστε, συχνά η εκπαίδευση αυτή μπορεί να μη βοηθά τόσο αποτελεσματικά τη μνήμη, αλλά αποτελεί ένα λόγο για να παραμείνει ο ασθενής ενεργητικός και κινητοποιημένος.

Καταλήγοντας, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα μακροπρόθεσμα οφέλη της γνωστικής εκπαίδευσης στη ΝΑ. Τα ήδη υπάρχοντα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι τα κατάλληλα σχεδιασμένα προγράμματα γνωστικής εκπαίδευσης μειώνουν σε κάποιο βαθμό τη γνωστική ανεπάρκεια. Επομένως, και η μείωση της επιδείνωσης και όχι μόνο η βελτίωση, μπορεί να θεωρηθεί ως ένδειξη επιτυχίας των προγραμμάτων αυτών.

Θεραπεία συμπεριφοράς

Η θεραπεία συμπεριφοράς, η οποία σ' ένα βαθμό περιλαμβάνεται στις προηγούμενες προσεγγίσεις, έχει ως στόχο να αλλάξει ή να βελτιώσει μια ποικιλία συμπεριφορών, όπως η ομιλία, η φροντίδα του εαυτού, οι δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα στη χρήση μεθόδων σωματικής άσκησης, διατροφής, καθώς και τρόπων ένδυσης των ασθενών με ΝΑ²⁴².

Ένα σημαντικό μέρος των συμπεριφορικών παρεμβάσεων για τη βελτίωση της λειτουργικότητας της καθημερινής ζωής αποτελεί η βαθμιαία βοήθεια, που υποστηρίζεται από πρακτικές ασκήσεις και θετική ενίσχυση. Η

παρέμβαση αυτή περιλαμβάνει φραστική παρακίνηση έως φυσική επίδειξη και καθοδήγηση ή και σωματική βοήθεια στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (διατροφή, ντύσιμο, υγιεινή). Η τροποποίηση της συμπεριφοράς, η προγραμματισμένη χρήση της τουαλέτας και η παρακινούμενη κένωση της κύστης ή του ορθού (prompted voiding) αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που μπορούν να μειώσουν σημαντικά την ακράτεια²⁴³. Οι Quayhagen²⁴⁴ υπογραμμίζουν ότι οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις και η κοινωνική αλληλεπίδραση, μέσω μάθησης, παρατήρησης και ενεργητικής υπόδειξης (modeling), μείωσε σημαντικά τη διασπαστική συμπεριφορά σε άτομα σε ήπιο και μέτριο στάδιο της ΝΑ, που ζούσαν στην κοινότητα. Οι γραπτές υποδείξεις, αναφορικά με ερωτήματα που επαναλαμβάνονται από τον ανοϊκό ασθενή, έχουν δείξει ότι μειώνουν τις συνεχείς επαναλήψεις, που συχνά αποτελούν πηγή επιβάρυνσης για τους φροντιστές²⁴⁵.

Μια από τις γνωστότερες συμπεριφορικές τεχνικές για τους ασθενείς με ΝΑ αποτελεί η τεχνική προσανατολισμού στην πραγματικότητα (reality orientation technique). Το περιεχόμενο της τεχνικής βασίζεται στην άποψη ότι ο προσανατολισμός αποτελεί βασικό στοιχείο της λειτουργικότητας του ατόμου και για το λόγο αυτό δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην εκμάθηση της ημέρας, της ημερομηνίας, της εποχής, του χρόνου και της χρήσης των ονομάτων²⁴⁶. Τόσο η τεχνική προσανατολισμού στην πραγματικότητα, όσο και η θεραπεία «αναπόλησης» (remini scence therapy) βοηθούν τον ασθενή να αναπτύξει ξανά επικοινωνιακές δεξιότητες, να συνεργαστεί σε κοινωνικές δραστηριότητες και να αποκτήσει ενδιαφέρον για το περιβάλλον. Ο προσανατολισμός στην πραγματικότητα, σε ατομικό ή σε ομαδικό επίπεδο, μειώνει σημαντικά τις διαταραχές προσανατολισμού²⁴⁷ και βελτιώνει την επικοινωνία στα άτομα με ήπια και μέτρια διαταραχή²⁴⁸. Ο Woods²⁴⁹ αναφέρει ότι ανοϊκοί ασθενείς που συμμετείχαν σε μια ομάδα προσανατολισμού, στην πραγματικότητα εμφάνισαν βελτίωση στις δοκιμασίες των πληροφοριών, του προσανατολισμού και σε κάποιες δοκιμασίες μνήμης. Οι Zanetti²⁵⁰ διαπίστωσαν μια μικρή άνοδο της βαθμολογίας του MMSE σε ανοϊκούς ασθενείς που είχαν υποβληθεί για 8,5 μήνες σε θεραπεία προσανατολισμού. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι οι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν από την ενίσχυση των γνωστικών τους ικανοτήτων.

Παράλληλα, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η τεχνική του προσανατολισμού, στην πραγματικότητα, έχει μειωμένη θεραπευτική αξία και περιορισμένη ευεργετική διάρκεια και, επομένως, θα πρέπει να αποτελεί ένα σημείο εκκίνησης για την ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών τεχνικών παρέμβασης για τους ανοϊκούς ασθενείς²⁵¹.

Καταλήγοντας, θα λέγαμε ότι οι συμπεριφορικές αλλαγές, που συχνά παρατηρούνται μέσα από τη θεραπεία συμπεριφοράς, μπορούν πράγματι να βελτιώσουν σε κάποιο βαθμό το επίπεδο λειτουργικότητας του ασθενούς στην καθημερινή ζωή και, όπως υποστηρίζουν και οι Terl²⁵², η συμπεριφορική θεραπεία, που στοχεύει στη συμμετοχή του ασθενούς σε περισσότερες ευχάριστες δραστηριότητες και αλληλεπιδράσεις, βελτιώνει και τις γνωστικές ικανότητες και συμβάλλει αποτελεσματικότερα στην επίλυση προβλημάτων, μειώνοντας επίσης την κατάθλιψη του ασθενούς²⁵². Βέβαια, η συμπεριφορική θεραπεία δεν πρέπει να εκλαμβάνεται ως μια αποκλειστική προσέγγιση για τη φροντίδα του ασθενούς, αλλά ως μια συμπληρωματική μέθοδος, που σύμφωνα με τα ερευνητικά στοιχεία που έχουμε στη διάθεσή μας, είναι αρκετά αποτελεσματική.

Ασφαλώς, η μελέτη στο αντικείμενο αυτό είναι ακόμα αρκετά περιορισμένη και απαιτείται περισσότερη έρευνα, έτσι ώστε η τροποποίηση των συμπεριφορικών χαρακτηριστικών των ασθενών με ΝΑ να είναι περισσότερο αποτελεσματική και λειτουργική.

Ομαδική ψυχοθεραπεία

Η χρησιμότητα της ομαδικής ψυχοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ανοϊκές διαταραχές σε αρχόμενα και μέτρια στάδια της νόσου έχει υποστηριχθεί από ορισμένους ερευνητές²⁵³, παρότι αρκετοί θεωρούν ότι τα άτομα αυτά δεν μπορούν να επωφεληθούν σημαντικά από τη ψυχοθεραπεία²⁵⁴. Επίσης λόγω του γεγονότος ότι οι ασθενείς αυτοί δεν προσέρχονται συστηματικά στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων ή στα ιατρεία μνήμης, συχνά οι ειδικοί είναι διστακτικοί να συστήσουν ψυχοθεραπεία αυτού του τύπου²⁵⁵. Στην ομαδική θεραπεία χρησιμοποιείται συνήθως μια βαθμιαία προσέγγιση, ακριβώς επειδή υπάρχει σημαντική διαβάθμιση του λειτουργικού επιπέδου των ασθενών.

Σ' ένα αρχικό επίπεδο επιχειρείται «επανακινητοποίηση» (remotivation), που έχει ως στόχο την «επανακοινωνικοποίηση» (resocialisation) του ασθενούς. Στις ομάδες αυτές οι ασθενείς ενθαρρύνονται να συζητήσουν διάφορα θέματα της σύγχρονης πραγματικότητας, να σκεφτούν γύρω από αυτά, να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους και να εκδηλώσουν συναισθηματικές αντιδράσεις. Συζητώνται θέματα ηθικών και κοινωνικών αξιών, θέματα διαπροσωπικών σχέσεων ή επαγγελματικών ενδιαφερόντων, τα οποία βοηθούν τον ασθενή να ανανεώσει το ενδιαφέρον του για το κοινωνικό περιβάλλον. Η «επανακοινωνικοποίηση» αφορά σε ανοϊκούς ασθενείς με ήπιο βαθμό άνοιας.

Σ' ένα δεύτερο επίπεδο (μέτριο στάδιο της νόσου) εφαρμόζεται ο προσανατολισμός στην πραγματικότητα. Αφορά σε ασθενείς που μπορεί να έχουν διαταραχές προσανατολισμού ή να είναι σε σύγχυση αλλά παραμένουν ικανοί να εμπλακούν σε κάποια δραστηριότητα²⁵⁶. Περιλαμβάνει τη χρήση περιβαλλοντικών και διαπροσωπικών ενδείξεων, προκειμένου να ενημερωθεί το άτομο για το περιβάλλον του. Για παράδειγμα, οι ασθενείς συγκεντρώνονται σε ομάδες 5-10 ατόμων και ο θεραπευτής συζητά θέματα που αφορούν προσανατολισμό σε τόπο και χρόνο, υπενθυμίζει τα ονόματα του ιδίου και των μελών της ομάδας, υποδεικνύει τρόπους ένδυσης κλπ. Η μέθοδος αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της συμπεριφοράς των ασθενών και σε κάποιο βαθμό η βελτίωση αυτή φαίνεται να επεκτείνεται και σε άλλες μορφές κοινωνικής συμπεριφοράς. Το προσωπικό πρέπει να είναι ειδικά εκπαιδευμένο, προκειμένου να χρησιμοποιεί την τεχνική αυτή. Για παράδειγμα, οι θεραπευτές χαιρετούν τον ασθενή με το όνομά του, υπενθυμίζουν το αντικείμενο της συζήτησης και υπογραμμίζουν τη συνεισφορά του ασθενούς. Οι μακροπρόθεσμοι στόχοι αυτής της τεχνικής είναι η αύξηση της κοινωνικής αλληλεπίδρασης, της αυτοφροντίδας και του εύρους της προσοχής²⁵⁷.

Στα βαρύτερα στάδια της νόσου εφαρμόζεται η αισθητηριακή εξάσκηση. Πρόκειται για μια τεχνική που αναπτύχθηκε από τη Richman²⁵⁸ και έχει ως στόχο να κινητοποιεί όλες τις αισθήσεις. Οι ασθενείς καλούνται να δουν, να ακούσουν, να μυρίσουν, να αγγίξουν, να γευτούν διάφορα καθημερινά αντικείμενα. Οι ασθενείς που βρίσκονται στο στάδιο αυτό ασκούνται στην αισθητηριακή εξάσκηση και όσο βελτιώνονται προχωρούν

σιγά-σιγά σε επόμενο στάδιο. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να γίνει προσεκτική αξιολόγηση του επιπέδου του ασθενούς, έτσι ώστε να επιλεγεί ο κατάλληλος θεραπευτικός χειρισμός.

ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Μια σημαντική παράμετρος των μη φαρμακευτικών θεραπειών για τον ανοϊκό ασθενή αποτελούν οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, που αφορούν κυρίως την τροποποίηση του περιβάλλοντος του ασθενούς, ώστε να καταστεί πιο «θεραπευτικό». Οι περιβαλλοντικές τροποποιήσεις και ο κατάλληλος αρχιτεκτονικός σχεδιασμός μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά τον ασθενή να προσανατολιστεί μέσα στο χώρο όπου ζει. Η εγκατάσταση οικείων και βολικών αντικειμένων, ο τονισμός κάποιων ενδεικτικών σημάτων, ρολογιών ή άλλων αντικειμένων, που έχουν και τον ανάλογο φωτισμό, και η αποφυγή αντικειμένων που μπορεί να λειτουργήσουν ως εμπόδια και να προκαλέσουν ατύχημα, είναι κάποιες από τις αλλαγές που διευκολύνουν τις δραστηριότητες των ασθενών, π.χ. οι πόρτες της κουζίνας ή του μπάνιου θα μπορούσαν να είναι ανοικτές για να διευκολύνεται ο προσανατολισμός του ασθενούς και η πόρτα της εισόδου του σπιτιού να είναι ασφαλισμένη, για να αποφευχθεί η φυγή και η περιπλάνηση. Αν υπάρχουν διαταραχές στο ντύσιμο, ο φροντιστής μπορεί να αφήσει τα ρούχα που θα φορέσει ο ασθενής, τοποθετώντας τα με τη σειρά που θα φορεθούν. Οι Ford²⁵⁹, εξάλλου, αναφέρουν ότι το χαμηλό φως και οι φυσικοί ήχοι αυξάνουν τη σωστή διατροφική δραστηριότητα. Γενικότερα όμως, ο χώρος στον οποίο διαβιώνει ο ασθενής θα πρέπει να φωτίζεται καλά. Το ζωηρό φως (bright light), όπως και ο συνδυασμός ζωηρού φωτός και «λευκού θορύβου» (white noise), θορύβου δηλαδή που περιέχει πολλές συχνότητες με περίπου ισοδύναμη ενέργεια, μειώνει την επιθετικότητα, την ανησυχία και τις διαταραχές συμπεριφοράς²⁶⁰. Το περπάτημα και η ελαφρά σωματική άσκηση μειώνουν την περιπλάνηση, την ευερεθιστότητα και την ανησυχία²⁶¹. Όμως, υπάρχουν αμφιλεγόμενες απόψεις για τη θεραπεία μαλάξεων (massage therapy) στη μείωση των παραπάνω συμπεριφορών²⁶².

Άλλες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, που συνεισφέρουν στη μείωση των διαταραχών συμπεριφοράς, είναι η κατάστρωση σχεδίου εξατομικευμένης φροντίδας, οι περιβαλλοντικές αλλαγές μέσω των σταδίων της γνωστικής ανάπτυξης του Piaget, η εστιασμένη στον ασθενή φροντίδα, οι δομημένες συνεδρίες χαλάρωσης, αυτοσυγκέντρωσης και αισθητηριακής εγρήγορσης. Ακόμα, η θεραπεία με τη βοήθεια κατοικιδίων ζώων (pet ther-

αργ) έδειξε ότι βελτιώνει την κοινωνικοποίηση²⁶³ και ένα πρόγραμμα ψυχοκινητικής ενεργοποίησης έχει ευεργετική επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες, αλλά αύξανε την αντιδραστική συμπεριφορά²⁶⁴.

Η αποκατάσταση μέσω της **εργοθεραπείας** (χειρωνακτικές δημιουργικές δραστηριότητες, βελτίωση των αισθησιοκινητικών λειτουργιών και ασκήσεις αυτοδιαχείρισης) μπορεί επίσης να συμβάλλει ουσιαστικά στη βελτίωση της γνωστικής επίδοσης, στη ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα και στη συναισθηματική ισορροπία, περισσότερο ίσως απ' ότι η φυσικοθεραπεία ή η θεραπεία του λόγου (speech therapy)²⁶⁵.

Τέλος, η **μουσικοθεραπεία** είναι μια ακόμη μέθοδος που χρησιμοποιείται στη μη φαρμακευτική θεραπεία στη ΝΑ. Μελέτες των τελευταίων χρόνων²⁶⁶, έχουν δείξει ότι η μουσικοθεραπεία βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών, δημιουργώντας τους το αίσθημα του «ανήκειν», μέσα από την επικοινωνία με τα μέλη του κοινωνικού περιβάλλοντος όπου ζουν. Οι Johman²⁶⁷ διαπίστωσαν ότι η μουσική και μάλιστα οι σονάτες του Mozart επιδρούν θετικά στη χωροκροταφική νοητική λειτουργία. Αρκετοί επίσης ερευνητές υπογραμμίζουν ότι η μουσική -και συγκεκριμένα το είδος της μουσικής που προτιμά ο ασθενής- μειώνει την ανησυχία, την επιθετικότητα και τη διαταραχή της διάθεσης κατά την εκτέλεση διαφόρων δραστηριοτήτων και ιδιαίτερα την ώρα της σίτισης ή του μπάνιου²⁶⁸. Η μουσικοθεραπεία, όπως και η θεραπεία σε σχέση με την τέχνη (art therapy), αποτελούν αποτελεσματικές θεραπείες σε ασθενείς που βρίσκονται σε μακρόχρονες δομές παραμονής (ξενώνες, γηροκομεία κλπ), γιατί συντελούν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους, καθώς και των κοινωνικών σχέσεων μεταξύ τους. Παράλληλα, βελτιώνουν το συναισθηματικό και την αυτοέκφραση, διεγείρουν τις αισθήσεις, το λόγο και την κινητική δραστηριότητα των νοητικών λειτουργιών. Η βελτίωση στους τομείς αυτούς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συνταγογράφηση ηρεμιστικών και υπνωτικών και προωθεί τη γενικότερη αποκατάσταση του ασθενούς²⁶⁹.

V. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΤΩΝ ΦΡΟΝΤΙΣΤΩΝ

Η ενημέρωση και η πληροφόρηση των συγγενών του ασθενούς με άνοια είναι καθοριστικής σημασίας. Είναι σημαντικό να γνωρίζει ο φροντιστής τα συμπτώματα και την πορεία της διαταραχής. Οι οικογένειες συχνά διαφοροποιούνται ως προς το τι θέλουν να γνωρίζουν και τι

μπορούν να καταλάβουν. Ο θεραπευτής θα πρέπει να λάβει υπόψη αυτή την παράμετρο. Για κάποιες οικογένειες, η απλή ενημέρωση σχετικά με τη διάγνωση και την πρόγνωση είναι επαρκής, προκειμένου να στηρίξουν τον ασθενή με τον κατάλληλο τρόπο. Για κάποιους άλλους, φροντιστές, ο θεραπευτής είναι απαραίτητο να τους καθοδηγεί βήμα-βήμα. Παρόλα αυτά, είναι ιδιαίτερα σημαντικό ο θεραπευτής να επισημάνει στους φροντιστές ποιες αλλαγές θα συμβούν, πότε και για πόσο διάστημα θα διαρκέσουν. Παράλληλα, θα πρέπει να ευαισθητοποιήσει τους συγγενείς αλλά και τον ασθενή, σε θέματα γνωστικών λειτουργιών, συμπεριφοράς και δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής, που πιθανώς και των σταδίων της άνοιας και της αντίστοιχης συμπεριφοράς που αναμένεται σε κάθε στάδιο. Επίσης, χρειάζεται να ενθαρρύνει τους φροντιστές να κινητοποιούν γνωστικά τους ασθενείς και να τους εμπλέκουν στις καθημερινές δραστηριότητες, στο βαθμό που αυτό είναι εφικτό.

Σημαντικές πηγές πληροφόρησης και μεθόδων χειρισμού της ΝΑ μπορούν να έχουν οι φροντιστές και από τις Εταιρείες Alzheimer, όπως η Alzheimer's Association, το Κέντρο Εκπαίδευσης και Αναφοράς της Νόσου Alzheimer (Alzheimer's Disease International) και οι τοπικές ανά χώρα εταιρείες. Πληροφορίες για τις δραστηριότητες των εταιρειών αυτών ανευρίσκονται τόσο στο διαδίκτυο όσο και στα ιατρεία μνήμης των μεγάλων νοσοκομείων. Οι βασικοί τους στόχοι είναι η διάδοση χρήσιμων πληροφοριών και η υποστήριξη των μελών στις δραστηριότητές τους. Υπάρχουν ασφαλώς και παράλληλοι στόχοι, όπως η ενίσχυση της έρευνας, η ενθάρρυνση νέων συλλόγων για τη ΝΑ, η υποστήριξη συνεδρίων που εστιάζονται στους φροντιστές, η συνεργασία με άλλους διεθνείς οργανισμούς που έχουν παρόμοια ενδιαφέροντα και η δημόσια ευαισθητοποίηση σε εθνικό και διεθνές επίπεδο.

Οικογενειακή θεραπεία και συμβουλευτική

Η φροντίδα του ανοϊκού ασθενούς αποτελεί πηγή φυσικής και συναισθηματικής επιβάρυνσης του φροντιστή. Αρκετά συχνά παρατηρούνται ψυχολογικές διαταραχές (αγχώδεις και καταθλιπτικές) στους φροντιστές ασθενών²⁷⁰. Για το λόγο αυτόν, η ψυχολογική υποστήριξη των φροντιστών μέσω της οικογενειακής θεραπείας και της

συμβουλευτικής μπορεί να τους βοηθήσει σημαντικά. Η θεραπεία αυτή περιλαμβάνει χειρισμό του θυμού και της ματαιώσης, χειρισμό της διασπαστικής συμπεριφοράς του ασθενούς και αύξηση των ευχάριστων δραστηριοτήτων.

Η οικογενειακή θεραπεία των φροντιστών μειώνει το άγχος, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία²⁷¹. Ακόμα, οι φροντιστές που συμμετείχαν σε προγράμματα συμπεριφορικής θεραπείας, ψυχολογικής υποστήριξης και διασύνδεσης με συλλόγους συγγενών εταιρειών Alzheimer (Alzheimer's Association) είχαν λιγότερο διαταραγμένη συμπεριφορά και λιγότερο άγχος, σύμφωνα με τη βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο γενικής υγείας (GHQ, General Health Questionnaire), η οποία μειώθηκε κατά 6,8 βαθμούς²⁷².

Οι Brodaty²⁷³ αναφέρουν ότι η εκπαίδευση των φροντιστών ανοϊκών ασθενών σ' ένα πρόγραμμα με στόχο τη μείωση του άγχους και της απομόνωσης, την πληροφόρηση και τη βελτίωση της «αυτοφροντίδας» (self-care) και των κοινωνικών δεξιοτήτων καθυστερεί την εισαγωγή του ασθενούς σε ίδρυμα κατά 12-24 μήνες και επιμηκύνει το χρόνο ζωής του. Στο πρόγραμμα αυτό, παράλληλα, μειώθηκαν οι ψυχολογικές διαταραχές των φροντιστών και υπολογίστηκε οικονομικό όφελος περίπου 6.000 δολλαρίων για κάθε ζευγάρι²⁷⁴.

Οι Mittelman²⁷⁵ εξέτασαν την επίδραση δύο ατομικών συνεδρίων συμβουλευτικής, τεσσάρων οικογενειακών συνεδρίων συμβουλευτικής και μίας εβδομαδιαίας ομάδας στήριξης με ένα σύμβουλο και διαπίστωσαν ότι μειώθηκε η κατάθλιψη των φροντιστών και η πιθανότητα εισαγωγής του ασθενούς σε γηροκομείο ή άλλο ίδρυμα. Οι Teri²⁷⁶, σε μια μελέτη όπου οι ασθενείς συμμετείχαν σε ευχάριστες και θετικές δραστηριότητες αλληλεπίδρασης και οι φροντιστές εξασκήθηκαν σ' ένα πρόγραμμα συμπεριφορικών τεχνικών επίλυσης προβλημάτων, διαπίστωσαν ότι το ποσοστό κατάθλιψης των ασθενών και των φροντιστών μειώθηκε σημαντικά και η μείωση αυτή διατηρήθηκε για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των έξι μηνών και στις τρεις αυτές μελέτες, σε σχέση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η ψυχοθεραπευτική προσέγγιση και η συμβουλευτική στις οικογένειες βελτιώνει την ποιότητα προσαρμογής τους, με αποτέλεσμα τη βελτίωση του μοντέλου αλληλεπίδρασης μεταξύ

οικογένειας και ασθενούς. Επίσης, όταν η οικογένεια γνωρίζει τις διαθέσιμες υποστηρικτικές δομές της κοινότητας, μπορεί να διατηρήσει αποτελεσματικότερα τον ασθενή σε μια όσο το δυνατόν πιο λειτουργική σχέση με την κοινότητα²⁷⁷.

Πέρα από τις ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις, η επικουρική φροντίδα από τρία πρόσωπα (οικιακή βοήθος, νοσηλευτικό προσωπικό), τα οποία είναι συνήθως έμμισθα, αποτελεί επίσης σημαντική προσφορά για το φροντιστή. Η επικουρική αυτή φροντίδα μπορεί να επιτρέψει στο φροντιστή να ασχολείται περισσότερο με την επαγγελματική του δραστηριότητα ή να έχει περισσότερο ελεύθερο χρόνο εκτός σπιτιού. Είναι, βέβαια, γεγονός ότι οι φροντιστές στην Ελλάδα τείνουν να αντιστέκονται σε τέτοιας μορφής βοήθεια, επειδή πιστεύουν ότι ο ασθενής μπορεί να είναι αρνητικός σ' αυτήν. Ωστόσο είναι σημαντικό να πεισθούν για την αναγκαιότητά της, καθώς θα επιτρέψει τη δυνατότητα ανάπαυσης και χαλάρωσης του φροντιστή, όπως και ενασχόλησής του με κάποιες ευχάριστες και δημιουργικές δραστηριότητες. Σε πρόσφατες μελέτες, οι φροντιστές που χρησιμοποίησαν βοηθητική φροντίδα είχαν λιγότερο άγχος και μεγαλύτερη ικανοποίηση και ποιότητα ζωής²⁷⁸. Οι Eloniemi²⁷⁹ διαπίστωσαν ότι οι συγγενείς των ασθενών που είχαν λάβει φροντίδα στο σπίτι για διάστημα 66 μηνών είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής και υπήρχε μεγαλύτερη συνοχή και ικανοποίηση στην οικογένεια. Ακόμα, η φροντίδα στο σπίτι ήταν πιο οικονομική από άλλες μορφές παροχής φροντίδας. Οι Zarit²⁸⁰ διαπίστωσαν ότι οι φροντιστές που είχαν βοήθεια δύο φορές την εβδομάδα για τρεις μήνες περίπου εμφάνισαν μειωμένους δείκτες άγχους, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν είχε επικουρική φροντίδα στο σπίτι. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, συμπεραίνουμε ότι η οικογένεια έχει ανάγκη θεραπευτικής βοήθειας για να λειτουργήσει αποτελεσματικότερα και να συνδράμει τον ανοϊκό ασθενή.

Σίγουρα, ένα θετικό και υποστηρικτικό περιβάλλον δρα θετικά στη ψυχική κατάσταση ασθενούς και φροντιστών και πιθανώς μπορεί να επιβραδύνει σε κάποιο βαθμό την πορεία της άνοιας. Ίσως δεν επηρεάζει τη γνωστική έκπτωση αλλά σίγουρα βελτιώνει τη φυσική, ψυχολογική και κοινωνική κατάσταση του ασθενούς και του φροντιστή.

Η σωστή εκπαίδευση και το υψηλό κίνητρο της θεραπευτικής ομάδας (γιατρός, ψυχολόγος, κοινωνικός λειτουργός, εργοθεραπευτής κλπ) που θα

ασχοληθεί με τον ασθενή και το φροντιστή αποτελούν επίσης καθοριστικό παράγοντα, έτσι ώστε το θετικό αυτό περιβάλλον να λειτουργήσει θεραπευτικά.

Η ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΟΙΑ

Οι υπηρεσίες που απευθύνονται σε ασθενείς με άνοια συνήθως ξεκινούν από τον κοινωνικό τους περίγυρο και για ένα σημαντικό αριθμό ασθενών σταματούν εκεί. Η φροντίδα από εξειδικευμένους φορείς αποτελεί σημαντικό τμήμα της αντιμετώπισης της άνοιας και ορισμένες μορφές της παρατείνουν το χρονικό διάστημα παραμονής του ασθενή στο σπίτι. Τα κέντρα ημέρας και τα νοσοκομεία ημέρας, παρέχοντας υψηλού επιπέδου υπηρεσίες στους ασθενείς και υποστήριξη στα άτομα που τους φροντίζουν, δεν βελτιώνουν μόνο το επίπεδο ζωής των ατόμων αλλά και παρατείνουν τη διαβίωση μέσα στην κοινότητα.

Τα νοσοκομεία μπορούν επίσης να προσφέρουν εναλλασσόμενες περιόδους ενδονοσοκομειακής περίθαλψης που ανακουφίζουν τα άτομα που έχουν τη φροντίδα των ασθενών, εστιάζοντας ταυτόχρονα στη σωματική υγεία του ασθενή και δίνοντας την ευκαιρία για αξιολόγηση της μέχρι στιγμής αντιμετώπισης των συμπεριφορικών διαταραχών. Πρόκειται για μια καλή πρακτική που βελτιώνει την ποιότητα ζωής και, λόγω των διαστημάτων της κατ' οίκον φροντίδας μειώνει το συνολικό κόστος που θα προέκυπτε στην περίπτωση της μακροχρόνιας ιδρυματικής φροντίδας, αν και δεν έχουν συγκεντρωθεί ακόμα πολλά στοιχεία γύρω από αυτό το ζήτημα. Εντούτοις, παρά τη δεδομένη αξία της φροντίδας από το άμεσο κοινωνικό περιβάλλον σε εναλλαγή με κάποιον φορέα, η παροχή μακροχρόνιας φροντίδας από κάποιο φορέα είναι από πολλές απόψεις το σημαντικότερο κεφάλαιο του συνόλου των υπηρεσιών προς τους ασθενείς με άνοια. Είναι σίγουρα το σημαντικότερο οικονομικά, μέρος της φροντίδας των νοσηρών ασθενών γιατί το μεγαλύτερο μέρος των άμεσων δαπανών για την άνοια καταναλώνεται στις μακροχρόνιες υπηρεσίες. Επίσης, από οργανωτικής άποψης, είναι το σημαντικότερο στοιχείο, γιατί στη μακροχρόνια φροντίδα οι επαγγελματικές υπηρεσίες αντικαθιστούν την μη ειδική αντιμετώπιση. Κυρίως, η εισαγωγή σε τέτοιου είδους φροντίδα σημαίνει ότι οι οικογένειες και οι φροντιστές έρχονται αντιμέτωποι με τα τελικά στάδια της νόσου, δηλαδή εισέρχονται σε μία περίοδο που σε

πολλούς προκαλεί θλίψη και αναστάτωση. Για τους ίδιους τους ασθενείς η μακροχρόνια φροντίδα είναι συνήθως, αν όχι πάντα, μία περίοδος απώλειας της αυτονομίας τους και συχνά και της ίδιας τους της ατομικότητας.

Η καλής ποιότητας φροντίδα καλύπτει όλο το φάσμα υπηρεσιών από τον σωστό σχεδιασμό μέχρι την καλή παροχή ιατρικών υπηρεσιών. Πάντως, η μακροχρόνια φροντίδα υψηλής ποιότητας θα πρέπει να έχει ως στόχο της τη διατήρηση της αξιοπρέπειας και, όσο είναι δυνατόν, της αυτονομίας του ανοϊκού ασθενή, καθώς και τη συντήρηση του ρόλου της οικογένειας και του βασικού φροντιστή.

Τρόποι μακροχρόνιας φροντίδας

Η παροχή και η οικονομική κάλυψη της μακροχρόνιας φροντίδας διαφέρει από χώρα σε χώρα. Στη Μ. Βρετανία τους ηλικιωμένους με προβλήματα ψυχικής υγείας μέχρι πρόσφατα αναλάμβαναν τα μεγάλα ψυχιατρικά νοσοκομεία. Τα ιδρύματα αυτά λειτουργούσαν στο περιθώριο της τοπικής κοινότητας και δεν ήταν λίγες οι φορές που σεγάζονταν σε βικτωριανές εγκαταστάσεις. Τα ιδρύματα αυτά ήταν πολύ κοντά στις ιστορίες του Ντίκενς και δεν είχαν καμία σχέση με τις σύγχρονες υπηρεσίες για την άνοια. Οι θάλαμοί τους είχαν τη δομή της εποχής της Φ. Νάιτινγκέιλ, μ' ένα κεντρικό νοσηλευτικό σταθμό γύρω από τον οποίο ήταν παρατεταγμένα τα κρεβάτια σε ένα μακρύ ψηλοτάβανο δωμάτιο με παράθυρα, τα οποία όμως ήταν πολύ ψηλά για κάποιον που ήθελε να κοιτάξει έξω. Παρόλες τις προσπάθειες γενεών προσωπικού και τη βελτίωση των χώρων με χρωματιστές κουρτίνες και αναπηρικές καρέκλες, στάθηκε αδύνατο να μετατραπούν αυτοί οι αποτρόπαιοι θάλαμοι σε χώρους κατάλληλους για μακροχρόνια φροντίδα. Τα τελευταία χρόνια αυτά τα ιδρύματα αντικαταστάθηκαν από δομές χρόνιας φροντίδας τις οποίες διαχειρίζονται κυρίως κερδοσκοπικοί και ενίοτε μη κερδοσκοπικοί οργανισμοί, και, όλο και σπανιότερα, το κράτος. Τις αλλαγές αυτές ακολούθησε μια έντονη συζήτηση που πολλές φορές εστίαζε στο θέμα του κόστους και των διαθέσιμων πόρων για τη χρηματοδότηση της νοσηλείας. Επίσης, έγινε μια απόπειρα να διαχωριστούν τα ιδρύματα μακροχρόνιας φροντίδας σε δύο κατηγορίες, στη βάση της παροχής εξειδικευμένης

φροντίδας και ιατρικής παρακολούθησης ή όχι. Είναι προφανές ότι μια τέτοια διάκριση είναι εγγενώς ασταθής και σε κάποιο βαθμό αυθαίρετη. Εντούτοις, το ζήτημα αποκτά μεγάλη σημασία γιατί η ιατρικά και νοσηλευτικά εξειδικευμένα στέγη χρηματοδοτείται από το εθνικό σύστημα υγείας της χώρας. Αυτό σημαίνει ότι θεωρείται αναγκαία η ύπαρξή τους και δεν υπόκεινται στους περιορισμούς των διαθέσιμων πόρων όπως οι μη εξειδικευμένες μονάδες που χρηματοδοτούνται από το κονδύλι των κοινωνικών υπηρεσιών. Και αν συνυπολογιστεί ότι στη δεύτερη περίπτωση, οι δομές εξαρτώνται οικονομικά πολύ από τους ασθενείς που μπαίνουν με τον όρο να προχωρήσουν το σπίτι τους σε αντάλλαγμα με την εφόρου ζωής φροντίδα (εφόσον δεν υπάρχει σύζυγος), καταλαβαίνουμε ότι πολλά άτομα χάνουν την περιουσία τους στη μάχη με τη μακροχρόνια φροντίδα.

Στον Καναδά υπήρξαν παρόμοιες συνέπειες λόγω μείωσης των διαθέσιμων πόρων για την ικανοποίηση του αιτήματος για δημόσια περίθαλψη και παρατηρήθηκε στροφή προς συμπληρωματική παροχή υπηρεσιών στον ιδιωτικό τομέα. Στις ΗΠΑ η διαδικασία αυτή πλησιάζει στο φυσικό της τέλος καθώς το σύνολο της μακροχρόνιας φροντίδας ελέγχεται από τον ιδιωτικό τομέα. Αντιθέτως, στις Σκανδιναβικές χώρες και στην Ολλανδία, οι κοινοτικές μονάδες χρόνιας φροντίδας είναι αναπόσπαστο τμήμα της υγειονομικής φροντίδας και δεν παρατηρείται μεταφορά της φροντίδας από τα νοσοκομεία σε αυτούς. Έτσι υπάρχουν αρκετές τέτοιες μικρές και βιώσιμες μονάδες που υποστηρίζονται οικονομικά από το κράτος²⁸¹.

Εκτός από τους οίκους ευγηρίας πολλοί ηλικιωμένοι μερικοί με άνοια, μένουν νσε ημι-αυτόνομες δομές, με ενδιάμεση μορφή μεταξύ βοήθειας στο σπίτι και ιδρύματος. Στη Μ. Βρετανία συνήθως είναι μονάδες των 20-100 ανεξάρτητων κατοικιών με κάποιους κοινόχρηστους χώρους. Η κάθε μονάδα παρακολουθείται από επιβλέποντες που ζουν εκεί και είναι συνήθως διαθέσιμη σε 24ωρη βάση. Μερικές μονάδες παρέχουν επιπλέον υπηρεσίες όπως ομαδικές δραστηριότητες και γεύματα, χρήσιμες για ασθενείς που βρίσκονται στα πρώτα στάδια της άνοιας. Μερικές μονάδες παρέχουν 'ολο το φάσμα των υπηρεσιών που περιλαμβάνουν ημι-αυτόνομη διαβίωση, επιπλέον υπηρεσίες και πλήρη περίθαλψη, επιτρέποντας στα άτομα που πάσχουν από άνοια να φιλοξενοούνται καθόλη την εξέλιξη της ασθένειάς τους και απλά να μεταφέρονται στα κατάλληλα κτίρια ανάλογα

με την πρόοδο της νόσου τους. Λόγω της διατήρησης της αυτονομίας και της προσωπικής ζωής των ενοίκων, αυτές οι δομές είναι περιζήτητες. Γι' αυτό οι συγγενείς και οι φροντιστές των ατόμων με άνοια προσπαθούν να τοποθετήσουν εκεί τους δικούς τους (αν και απευθύνονται περισσότερο σε αδύναμους αλλά ψυχικά και σωματικά υγιείς ηλικιωμένους). Βέβαια, η επικρατούσα άποψη είναι ότι προστατευμένη διαμονή απλά, δεν συνιστάται για τους ανοϊκούς ασθενείς ακόμη και στα πρώιμα στάδια της νόσου και αυτό πολλές φορές δημιουργεί συγκρούσεις μεταξύ της οικογένειας και των υπευθύνων αυτών των δομών. Παρόλα αυτά η ζήτηση για τέτοιου είδους τοποθετήσεις του ασθενούς εξακολουθεί να μεγαλώνει συνεχώς. Στη Μ. Βρετανία στο διάστημα 1950-1970 η συχνότητα εισαγωγής σε ιδρύματα μακροχρόνιας φροντίδας αυξήθηκε από 30 σε 75 τοις χιλίοις²⁸². Περίπου 5% των ατόμων άνω των 65 ετών ζουν σε προστατευμένο περιβάλλον.

Στις ΗΠΑ παρέχεται ενδιάμεσο στάδιο φροντίδας μεταξύ βοήθειας στο σπίτι και ιδρυματικής φροντίδας. Πρόκειται για τις μονάδες «υποστηριζόμενης διαβίωσης», τον ταχύτερα αναπτυσσόμενο τομέα μακροχρόνιας φροντίδας²⁸³. Οι ένοικοι αυτών των μονάδων όπως και στη Μ.Βρετανία, είναι νεώτερο με μικρότερο βαθμό αναπηρίας και διαταραχών συμπεριφοράς. Η κατάσταση είναι παρόμοια και στη Σουηδία όπου ο αριθμός μονάδων «Ομαδικής Διαβίωσης» αυξάνεται συνεχώς. Οι δομές αυτές παρέχουν επίπεδο υπηρεσιών που βρίσκεται ανάμεσα στη φροντίδα στο σπίτι και την εισαγωγή σε ιδρύματα μακροχρόνιας φροντίδας. Αυτές οι δομές είναι κατάλληλες για ασθενείς με μέτρια άνοια²⁸⁴.

Σχεδιασμός της μακροχρόνιας φροντίδας

Οποιοσδήποτε σχεδιασμός μακροχρόνιας φροντίδας είναι αναπόφευκτα ένας συμβιβασμός. Από τη μία μεριά οι ασθενείς ζητούν ο χώρος να μοιάζει όσο γίνεται περισσότερο σε κανονικό σπίτι, και από την άλλη υπάρχουν οι προδιαγραφές σωστής διαχείρισης ενός τέτοιου περιβάλλοντος σύμφωνα με τις οποίες οι ένοικοι πρέπει να παρακολουθούνται και να είναι ασφαλείς. Υπάρχει, λοιπόν, συμβιβασμός μεταξύ των φυσιολογικών συνθηκών διαβίωσης (με την οικογένεια ή μόνος) και των συνθηκών ομαδικής διαβίωσης στις μονάδες φροντίδας.

Υπάρχει, όπως πάντα, συμβιβασμός και μεταξύ του επιθυμητού και του οικονομικού εφικτού. Στη Μ. Βρετανία η μακροχρόνια φροντίδα παρέχεται τόσο σε μονάδες χτισμένες για το σκοπό αυτό όσο και σε υπάρχοντες χώρους που έχουν διαμορφωθεί ανάλογα. Οι τελευταίοι χώροι έχουν το πλεονέκτημα ότι μοιάζουν πολύ με τα κανονικά σπίτια των ενοίκων. Το Λονδίνιο είναι διάσπαρτο από μονάδες που ξεχωρίζουν από τα άλλα σπίτια μόνο από μία επιγραφή. Σε αυτές τις εγκαταστάσεις που συχνά αποτελούν συνένωση γειτονικών σπιτιών, οι ένοικοι αισθάνονται οικειότητα και προσαρμόζονται αμέσως. Οι διαστάσεις των δωματίων και η διακόσμηση είναι συχνά πανομοιότυπες των σπιτιών που μόλις άφησαν. Εντούτοις, οι μονάδες αυτές είναι συχνά ακατάλληλες για την παροχή μακροχρόνιας φροντίδας σε ανοϊκούς ασθενείς. Η διάταξη των χώρων ευνοεί την απομόνωση και οι ίδιοι οι ασθενείς περνούν πολύ χρόνο στα δωμάτιά τους χωρίς να μετακινούνται. Οι σκάλες είναι συνήθως απότομες και στενές και σπανίως υπάρχει επαρκής χώρος για ομαδικές δραστηριότητες. Από την άλλη, οι μονάδες που χτίζονται ειδικά για να φιλοξενήσουν ανοϊκούς ασθενείς έχουν κοινόχρηστες αίθουσες, εύκολη πρόσβαση και ασφάλεια. Συχνά, όμως, το περιβάλλον είναι αποστειρωμένο και ιδρυματικό και δεν θυμίζει καθόλου την προηγούμενη κατοικία των ενοίκων.

Πάντως, υπάρχουν και παραδείγματα μονάδων και των δυο ειδών που καταφέρνουν να συνδυάσουν σωστά τη λειτουργικότητα με τη ζεστασιά η οποία είναι τόσο σημαντική και μπορεί να επιτευχθεί εύκολα αν βάλουμε τον εαυτό μας στη θέση του ασθενή. Όπως αναφέρει ο Michael Mamer, αρχιτέκτονας με ειδικευση στο σχεδιασμό μονάδων φροντίδας, «Αυτό που πιθανότατα θα ήθελαν οι ανήμποροι ηλικιωμένοι είναι αυτό που θα ήθελα και εγώ, αλλά με περισσότερη άνεση, πρακτικότητα και ασφάλεια. Ένα μέρος όπου θα έχουν επαφή με τη ζωή που θα τους δίνει την ευκαιρία να βλέπουν και να συναναστρέφονται με άλλες ηλικιακές ομάδες, που θα τους επιτρέπει να έχουν τα δικά τους πράγματα, που θα τους δίνει τη δυνατότητα να έρχονται και να φεύγουν. Ένα μέρος για να ζήσουν και όχι για να περιμένουν να πεθάνουν»²⁸⁵. Ένας από εμάς έχει μια 90χρονη συγγενή σε μονάδα χρόνιας φροντίδας. Όταν ήρθε η στιγμή να διαλέξει δωμάτιο μεταξύ ενός που έβλεπε σε ένα περιποιημένο κήπο και ενός σε ένα θορυβώδη δρόμο δίπλα σε ένα εμπορικό κέντρο, διάλεξε χωρίς δισταγμό το δεύτερο. Όπως λέγει ο Manser, «Αν και παραδοσιακά

αναπαριστούμε το ιδανικό μέρος για τους ηλικιωμένους σαν ειδυλλιακό και γαλήνιο, εκείνοι αισθάνονται πιο ζωντανοί κοιτάζοντας ένα δρόμο με κίνηση».

Ο Manser τονίζει ότι είναι απαραίτητο οι μονάδες χρόνιας φροντίδας να μοιάζουν όσο γίνεται περισσότερο με σπίτια παρά τις προσαρμογές που γίνονται για την ασφάλεια και τη διευκόλυνση της πρόσβασης. Η ιδέα αυτή αποτελεί οδηγό καλής πρακτικής για το σχεδιασμό τέτοιων εγκαταστάσεων. Εκτός από τη ζεστασιά οι χώροι πρέπει να έχουν μία λογική: για παράδειγμα, οι διάδρομοι πρέπει να φτιάχνονται γιατί κάτι εξυπηρετούν και όχι για να τους διασχίζουν συνεχώς οι ασθενείς με άνοια.

Η κυκλική διαμόρφωση των χώρων αυτών θα ενθαρρύνει τους ανοϊκούς να γυρίζουν γύρω-γύρω χάνοντας τον προσανατολισμό τους²⁸⁶. Όπως αναφέρει ο Marshall, ο διάδρομος έχει νόημα μόνο αν οδηγεί προς την έξοδο κινδύνου. Ο προσανατολισμός πρέπει να υποβοηθείται από καλή σήμανση και έξυπνη χρήση των υλικών που να διαφοροποιούν το διάδρομο από το δωμάτιο (π.χ. βινύλιο αντί μοκέτα). Επίσης το διαφορετικό χρώμα σε κάθε δωμάτιο (μπάνιο, καθιστικό, υπνοδωμάτιο) είναι μια τεχνική που αποδίδει. Τα υπνοδωμάτια πρέπει να έχουν αρκετό χώρο για τα προσωπικά πράγματα των ενοίκων, οι οποίοι πρέπει να ενθαρρύνονται να φέρνουν τα δικά τους έπιπλα και διακοσμητικά αντικείμενα, ακόμα και αν αυτό επιδρά αρνητικά στο συνολικό σχεδιασμό του κτιρίου.

Η εξατομίκευση που ζητάμε από το χώρο πρέπει να επεκτείνεται και στη συμπεριφορά των εργαζομένων. Πολύ συχνά οι άνθρωποι που διαμένουν εκεί αντιμετωπίζονται ως «οι ένοικοι». Αυτό έχει συνέπειες. Το προσωπικό πρέπει να βοηθηθεί και να ενθαρρυνθεί ώστε να βρει τον άνθρωπο πίσω από τον ένοικο, να μάθει κάτι από την προσωπική του ιστορία, τις προτιμήσεις του και την οικογένειά του. Συχνά αυτό δε συμβαίνει και τις περισσότερες φορές είναι δύσκολο να εξακριβωθεί ποιος είναι υπεύθυνος να εξασφαλίσει ότι οι εργαζόμενοι πέρα από τη φροντίδα που προσφέρουν, είναι σε θέση να αναγνωρίζουν και τα πρόσωπα που μένουν στη μονάδα. Όπως λέγει ο Cooper, «Οι ηλικιωμένοι που εισάγονται σε δομές μακροχρόνιας φροντίδας ζούσαν ακόμη και στο σπίτι τους στο περιθώριο, τα βιογραφικά τους στοιχεία που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην αξιοποίηση των προηγούμενων δεξιοτήτων τους και ενδιαφερόντων τους, είναι από ελάχιστα έως αποσπασματικά. Οι ένοικοι «έχουν χάσει τη

σκιά τους». Ο καλός σχεδιασμός, η εκπαίδευση και το υψηλό ηθικό του προσωπικού θα βοηθούσαν στη διατήρηση αυτής της ατομικότητας.

Αντιμετώπιση της άνοιας στις δομές μακροχρόνιας φροντίδας

Μια μονάδα μακροχρόνιας φροντίδας που λειτουργεί καλά, εξασφαλίζει την τακτική ιατρική και ψυχιατρική παρακολούθηση των ενοίκων. Στα θέματα υγείας ενός χώρου ομαδικής διαβίωσης πρέπει να περιλαμβάνεται η φροντίδα της υγείας της ομάδας (π.χ. ανοσοποίηση κατά της γρίπης) όσο και της ατομικής υγείας. Ένα μεγάλο μέρος της σωματικής δυσλειτουργίας περνά απαρατήρητο σε τέτοιες μονάδες. Σε μια μελέτη π.χ. διασπιτώθηκε υψηλό ποσοστό υπότασης²⁸⁷, πρόβλημα που μπορεί να αυξήσει τη νοσηρότητα, ακόμα και τη θνησιμότητα. Το προσωπικό πρέπει να γνωρίζει τις ατομικές δεξιότητες των ενοίκων ώστε να ενθαρρύνει τη μεγιστοποίηση της λειτουργικότητάς τους. Δεδομένου ότι όσοι βρίσκονται σε μονάδες μακροχρόνιας φροντίδας εμφανίζουν μεγαλύτερη αναπηρία και περισσότερες συμπεριφορικές διαταραχές, πρέπει οπωσδήποτε να υπάρχει καλή αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων. Συχνά οι ίδιοι οι υπεύθυνοι λειτουργίας ιδρυματοποιούνται και οι δραστηριότητες εφαρμόζονται μαζικά στους ενοίκους. Αυτό είναι αναποτελεσματικό και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να αυξήσει τις διαταραχές. Πολλές από τις συμπεριφορικές διαταραχές σ' αυτές τις δομές είναι στην πραγματικότητα άμεση συνέπεια κάποιων ενεργειών του προσωπικού κατά την επιτέλεση των καθηκόντων του²⁸⁸.

Εκτός από την κατάλληλα εξατομικευμένη μουσικοθεραπεία, το ίδιο έχει φανεί να ισχύει και για την σωματική άσκηση που επιβραδύνει την επιδείνωση της κινητικότητας και της λειτουργικότητας²⁸⁹.

Άλλες δραστηριότητες περιλαμβάνουν θεραπεία με τις αναμνήσεις, επισκέψεις σε οικεία μέρη, καλλιτεχνικές δραστηριότητες κ.ο.κ. Σε γενικές γραμμές πάντως βασική αρχή είναι τα εξατομικευμένα προγράμματα που βασίζονται στις βιογραφικές πληροφορίες και σε συζητήσεις με τους φροντιστές, ώστε να αρέσουν στους ενοίκους και να αφυπνίζουν τις υπάρχουσες ικανότητές τους.

Εκτός από το να προσφέρουν χρήσιμους και ευχάριστους τρόπους για να περνούν οι ασθενείς την ώρα τους, οι δραστηριότητες μπορούν να

μειώσουν και τις διαταραχές της συμπεριφοράς. Αναπόφευκτα, πάντως, ένα μεγάλο ποσοστό των ενοίκων θα εκδηλώσουν διαταραχές, ανεξάρτητα από τα ερεθίσματα που τους δίνονται. Συνεπώς, η αντιμετώπιση των διαταραχών της συμπεριφοράς είναι μία από τις προτεραιότητες των μονάδων χρόνιας φροντίδας. Στις ΗΠΑ και αλλού κάποιες δομές χρόνιας φροντίδας έχουν εξειδικευθεί στους ανοϊκούς ασθενείς και είναι γνωστές ως Μονάδες Ειδικής Φροντίδας (Special Care Units-SCU). Προς αυτή την κατεύθυνση κινείται και η οδηγία από την κυβέρνηση των ΗΠΑ που ενθάρρυνε τη μείωση της σωματικής καθήλωσης και της χρήσης αντιψυχωτικών φαρμάκων (Omnibus Reconciliation Act του 1987 – OBRA – 87). Πολλοί υπέθεσαν ότι αν οι SCU παρέχουν όντως καλύτερη φροντίδα, αυτό θα αποδεικνυόταν με τη μειωμένη χρήση τρόπων καθήλωσης και αντιψυχωτικών. Εντούτοις, όπως δείχνει μια μελέτη που έγινε σε τέσσερις πολιτείες αυτό δεν ισχύει. Οι τρόποι καθήλωσης που εφαρμόζαν στις SCU ήταν οι ίδιοι, η δε χρήση αντιψυχωτικών ήταν ίδια ή μεγαλύτερη (σε 52% των ασθενών σε σύγκριση με 34-38% στις άλλες μονάδες²⁹⁰). Είναι δύσκολο να διευκρινιστεί εάν η υψηλότερη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων είναι αποτέλεσμα αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης των συμπεριφορικών διαταραχών ή υψηλότερης συχνότητας παρουσίας συμπεριφορικών διαταραχών ή εάν το προσωπικό των SPC είχε μάθει να χρησιμοποιεί πιο εύκολα τα φάρμακα αυτά. Η σωστή αντιμετώπιση των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων δεν πρέπει να αποκλείει τη χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων, που αποτελούν μία αποδεδειγμένα αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης πολλών δυσάρεστων συμπτωμάτων. Δεν υπάρχει δικαιολογία όμως για τη συνέχιση της χρήσης τους αν δεν υπάρχει λόγος. Η καλή πρακτική στο πλαίσιο της μακροχρόνιας φροντίδας πρέπει να περιλαμβάνει τακτική επαναξιολόγηση όλων των φαρμάκων και έλεγχο των συνηθειών, όσον αφορά την μακροχρόνια χρήση προκειμένου να βρεθούν οι τάσεις που επικρατούν. Σε ένα τέτοιο έλεγχο, βρήκαμε την ύπαρξη σχέσης μεταξύ αυξημένης χρήσης ψυχοτρόπων φαρμάκων και έλλειψης επαρκούς προσωπικού, π.χ. τη νύχτα (ανέκδοτη παρατήρηση).

Περίληψη

- Πολλοί αλλά όχι όλοι οι ασθενείς με άνοια περνούν ένα χρονικό διάστημα σε μονάδες μακροχρόνιας φροντίδας.
- Στα χαρακτηριστικά του ασθενή που αυξάνουν την πιθανότητα εισαγωγής του σε δομές μακροχρόνιας φροντίδας περιλαμβάνονται η σοβαρότητα της λειτουργικής έκπτωσης και της διαταραχής της συμπεριφοράς, η ακράτεια και η μείωση της κινητικότητας.
- Ένα χαρακτηριστικό του φροντιστή που αυξάνει τις πιθανότητες εισαγωγής του ασθενή σε μονάδα χρόνιας φροντίδας είναι το φύλο (να είναι άντρας).
- Κανένα ζευγάρι ασθενή-φροντιστή δεν είναι ίδιο με τα άλλα. Υπάρχουν ασθενείς που ζητούν πρώιμη εισαγωγή και άλλοι που την απορρίπτουν ακόμη και σε προχωρημένα στάδια.
- Η στιγμή της εισαγωγής είναι δύσκολη για το φροντιστή, την ευρύτερη οικογένεια και τον ίδιο τον ασθενή. Απαιτείται υποστήριξη και κατάλληλος χειρισμός με πολύ ευαισθησία.
- Οι καλές δομές χρόνιας φροντίδας πρέπει να είναι σωστά σχεδιασμένες. Ο σωστός σχεδιασμός δημιουργεί αίσθηση οικειότητας και ζεστασιάς. Οι απαιτήσεις των ασθενών δεν είναι πολύ διαφορετικές από τις δικές μας.
- Μέσα στις ανάγκες των ασθενών είναι και η τακτική επαναξιολόγηση της φαρμακευτικής αγωγής, οι εξατομικευμένες δραστηριότητες και η κατάλληλη αντιμετώπιση των διαταραχών της συμπεριφοράς.

ΣΥΝΟΨΗ ΓΕΝΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΟΙΑΣ

Η άνοια είναι ένα κλινικό σύνδρομο με σοβαρές κοινωνικές και ψυχολογικές παραμέτρους. Για το λόγο αυτόν, η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της καταλαμβάνει σημαντική θέση στη συνολική θεραπευτική προσέγγιση. Οι μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία της ΝΑ έχουν αντιμετωπιστεί μέχρι σήμερα με αρκετή απαισιοδοξία και αμφισβήτηση για την αποτελεσματικότητά τους. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη μικρή έμφαση που έχει δοθεί στο χειρισμό και στη διατήρηση των ενεργών γνωστικών λειτουργιών και στη συχνά διστακτική στάση ως προς την επένδυση υποστηρικτικών κοινωνικών δομών, που είναι απαραίτητες για την εφαρμογή των μη φαρμακευτικών θεραπειών.

Τα τελευταία χρόνια, ολοένα και περισσότερο επιτείνονται οι προσπάθειες για την ανάπτυξη, την εξέλιξη και την ευρύτερη εφαρμογή των θεραπειών αυτών (ψυχοθεραπεία, συμπεριφορικές θεραπείες, περιβαλλοντικές παρεμβάσεις, μουσικοθεραπεία, προγράμματα αποκατάστασης). Η εξέλιξη αυτή έχει συνδεθεί με την καλύτερη κατανόηση της δομής και της λειτουργίας των γνωστικών ικανοτήτων και της αυτόνομης λειτουργίας του ατόμου.

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας δεν είναι εύκολη υπόθεση και δεν είναι προφανές ότι μια μοναδική προσέγγιση θα έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα για έναν ασθενή. Ορισμένοι ανοϊκοί ασθενείς θα μπορούσαν να μένουν στο σπίτι με ένα λιγότερο ή περισσότερο εκτεταμένο υποστηρικτικό δίκτυο, ενώ άλλοι θα μπορούσαν να επωφεληθούν από θεσμοθετημένες δομές, που εφαρμόζουν εντατικές μεθόδους αποκατάστασης.

Ασφαλώς, είναι κατανοητό ότι δεν μπορούμε να μειώσουμε το αίσθημα αβοηθησίας του ανοϊκού ασθενούς στο τελευταίο στάδιο της νόσου. Όμως, η υποστηρικτική ψυχοθεραπευτική αντιμετώπιση της οικογένειας ή του προσωπικού θα ήταν δυνατό να μειώσει το αίσθημα αυτό, γεγονός που θα συνέβαλε στη βελτίωση της φροντίδας του ασθενούς.

Ο θεραπευτής που θα εφαρμόσει μια μορφή μη φαρμακευτικής θεραπείας, η οποία μπορεί να είναι οικογενειακή ή ομαδική ψυχοθεραπεία,

ασκήσεις μνήμης ή άλλων γνωστικών δεξιοτήτων και αποκατάστασης, θα πρέπει να έχει πάντα υπόψη του ότι τις περισσότερες φορές τα μέλη της οικογένειας, οι φροντιστές, θα παίζουν το ρόλο του θεραπευτή. Κατά συνέπεια, ο καθησυχασμός, η ενημέρωση, η εκπαίδευση και η συμβουλευτική του φροντιστή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο των μη φαρμακευτικών θεραπειών.

Ο προσδιορισμός ρεαλιστικών στόχων και η σταθερή θεραπευτική συμμαχία μεταξύ των φροντιστών και της θεραπευτικής ομάδας θα συμβάλλει καθοριστικά στον καλύτερο χειρισμό και τη φροντίδα του ασθενούς και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, τόσο του ασθενούς, όσο και του φροντιστή.

Βεβαίως, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να εστιαστεί περισσότερο στην ακριβή εκτίμηση των ειδικών αναγκών ασθενών και φροντιστών και στην αξιολόγηση των εκπαιδευτικών προγραμμάτων, τα οποία δεν είναι γενικά διαθέσιμα και η πραγματοποίησή τους απαιτεί ειδική οργάνωση και εκπαίδευση του ανάλογου προσωπικού. Η ευρύτερη χρήση τέτοιων προγραμμάτων θα παράσχει περισσότερα στοιχεία και θα διαφωτίσει πληρέστερα την αποτελεσματικότητά τους, ειδικά όσον αφορά τη διαχρονική τους αποτελεσματικότητα και την επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής του ασθενούς και του φροντιστή. Εξάλλου, θα ήταν ενδιαφέρουσες και οι μελέτες σχετικά με το κόστος και τα αποτελέσματα των συμπεριφορικών παρεμβάσεων και της τροποποίησης του περιβάλλοντος φροντίδας.

Χωρίς αμφιβολία, το αντικείμενο της μη φαρμακευτικής αντιμετώπισης της ΝΑ χρειάζεται να διερευνηθεί πολύ περισσότερο και να εκτιμηθεί σε συνδυασμό με το μοντέλο της φαρμακευτικής θεραπείας, το στάδιο της νόσου, το οικοσύστημα στο οποίο λαμβάνει χώρα η θεραπεία και το προσδοκώμενο αποτέλεσμα. Η ολιστική αυτή θεώρηση πιστεύουμε ότι θα συμβάλλει καθοριστικά στην ικανοποίηση των αναγκών των ασθενών και των οικογενειών τους, γεγονός που αποτελεί και τον απώτερο στόχο αυτής της προσπάθειας²⁹¹.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. «Σύγχρονη Θεώρηση των Συμπεριφορικών και Ψυχολογικών Συμπτωμάτων στην Άνοια». 1^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER. Θεσσαλονίκη 16/01/2000.
2. Γ.Ν.Χριστοδούλου. "Ψυχιατρική", α' τόμος. Εκδόσεις BHΤΑ medical arts. Αθήνα 2004.
3. Evans DA, Funkenstein H, Albert MS et al. Prevalence of Alz-heimer's disease in a community population of older persons; higher than previously reported. Journal of the American Medical Association 1989; 262:2551-2556.
4. <http://iatrikionline.gr>. Πρόσβαση στις 17/12/06.
5. <http://www.expertgr.com/phpBB/viewtopic.php?p=47074#47074>. Πρόσβαση στις 14/12/06.
6. Στάθης Α. Λυμπεράκης "Εγκέφαλος και ψυχολογία – εισαγωγή στη Νευρολογία". Εκδόσεις Ελληνικά γράμματα Αθήνα 1997.
7. Laroche,S. Toutes nos Mémoires. Science et Vie, 1991 : 177,104.
8. Zola-Morgan, S. and Squire, L. Neuroanatomy of Memory. Anny. Rev. Neurosci., 1993: 16.547.
9. Goldman-Rakic, P. Working Memory and the Mind Scientific American, Sept, '92, 117.
10. Temple, C. The Brain. London 1993: Penguin.
11. Νίκος Μάνος. "Βασικά Στοιχεία Κλινικής Ψυχιατρικής".Εκδόσεις UNIVERSITY STUDIO PRESS–Αναθεωρημένη έκδοση. Θεσσαλονίκη 1997.
12. Παγκόσμιος οργανισμός Υγείας. "Ταξινόμηση ICD-10 Ψυχικών Διαταραχών και Διαταραχών της Συμπεριφοράς-Κλινικές. Περιγραφές και οδηγίες για τη διάγνωση" 1997, αναθεωρημένη έκδοση.
13. Ε.Καπάκη – Γ.Π.Παρασκευάς. «Σύγχρονη θεραπευτική θεώρηση της νόσου Alzheimer & άλλων ανοϊκών διαταραχών». Εκδόσεις BHΤΑ medical arts. Αθήνα 2000.
14. Bugiani O, Constantinidis J, Ghetti B, Bouras C, Tagliavini F (1986a). Asymmetric cerebral atrophy in Alzheimer's disease. J Neuropath. Exp. Neurol. 1986^a, 45:342 et al.
15. Dickson DW. The pathogenesis of senile plaques. J Neuropath Exp Neurol 1997, 56:321-339.

16. Dickson DW, Crystal HA, Mattiace LA, Masur DM, Blau AD, Davies P, Yen SH, Aronson MK, identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiol Aging* 1991, 13:179 – 189.
17. Baloyiannis S. *Neuropathology of Dementia*. Thessaloniki, 1993.
18. Kosik KS, Greenberg SM. Tau protein and Alzheimer's disease in: Terry RD, Katzman R, Bick KL (eds) *Alzheimer's Disease*. Raven Press Ltd, New York, 1994:335-344.
19. McGeer PL, Rogers j, McGeer EG. Neuroimmune mechanisms in Alzheimer Disease pathogenesis. *Alzheimer Dis assoc Disord* 1994, 8:149-158.
20. Terry RD, Masliam E, Hansen LA. Structural basis of the cognitive alterations in Alzheimer's disease. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL (eds) *Alzheimer Disease*. Raven Press Ltd, New York, 1994:179-196.
21. Davies P, Maloney Aj. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976, ii:1403.
22. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW et al. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981, 10:122-126.
23. Arendt T, Bigl V, Teinstedt A. Neuronal loss in different parts of the nucleus basalis is related to neuritic plaque formation in cortical target areas in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1985, 14:1-14.
24. Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976, 99:459-496.
25. Bowen DM, Benton JS, Spillane JA et al. Choline acetyltransferase activity and histopathology of frontal neocortex from biopsies of demented patients. *J Neurol Sci* 1982, 57:191-202.
26. Safer DJ, Allen RP. The central effects of scopolamine in man. *Biol Psychiatry* 1971, 3:347-355.
27. Davis KL, Hollister LE, Overall S et al. Physostigmine: effects on cognition and affect in normal subjects. *Psychopharmacology* 1976, 51:23-29
28. Lee VM-Y, Balin BJ, Otvos L, Trojanowski JQ. A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal tau. *Science* 1991, 251:675-678.

29. Buée L, Bussiére T, Buée-Scherrer V, Delacoutre A, Hot PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Rev* 2000, 33:95-130.
30. Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *TINS* 1998, 21:428-433.
31. Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1996, (Suppl 165):3-12.
32. Bick K, Amaducci L, Pepeu G. The early story of Alzheimer's disease. Padua: Livinia Press (1987).
33. Hofman A. (1997). The Epidemiology of Alzheimer's Disease. In: Alzheimer's Dementia. The 16th International Bayer Pharma Press Seminar, Paris.
34. Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, et al. Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Apignano, Macerata Province, Italy. *Neurology* (1990) 40:626-631.
35. Chandra V, Kokmen E, Schoenberg BS, et al. Head trauma with loss of consciousness as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology* (1989) 39:1576-1578.
36. Aronson ML, Ooi WL, Mogenstern H, et al. Women, myocardial infarction and dementia in the very old. *Neurology* (1990) 40:1102-1106.
37. Spaks DL, Hunsaker JC, Scneff SW, et al. Cortical senile plaques in coronary artery disease, aging, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* (1990) 11:601-607.
38. ΜΕΝΤΕΝΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ «Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ALZHEIMER» UNIVERSITY STUDIO PRESS, Α' ΕΚΔΟΣΗ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 1999.
39. Rouchard RW, Rossor MN. Typical clinical features. In: Gauthier S, ed. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*, 2nd ed. Martin Dunitz: London, 1999:57-71.
40. Serge Gauthier «Νόσος του Alzheimer και πρωτοβάθμια περίθαλψη», Βαγιονάκης-ιατρικές εκδόσεις Β' έκδοση, Αθήνα 2000.
41. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S., Palmertz B., Andreasson LA., Nilsson L., Persson G., Oden A., Svanborg A. (1996). 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 347:1141-1145.
42. Elias M.F., Robbins M.A., Schultz N.R. J.R. Streeten D.H.P., Elias P.K. (1987b) Clinical significance of cognitive performance by hypertensive patients. *Hypertension* 9:192-197.

43. Waldstein S.R., Ryan C.M., Manuck S.B., Parkinson D.K., Bromet E.G. (1991) Learning and memory function in men with untreated blood pressure elevation. *J Consult Clin Psychol*, 59:513-517.
44. Henon H., Durieu I., Lucas C., Godefroy O., Pasquier F., Leys D. (1996ά). Dementia in stroke. *Neurology*, 47:852-853. Leys D., Henon H., Durieu I., Pruvo J.P., Pasquier F. (1997ά). Medial temporal lobe atrophy in stroke patients: relationship with prestroke dementia. *Neurology* 48:A206.
45. Guo Z., Vitanen M., Fratiglioni L., Winblad B. 1996. Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *Br Med J*, 312:805-808.
46. Ellis RJ, Caliguiri M, Galasko D, Thal LJ. Extrapyrarnidal motor signs in clinically diagnosed Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1996; 10:103-114.
47. Mayeux R, Stern Y, Stanton S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: evidence of subgroups. *Neurology* 1985; 35:453-461.
48. Corey-Bloom J, Thal LJ, Galasko D et al. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1995; 45:211-218.
49. Mohr E, Dastoor D, Claus JJ. Neuropsychological assessment. In: Gauthier S, ed. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*, 2nd ed. Martin Dunitz: London, 1999:93-106.
50. Thalman B, Mansch AU, Ermini-Fiinfischilling D et al. Improved screening for dementia: combining the Clock Drawing Test and the Mini-Mental Status Examination. Presented at the 4th International Nice/Springfield Alzheimer Symposium, Nice, 10-14 April 1996.
51. Περιοδικό «Επικοινωνία για τη νόσο Alzheimer» ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ, Τεύχος 16^ο, έτος 7^ο, Μάρτιος 2004. Γράφει ο Παπανικολάου Α. Δημήτρης - Ιατρός, σελ. 3.
52. McAllistair TW (1983). Overview: Pseudodementia. *Am J. Psychiat.* 140:528-533.
53. American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed (DSM-IV). Washington: APA Press.
54. Feinberg T, Goodman B. (1984). Affective illness, dementia and pseudodementia. *J. Clin. Psychiat.* 45:100-103.
55. Caine ED. (1981) Pseudodementia. *Arch. Gen. Psychiat.* 38:1359-1364.
56. Marsden CD, Harrison MJG. (1972). Outcome of investigation of patients with presenile dementia. *Med. J.* 2: 249-252.

57. Kiloh LG. (1961). Pseudo-dementia. *Acta Psychiatr. Scand.* 37:336-361
58. Madden JJ, Luban JA, Kaplan LA, Manfredi MM. (1952). Nondementing psychosis in older persons. *JAMA* 150:1567-1570.
59. Kraupl-Taylor F. (1983). Descriptive and Developmental Phenomena. In: Shepherd M, Zangwill OL (eds), *Handbook of psychiatry*, vol. 1: General psychopathology Cambridge: Cambridge University Press.
60. Wells CE. (1979). Pseudodementia. *Am J. Psychiat.* 136:895-900.
61. Post F. (1975). Dementia, Depression and Pseudodementia. In: Benson DF, Blumer D (eds), *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*. N. York; Grune and Stratton.
62. Horvath TB, Siever LJ, Mohs RC, Davis K. (1989). Organic Mental Syndromes and Disorders. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds), *Comprehensive Textbook of Psychiatry / V*, vol. 1. Baltimore: Williams and Wilkins.
63. Lipowski ZJ. (1980). Delirium. *Acute Brain Failure in Man*. Springfield III: Thomas.
64. Folstein MF, McHugh PR. (1978). Dementia Syndrome of Depression. In Katzman R, Terry RD, Bick KL (eds), *Alzheimer's Disease: Senile Dementia and Related Disorders*. N. York: Raven.
65. Wells CE. (1982). Pseudodementia and the Recognition of Organicity. In: Benson DF, Blumer D (eds) *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*, vol. II. N. York: Grune and Stratton.
66. Ντώνιας Σ.(1994) Κριτική ανασκόπηση της νευροψυχολογίας της κατάθλιψης. *Ψυχιατρική* 1-2, 33-53.
67. Rabins PV. (1983). Reversible dementia and the misdiagnosis of dementia: A review *Hosp. Com. Psychiatry* 34:830-835.
68. World Health Organization. (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Ελληνική απόδοση: Στεφανής Κ. Σολδάτος Κ.Μαυρές Β. Αθήνα: Εκδόσεις ΒΗΤΑ, 1993.
69. Scott R, Bramble K, Goodyear J. Labeling of dementia. *J Gerontol Nurs* 1991, 17-21.
70. Γενική θεώρηση του προβλήματος, πρακτικές συμβουλές για την αντιμετώπισή του στο νοσοκομείο και στο σπίτι με ειδικούς οδηγούς από την Αμερικάνικη Εταιρεία Γεροντολογίας, *Ιατρικές Εξελίξεις*, Δεκ. 1989.
71. Janforum. The practical management of the Alzheimer's disease patient in the hospital setting. *J Adv Nurs* 1987, 12:532.

72. Ragneskog H, Kihlgren M. Music and other strategies to improve the care of agitated patients with dementia. *Scand J Caring Sci* 1997, 11:176-182.
73. Χρυσανθή Δ. Πλάτη , «Γεροντολογική Νοσηλευτική», Έκδοση ΣΤ' αναθεωρημένη, Αθήνα 2004.
74. Simon Lovestone, Serge Gauthier «Η αντιμετώπιση της Άνοιας», Εκδόσεις Βαγιανάκης, Αθήνα 2003.
75. Perry K. Tomlinsonbe, Blesed G. Correlasion of gholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *BMJ* 2: 1457-1459, 1978.
76. Davis P. (1999). Challenging the cholinergic hypothesis in Alzheimer disease. *JAMA*, 281, 15, p. 1433.
77. KL Davis , Mohs RC, Tinklenbrg JR, Phefferbaum A, Hollister LE, Koppel BS. (1978). Physistigmine: Improvement of long-term memory procces in normal human. *Science*, 201:272-274.
78. Braak H. Braak E. (1991). Neuropathologic staging of Alzheimer related changes, *Acta Neuropath (Berl.O)*, 82:239-259).
- Braak E, Braak H, Mandelkow EM. (1994). Asequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threats. *Acta Neuropathol.* 87:554-567.
79. Van Horsen GW, Hyman BT, Damasio AR. (1986). Cell-spesific pathology in neural systems of the temporal lobe in Alzheimer disease. *Prog. Brain Res.* 70: 321-355.
80. Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis As Soc Disort* 2000, 14:S3-S10.
- Morris JC. Currently available therapy for Alzheimer disease. *Alzheimer therapy* 6TP.001:1-9. 53 RD Annual meeting , American Academy Of Neurology, 2001.
- NICE (National Institute Of Clinical Excellence). Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer disease, 2001.
81. Knapp MJ. Knopman DS, Soloman PR et al. A 30 – week randomized controlled trial of high dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994, 271: 985-991.
- Corey-Bloom J. Anard R. Veach J. et al. A randomized trial evaluating the effiluating the efficaly and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild o moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998, 1:55-65.

- Rogers SL, Farlow MR, Dooby RS et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998, 50:136-145.
- Rosler M, Anand R, Cicin A et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *Br Med J* 1999, 318:633-638.
- Burns A, Rossor M, Hecker J et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999, 10:237-244.
- Tariot PN, Solomon PR, Morris JC et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000, 54:2269-2276.
- Winblad B, Engedal K, Soininen H et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001, 57:489-495.
- Raskind MA, Peskind ER, Wessel T et al. Galantamine in AD. A 6-months randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000, 54:2261-2268.
- Farlow M, Anand R, Messina J et al. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000, 44:236-241.
82. Cummings GL. Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000, 54 (Suppl 3):A415
83. Moghul S, Wilkinson D. Use of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2001, 1:61-69.
84. Mohs RC, Doody RS, Morris JC et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001, 57:481-488.
- Rosler M, Retz-Junginger P, Dennerle HJ, Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 1998/1999, 11:211-216.
- Rogers SL. Perspectives in the management of Alzheimer's disease: Clinical profile of donepezil. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998, 9(Suppl 3): 29-42.
85. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B. et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001, 58:427-433.

86. McLendon BM, Doraiswamy PM, Defining meaningful change in Alzheimer's disease trials: The donepezil experience .J Geriatr Psychiatry Neurol 1999, 12: 39-48.
Farlow M, Anand R, Messina J et al. A 52 -week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. Eur Neurol 2000, 44:236-241.
87. Knopman D, Schneider L, Davis K et al. Long-term tacrine (cognex) treatment: Effects on nursing home placement and mortality. Neurology 1996, 47:166-177.
88. Moghul S, Wilkinson D. Use of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. Expert Rev Neurotherapeutics 2001, 1:61-69.
Small GW, Donohue JA, Brooks RL. An economic evaluation of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. Clin Ther 1998, 20:838-850.
Tariot R. Current status and new developments with galantamine in the treatment of Alzheimer's disease Expert Opin Pharmacother 2001, 2:2027-2049.
89. Shua-Haim J, Amin S. Slow dose escalation of rivastigmine (Exelon) treatment of agitation in patients with Alzheimer's disease : An eight-month prospective study. Neurobiol Aging 2002,23(Suppl 1) :73.
Waldemar G. Donepezil in the treatment of patients with Alzheimer's disease. Expert Rev Neurotherapeut 2001,1:11-19.
Gauthier S, Feldman H, Hecker J et al. Exploratory analysis of the effects of donepezil in moderate and severe Alzheimer's disease patients. Neurobiol Aging 2002,23(IS):S72.
Wilkinson DG, Hock C, Farlow M et al. Galantamine provides broad benefits in patients with "advanced moderate" Alzheimer's disease (MMSE<12) for up to six months. Int J Clin Pract 2002,56:509-514 A.
90. Orgogozo JM. Cholinesterase inhibitors: When to start, which one to use, when to stop? Neurobiol Aging 2002,23(IS):SI144.
91. Farlow M, Anant R, Messina J et al. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. Eur Neurol 2000,44:236-241.
Raskind MA, Peskind ER, Wessel T et al. Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. Neurology 2000, 54:2261-2268.
Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Arch Neurol 2001,58:427-433.

92. Watkins PB, Zimmerman JH, Knapp MJ et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994, 271:992-998.
93. Gracon SI. Evaluation of tacrine hydrochloride (Cognex) in two parallel-group studies. *Acta Neurol Scand* 1996, (Suppl 165):114-122.
94. Yang Q, Williams D, Owusu-Ababio G et al. Controlled release tacrine delivery system for the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Deliv* 2001, 8:93-98.
95. Murphy MF, Hardiman ST, Nash RJ, et al. Evaluation of HP 209 (velnacrine maleate) in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 640: 253-262, 1991.
96. Schneider LS. Clinical pharmacology of aminoacridines in Alzheimer's disease. *Neurology* 43 (suppl 4):S64-S79, 1993.
97. Okazaki Y, Natori K, Irie T, et al. Effect of a novel CNS-selective cholinesterase inhibitor, SM-10888, on habituation and passive avoidance responses in mice. *Jpn J Pharmacol* 53: 211-220, 1990.
98. Vellas B, Inglis F, Potkin S et al. Interim results from an international clinical trial with rivastigmine evaluating a 2-week titration rate in mild to severe Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Pharmacol* 1998, 1:140-144.
99. Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC et al. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, 15:242-247.
100. Weinstock M. Selectivity of cholinesterase inhibition. Clinical implications for the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1999, 12:307-323.
- Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000, 14:S3-S10.
101. Tariot R. Current status and new developments with galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2001, 2:2027-2049.
102. Barnes CA, Meltzer J, Houston F et al. Chronic treatment of old rats with donepezil or galantamine: effects on memory, hippocampal plasticity and nicotinic receptors. *Neuroscience* 2000, 99:17-23.
103. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2001, 2:2027-2049.
104. Davis KL, Hollander E, Davidson M, et al. Induction of depression with oxotremorine in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 144:468-471, 1987.

105. Becker R, Giacobini E, Eble R, et al. Potential pharmacotherapy of Alzheimer's disease: a comparison of various routes of administration. *Acta Neurol Scand* 116:19-32, 1988.
106. Thal L, Ferguson J, Minter J, Raskin A, Targum S. A 24-week randomized trial of controlled-release physostigmine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 52:1146-1152, 1999.
107. Brufani M, Marta M, Pomponi M. Anticholinesterase activity of a new carbamate, heptylphysostigmine, in view of its use in patients with Alzheimer-type dementia. *Eur J Biochem* 157:115-120, 1986.
108. Cella SG, Imbimbo BP, Pieretti F, et al. Eptastigmine augments basal and GHRH stimulated growth hormone release in young and old dogs. *Life Sci* 53:389-395, 1993.
109. Siesjö BK. Historical overview: Calcium, ischemia and death of brain cells. *Ann NY Acad Sci* 1988, 522:638-661.
- Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurology disorders. *N Engl J Med* 1994, 330:613-622.
110. Landfield PW, Campbell LW, Hao SY, Kerr DS. Aging-related increases in voltage-sensitive, inactivating currents in rat hippocampus: Implications for mechanisms of Sci 1989, 568:95-105.
111. Peterson C, Gibson GE. Aging and 3, 4-diaminopyridine alter synaptosomal calcium uptake. *J Biol Chem* 1983, 258:11482-11486.
112. Mattson MP, Cheng B, Davis D et al. Beta-amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci* 1992, 12:376-389.
113. Keith C, DiPaola M, Maxfield FR, Shelanski ML. Microinjection of Ca²⁺-calmodulin causes a localized depolarization of microtubules. *J Cell Biol* 1983, 97:1918-1924.
114. Garruto RM, Fukatsu R, Yanagihara R et al. Imaging of calcium and aluminum in neurofibrillary tangle-bearing neurons in parkinsonism-dementia of Guam. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984, 81:1875-1879.
115. Khachaturian ZS. Towards theories of brain aging. In: Kay DS, Burrows GW (eds) *Handbook of Studies in Psychiatry and Old Age*. Elsevier, Amsterdam, 1984:7-30.
116. Kerckhoff W van der, Drewes LR. Transfer of nimodipine and another calcium antagonist across the blood-brain barrier and their regional distribution in vivo. In: Bergener M, Reisberg B (eds) *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia*. Springer-Verlag, Berlin, 1989.

117. McCarthy RT, TanPiengco PE. Multiple types of high-threshold calcium channels in rabbit sensory neurons: High-affinity block of neuronal L-type by nimodipine. *J Neurosci* 1992, 12:2225-2234.
118. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994, 330:613-622.
119. Weiss JH, Pike CJ, Cotman CW. Ca channel block-ers attenuate β -amyloid peptide toxicity to cortical neurons in culture. *J Neurochem* 1994, 62:372-375.
120. Landfield PW. Calcium homeostasis in brain aging and Alzheimer's disease. In: Bergener M, Reisberg B (eds) *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia*. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
121. Tollefson GD. Short-term effects of the calcium channel blocker nimodipine (BAY-e-9736) in the management of primary degenerative dementia. *Biol Psychiatry* 1990, 21:1133-1142.
- Fischhof PK, Wanger G, Littschauer L et al. Therapeutic results with nimodipine in primary degenerative dementia and multi-infarct dementia. In: Bergener M, Reisberg B (eds) *Diagnosis and Treatment of Senile Dementia*. Springer-Verlag, Berlin, 1989:350-359.
- Ban TA, Morey L, Aguglia E et al. Nimodipine in the treatment of old age dementias. *Prog Neuropsychopharmacol* 1990, 14:525-551.
122. Riley DE, Lang AE. Non-Parkinson akinetic-rigid syndromes. *Curr Opin Neurol* 1996, 9:321-326.
123. Vyklicky L, Patneau DK, Mayer ML. Modulation of excitatory synaptic transmission by drugs that reduce desensitization at AMPA/kainite receptors. *Neuron* 1991, 7:971-984.
124. Staubli U, Ambros-Ingerson J, Lynch G. Receptor changes and LTP: an analysis using aniracetam, a drug that reversibly modifies glutamate (AMPA) receptors. *Hippocampus* 1992, 2:49-58.
- Satoh M, Ishihara K, Iwama T, Takagi H. Aniracetam augments inhibits, the long term potentiation in guinea-pig hippocampal slices. *Neurosci Lett* 1986, 68:216-220.
125. Spignoli G, Pepeu G. Interactions between oxiracetam, aniracetam, and scopolamine on behavior and brain acetylcholine. *Pharmacol Biochem Behv* 1987, 27:491-495.
126. Pizzi M, Fallacara C, Arrighi V et al. Attenuation of excitatory amino acid toxicity by metabotropic receptor agonists and aniracetam in primary cultures of cerebellar granule cells. *J Neurochem* 1993, 61:683-689.

127. Pizzi M, Consolandi O, Memo M, Spano PF. N-nethyl-D-aspartate neurotoxicity in hippocampal slices: protection by aniracetam. *Eur J Pharmacol* 1995, 275:311-314.
128. Senin U, Abate G, Fieschi C et al. Aniracetam (Ro 13-5057) in the treatment of senile dementia of Alzheimer type (SDAT): results of a placebo controlled multicentre clinical study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1991, 1:511-517.
129. Parnetti L, Bartonelli L, Banaiuto S et al. Aniracetam (Ro 13-5057) for the treatment of senile dementia of Alzheimer type: results of a multicentre clinical study. *Dementia* 1991, 2:262-267.
130. Muller WE, Koch S, Scheuer K et al. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol* 1997, 53:135-140.
131. Mingeot-Leclercq MP, Lins L, Bensliman M et al. Piracetam inhibits the destabilizing effect of the amyloid peptide A β C-terminal fragment. *Biochim Biophys Acta* 2003, 1609:28-38.
132. Croisile B, Trillet M, Fondarai J et al. Long term and high dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1993, 43:301-305.
133. Sigala S, Imperato A, Rizzonelli P et al. L-alpha-glycerylphosphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat. *Eur J Pharmacol* 1992, 21:351-358.
134. Aleppo G, Nicoletti F, Sortino MA et al. Chronic L-alpha-glycerylphosphorylcholine increases inositol phosphate formation in brain slices and neuronal cultures. *Pharmacol Toxicol* 1994, 74:95-100.
135. Amenta F, Franch F, Ricci A, Vega JA. Cholinergic neurotransmission in the hippocampus of aged rats: influence of L-alpha-glycerylphosphorylcholine treatment. *Ann NY Acad Sci* 1993, 695:311-313.
136. Tatton WG, Chalmers-Redman RME. Modulation of gene expression rather than monoamine oxidase inhibition: (-)-Deprenyl-related compounds in controlling neurodegeneration. *Neurobiol* 1996, 47(Suppl 3):S171-S183
137. Parnetti L, Abate G, Bartonelli L et al. Multicentre study of L-alpha-glyceryl-phosphorylcholine vs ST200 among patients with probable senile dementia of Alzheimer's type. *Drugs Aging* 1993, 3:159-164.
138. Markesbery WR, Carney JM. Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 1999, 9:133-146.
139. Lethem R, Orrell M. Antioxidants and dementia. *Lancet* 1997, 349:1189-1190.

140. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al, for the members of the Alzheimer's Disease Cooperative Study. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997, 336:1216-1222.
141. Mayers DG, Maloley PA, Weeks D. Safety of antioxidant vitamins. *Arch Intern Med* 1996, 156:925-935.
- Kim JM, White RH. Effect of vitamin E on the anticoagulant response to warfarin. *Am J Cardiol* 1996, 77:545-546.
142. Niki E, Saito T, Kawakami A, Kamiya Y. Inhibition of oxidation of methyl linolate in solution by vitamin E and vitamin C. *J Biol* 1984, 259:4177-4182.
- Liu JF, Lee YW. Vitamin C supplementation restores the impaired vitamin E status of guinea pigs fed oxidized frying oil. *J Nutr* 1998, 128:116-122.
144. Prasad KN, Cole WC, Hovland AR et al. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases: analysis of biologic rationale. *Curr Opin Neurol* 1999, 12:761-770.
145. Gerlach M, Youdim MBH, Riederer P. Pharmacology of selegiline. *Neurology* 1996, 47(Suppl 3):S137-S145.
146. Ohkura T, Isse K, Akazawa K, et al. Evaluation of estrogen in female patients with dementia of the Alzheimer type. *Endocr* 1994, 41:361-371.
147. Felician O, Sandson TA. The neurobiology and pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999, 11:19-31.
148. Oyama Y, Fuchs PA, Katayama N, Noda K. Myricetin and quercetin, the flavonoid constituents of ginkgo biloba extract, greatly reduce oxidative metabolism in both resting and Ca²⁺-loaded brain neurons. *Brain Res* 1994, 635:125-129.
149. DeFeudis FV. Ginkgo biloba extract (Egb 761): from chemistry to the clinic. Wiesbaden, Ullstein Medical, 1998.
150. Hofferberth B. The efficacy of Egb 761 in patients with senile dementia of Alzheimer type, a double blind, placebo-controlled study on different levels of investigation. *Human Psychopharmacol* 1994, 9:215-222.
151. DeFeudis FV. Ginkgo biloba extract (Egb 761): from chemistry to the clinic. Wiesbaden, Ullstein Medical, 1998.
152. Jain KK. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia. *Exp Opin Invest Drugs* 2000, 9:1397-1406.
153. Pellegrini JW, Lipton SA. Delayed administration of memantine prevents N-methyl-D-aspartate receptor mediated neurotoxicity. *Ann Neurol* 1993, 33:403-407.

154. Barnes CE, Danyzs W, Parsons CG. Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on hippocampal long-term potentiation, short-term exploratory modulation and spatial memory in awake, freely moving rats. *Eur Neurosci* 1996, 8:565-571.
155. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-BEST study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int Geriatr Psychiatry* 1999, 14:135-146.
156. Pappola MA, Sos M, Omar RA et al. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide. *J Neurosci* 1997, 17:1683-1690.
157. McGeer PL, McGeer EG. Autotoxicity and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000, 57:789-790.
158. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996, 47:425-432.
159. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer disease. *Neurology* 1993, 43:1609-1611.
160. Weggen S, Eriksen JL, Das P et al. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A β 42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001, 414:212-216.
161. McGeer PL, McGeer EG. Chronic inflammation in Alzheimer disease offers therapeutic opportunities. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2001, 1:53-60.
162. Asthana S, Craft S, Baker LD et al. Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer disease: results of a placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1999, 24:657-677.
163. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. *JAMA* 2000, 283:1007-1015.
164. Halley RW. Is there a connection between the concentration of cholesterol circulating in plasma and the rate of neuritic plaque formation in Alzheimer disease? *Arch Neurol* 2000, 57:1410-1412.
165. Lovestone S. Diabetes and dementia. Is the brain another site of end-organ damage? *Neurology* 1999, 53:1907-1909.
- Ott A, Stolk RP, van Harskamp F et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Neurology* 1999, 53:1937-1942.

166. Wollozin B, Kellman W, Ruosseau P et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000, 57: 1439-1443.
167. Lopez OL, Becker JT, Klunk W et al. Research evaluation and diagnosis of possible Alzheimer disease over the last two decades: II. *Neurology* 2000, 55: 1863-1869.
168. Diaz Arrastia R. Homocysteine and neurological disease. *Arch Neurol* 2000, 57: 1422-1428.
169. Reisberg B, Borestein J, Salob SP et al. Behavioral symptoms in Alzheimer disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987, 48: 9-15.
170. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer disease. *Neurology* 1996, 46: 130-135.
171. Devanand DP, Sano M, Tang MX et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996, 53: 175-182.
172. Lyketsos CG, Steele C, Galik E et al. Physical aggression in dementia patients and its relationship to depression. *Am J Psychiatry* 1999, 156: 66-71.
173. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors. A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000, 54: A415.
174. Casey DE. The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry* 1997, 58: 55-62.
175. Allen NHP, Burns A. The noncognitive features of dementia. *Rev Clin Gerontol* 1995, 5: 57-75.
176. DeDeyn PP, Rabheru K, Rasmussen A et al. A randomized trial of risperidone, placebo and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999, 53: 946-955.
177. Goldberg RJ, Goldberg J. Risperidone for dementia-related disturbed behavior in nursing home residents: a clinical experience. *Int Psychogeriatr* 1997, 9: 65-68.
178. Strret JS, Clark WS, Gannon KS et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities. A double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57: 968-976(A).
- Strret JS, Clark WS, Juliar B et al. Long term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer dementia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000, 10: S365 (B).

Strret JS, Tollefson GD, Tohen M et al. Olanzapine for psychotic conditions in the elderly. *Psychiatr Ann* 2000, 30:191-196 (C).

179. Tarriot PN, Salzman PR, Yeung PP et al. Long-term use of quetiapine in the elderly patients with psychotic disorders. *Clin Ther* 2000B, 22:1068-1084.

Scharre DW, Chang SI. Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disort* 2002, 16:128-130.

180. Pollock BG, Mulsant BH, Sweet R et al. An open pilot study of citalopram for behavioral disturbances of dementia. Plasma levels and real time observation. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997, 5:70-78.

181. Pollock BG, Mulsant BH. Behavioral disturbances in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998, 11:206-212.

182. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990 157:894-901.

Raji M, Liu D, Wallace D. Sexual aggressiveness in a patient with dementia: sustained clinical response to citalopram. *Ann Long-term Care* 2000, 8:81-83.

183. Ramanad FH, Naughton BJ, Bassaneli AG. Treatment of verbal agitation with a selective serotonin reuptake inhibitor. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000, 13:56-59.

184. Trappler B, Vinuela LM. Fluvoxamine for stereotypic behavior in patients with dementia. *Ann Pharmacother* 1997, 31:578-581.

185. Olafsson K, Jorgensen S, Jensen HV et al. Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1992, 85:453-456.

186. Burke WJ, Devan W, Wengel SP et al. The use of selective serotonin reuptake inhibitors for depression and psychosis complicating dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997, 12:519-525.

187. Herrmann N. Valproic acid treatment of agitation in dementia. *Can J Psychiatry* 1998, 43:69-72.

188. Wragg RE, Jeste DV. Neuroleptics and alternative treatments: management of behavioral symptoms and psychosis in Alzheimer disease and related conditions. *Psychiatr Clin North Am* 1998, 11:195-213.

189. Hawkins JW, Tinklenberg JR, Sheikh JI et al. A retrospective chart review of gabapentine for the treatment of aggressive and agitated behavior in patients of dementias. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000, 8:221-225.

190. Wragg RE, Jeste DV. Neuroleptics and alternative treatments: management of behavioral symptoms and psychosis in Alzheimer's disease and related conditions. *Psychiatr Clin North Am* 1988, 11:195-213.
191. Salzman C. Treatment of anxiety. In: Salzman C (ed) *Clinical Psychopharmacology*. McGraw Hill, New York, 1984:132-148.
- Larson EB, Kukull WA, Buchner D et al. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987, 107:169-173.
192. Gottlieb GL, Kumar A. Conventional pharmacology treatment for patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1993, 43(Suppl 4):S56-S63
- Karlson I. Pharmacologic treatment of noncognitive symptoms of dementia. *Acta Neurol Scand* 1996, 165(Suppl):101-104
- Tune LE. Depression and Alzheimer's disease. *Depress Anxiety* 1998, 8(Suppl):91-95.
- Mayers BS. Depression and dementia: comorbidities, identification and treatment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998, 11:201-205
193. Steffens DC, Skoog I, Norton MC et al. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2000, 57:601-607.
194. Reifler BV, Teri L, Raskind M et al. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989, 146:45-49.
195. Branconnier RJ, DeVitt DR, Cole JO. Amitriptyline selectively disrupts verbal recall from secondary memory of the normal aged. *Neurobiol Aging* 1982, 3:55-59.
- Morrison RL, Katz IR. Drug-related cognitive impairment: current progress and recurrent problems. *Annu Rev Gerontol Geriatr* 1989, 9:232-279
- DasGupta K. Treatment of depression in elderly patients: recent advances. *Arch Fam Med* 1998, 7:274-280.
- Tune LE. Depression and Alzheimer's disease. *Depress Anxiety* 1998, 8(Suppl 1):91-95.
196. Goodnick PJ, Hernandez M. Treatment of depression in comorbid medical illness. *Expert Opin Pharmacother* 2000, 1:1367-1348
197. Gottfrides CG. Scandinavian experience with citalopram in the elderly. In *Clin Psychopharmacol* 1996, 11: Suppl):41-44.
- Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca Lima C, Nygaard H, Simanyi M, Taal M, Eglin M. A randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed pa-

tients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000,15:295-305.

198. Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, Allegri RF, Comasana-Diaz E. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 1997,38:246-252.

199. Katona CL, Hunter BN, Bray J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:100-108.

200. Reynolds CF III, Perel JM, Kupfer DJ et al. Open-trial response antidepressant treatment in elderly patients with mixed depression and cognitive impairment. *Psychiat Res* 1987, 21:111-112.

201. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Marin DB et al. Dementia with co-existent major depression. *Am J Psychiatry* 1989,146:1472-1478.

202. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI. Drug interactions with: newer antidepressants: Role of human cytochromes P450. *J Clin Psychiatry* 1998, 59(Suppl 15):19-27.

203. Menting JE, Honig A, Verhey FR et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of elderly depressed patients: a qualitative analysis of the literature on their efficacy and side effects. *Int Clin Psychopharmacol* 1996,11:165-175.

204. Reynolds CF 3rd. Depression: making the diagnosis and using SSRIs in the older patient. *Geriatrics* 1996, 51:28-34.

205. Kurz A. Managing the burden of Alzheimer's disease: A partnership between caregiver and physician. *Eur J Neurol* 1998,5(Suppl 4):51-58.

206. Strachan J, Shepherd J. Hyponatraemia associated with the use of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Aust NZ J Psychiatry* 1998, 32:295-298.

207. Majeroni BA, Hess A. The pharmacologic treatment of depression. *J Am Board Fam Pract* 1998, 11:122-139.

208. Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC et al. The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1991,48:233-242.

Zubenko GS, Moossy J, Kopp U. Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1990,47:209-214.

209. Stahl SM. Why settle for silver, when you can go for gold? Response vs recovery as the goal antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 2000, 57:601-607.

210. Nutt DJ. Care of depressed patients with anxiety symptoms, *J Clin Psychiatry* 1991, 60(Suppl 17): 23-27.
211. Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer's disease. *Ann Pharmacol* 2001, 35:1024-1027.
212. Bazire S. *Psychotropic Drugs Directory* 2001/02. Quay Books Division, Mark Allen Publishing Ltd, 2001.
213. Anttila SAK, Leinonen EVJA. Review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drugs Reviews* 2001, 7:249-264.
214. Greenblatt DJ, von Miltke LL, Harmatz JS, Shader RI. Drug interactions with newer antidepressants: Role of human cytochromes P450. *J Clin Psychiatry* 1998, 59(Suppl):19-27.
215. DeVane CL. Differential pharmacology of newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1998, 59(Suppl 20):85-93.
216. Preist RG, Gimbreth R, Roberts M, Steinert J. Reversible and selective inhibitors of monoamine oxidase A in mental and other disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1995, 386:40-43.
217. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP et al. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987, 48(Suppl):9-15.
218. Salzman C. Treatment of anxiety. In: Salzman C (ed) *Clinical Geriatric Psychopharmacology*. McGraw Hill, New York, 1984:132-148.
- Orgogozo JM. Stimulants, sedatives and hypnotic agents. In: Cummings JL, Miller BL (eds) *Alzheimer's Disease: Treatment and long-term management*. Marcel Dekker, New York, 1990:143-153.
219. Fernandez RJ, Samuels MA. Intellectual dysfunction: Mental retardation and dementia. In: Samuels MA (ed) *Manual of Neurologic Therapeutics*. 6th ed. Williams & Wilkins, Philadelphia, Lippincott, 1999:37-63.
220. Brannan RJ, Cole JO. The therapeutic role of methylphenidate in senile organic brain syndrome. In: Cole JO, Barrett JE (eds) *Psychopathology in the Aged*. New York, Raven Press, 1980:183-195.
- Kapitz SE. Withdrawn, apathetic geriatric patients responsive to methylphenidate. *J Am Geriatr Soc* 1975, 23:271-276.
221. Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology* 1992, 42 (Suppl 1):6-16.
221. Kramer G. *Epilepsy in the Elderly*. George Thieme Verlag, Stuttgart, 1999.
222. Risse SC, Barnes R. Pharmacologic treatment of agitation associated with dementia. *J Am Geriatr Soc* 1986, 34:368-376.

223. Francis J, Kapoor WN. Delirium in the hospitalized elderly. *J Gen intern Med* 1990, 5:65-79.
224. Lyketsos CG, Steele C, Galic E et al. Physical aggression in dementia patients and its relationship to depression. *Am J Psychiatry* 1999, 156:66-71.
225. Rabins PV. The caregiver's role in Alzheimer's disease. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 1998, 9(Suppl 3):25-28.
226. Batler RN. Phycotherapy in old age. In: Ariety S (ed) *American Handbook of Psychiatry*. 2nd ed. New York, Basic Books, 1975, 5:807-827.
227. Θεοτοκα Ι. Νευρολογική εκτίμηση στη νόσο Alzheimer. Στο Μεντενοπουλος Γ, Μπουρας Κ (Επιμ.) *Η νόσος του Alzheimer*. 3^η έκδοση. Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 2002:300-350.
228. Ingebretsen R. The relationship between physical activity and mental factors in the elderly. *Scand J Soc Med* 1982, 29:153-159.
229. Backam L. Memory functioning in Alzheimer's disease. *Ann Psychiatry* 1994, 4:53-67.
230. Diesfeldt HFA. The importance of encoding instructions and retrieval cues in the assessment of memory in senile dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 1984, 3:51-57.
231. Herlitz A, Adolfsson R, Backman L, Nilsson LG. Cue utilization following different forms of encoding in mildly, moderately, and severely demented patients with Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 1991, 15:119-130.
- Lipinska B, Backman L, Mantyla T, Viitanen M. Effectiveness of self-generated cues in early Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994, 16:809-819.
232. Bird M, Luszcz M. Encoding specificity, depth of processing, and cued recall in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991, 13:508-520.
233. Karlsson T, Backman L, Herlitz A et al. Memory improvement at different stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1989, 27:737-742.
234. Eisdorfer C, Stotsky BA. In: Birren J, Schaie W (eds) *Handbook of the Psychology of Aging*. New York, Van Nostrand, 1977:724-748.
235. Wilson BA. *Rehabilitation of Memory*. Guilford Press, New York, 1987.
236. Hanley IG. The use of signposts and activite training to modify ward disorientation in elderly patients. *J Behav Ther Psychiatry* 1981, 12:241-247
- Bourgeois MS. Enhancing conversation skills in patients with Alzheimer's disease using a prosthetic memory aid. *J Appl Behav Anal* 1990, 23:29-42.

237. Miller N, Cohen G. Clinical aspects of Alzheimer disease and senile dementia. Raven press, New York, 1981.
238. Deweer B, Ergis AM, Fossati P et al. Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease. *Cortex* 1994, 30:113-126
239. Zannetti O, Binnetti G, Magni E et al. Prosedular memory stimulation in Alzheimer disease: Impact of a training program. *Acta Neurol Scand* 1997, 95:152-157.
240. Josephson S, Bakman L, Borell L et al. Effectiveness of an intervention to improve occupational performance in dementia. *Occ Ther J Res* 1995, 15:36-49.
241. Quayhagen MP, Quayhagen M. Differential effects of family-based strategies on Alzheimer disease. *Gerontologist* 1989, 29:150-155.
242. Cavanaugh JC, Dunn NJ, Mowery D et al. Problem-solving strategies in dementia patient-caregiver dyads. *Gerontologist* 1989, 29:156-158.
243. McClennahan LE, Risley TR. The organization of group care environments: living environment for nursing home residents. Presented at the American Psychological Association, Honolulu, 1972.
244. Skelly J, Flint AJ. Urinary incontinence associated with dementia. *J Am Geriatr Soc* 1995, 43:286-294.
245. Quayhagen M, Quayhagen M, Corbeil R et al. A dyadic remediation program for care recipients with dementia. *Nurs Res* 1995, 44:153-159.
246. Bourgeois M, Burgio L, Schulz R et al. Modifying repetitive verbalizations of community-dwelling patients with AD. *Gerontologist* 1997, 37:30-39.
247. Greene JG, Nicol R, Jamieson H. Reality orientation with psychogeriatric patients. *Behav Res Ther* 1979, 17:615-618.
248. Jeffery D. Individual Reality Orientation with Psychogeriatric Patients attending a Day Hospital. South west regional health authority research report, Psychology Department, Moorhaven Hospital, Ivybridge Devon, 1982.
- Powell-Proctor L, Miller E. Reality orientation: A critical appraisal. *Br Psychiatry* 1982, 140:457-463.
249. Brook P, Degun G, Mather M. Reality orientation therapy for psychogeriatric patients: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1975, 127:42-45.
- Woods RT. Reality orientation and staff attention: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979, 134:502-507.
250. Woods RT. Reality orientation and staff attention: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979, 134:502-507.

251. Zanetti O, Frisoni GB, De Leo D et al. Reality orientation therapy in Alzheimer disease: useful or not? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995 ,9:132-138.
252. Zepelin H, Wolffe CS, Kleinplatz F. Evaluation of a year-long reality orientation program. *J Gerontol* 1981,36 :70-77.
- Powell-Proctor L, Miller E. Reality orientation: A critical appraisal. *Br Psychiatry* 1982, 140:457-463.
- Miller N, Cohen G. Clinical aspects of Alzheimer disease and senile dementia. Raven press, New York, 1981.
253. Teri L, Logsdon RG, Komoto J, McCurry SM. Behavioral treatment of depression in dementia patients: A controlled clinical trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997,52B;159-166.
254. Gottesman LE, Quarterman CE, Cohn GM. Psychosocial treatment of the aged. In: Eisdorfer C, Lawton MP *The psychology of adult development and aging* .American Psychological Association, Washington, DC, 1973.
255. Παγοροπούλου Α, Θεοτοκά Ι, Λιάππας Ι, Χριστοδούλου Γ. Οι διαταραχές συμπεριφοράς των ανοικτών ασθενών στο μεσαίο στάδιο της νόσου και οι επιπτώσεις τους στην καταθλιπτική συμπτωματολογία των οικογενειακών φροντιστών. *Νευρολογία* 2001,10:90-101.
256. Kramer M, Traube CA, Redick RW. Patterns of use of psychiatric facilities by the aged: past, present, future. In: Eisdorfer C, Lawton MP *The psychology of adult development and aging* .American Psychological Association, Washington, DC, 1973.
257. Folsom JC, Boies BL, Pommerenck D. Life adjustment techniques for use with the dysfunctional elderly. *Aged Care Serv Rev* 1978, 1:1-12.
258. Weiner MB, Brok A, Snadowsky A. *Working with the aged*. Prentice Hall, New York, 1978.
259. Richman L, *Sensory Training in Treatment of Geriatric Patients*. Occupational therapy department, Bronx State Hospital, 1969.
260. Ford M, Fox J, Fitch S et al. Light in the darkness. *Nurs Times* 1987, 83:26-29.
261. Lovell B, Ancoli-Israel S, Gevirtz R. Effects of bright light treatment on agitated behavior in institutionalized elderly subjects. *Psychiatr Res* 1995,57 :7-12.
262. Holmberg S. Evaluation of a clinical intervention for wanderers on a geriatric nursing unit. *Arch Psychiatr Nurs*. XI:21-28.

263. Brooker D, Snape M, Johnson E et al. Single case evaluation of the effects of aromatherapy and massage on disturbed behavior in severe dementia. *Br J Psychol* 1997, 36:287-296.
264. Churchill M, Safaoui J, McCabe B et al. Using a therapy dog to alleviate the agitation and decocialization of people with Alzheimer disease. *J Psychosoc Nurs* 1999, 37:16-22.
265. Hopman-Rock M, Staats P, Tak E, Droes R. The effects of a psychomotor activation program for use in groups of cognitively impaired people in homes for the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999, 14:633-642.
266. Bach D, Bach M, Bohmer F et al. Reactivating occupational therapy: a method to improve cognitive performance in geriatric patients. *Age Ageing* 1995, 24:222-226.
267. Kydd P. Using music therapy to help a client with Alzheimer disease adapt to long-term care. *Am J Alzheimer Dis Other Dem* 2001, 16:103-108.
- Johnson JK, Cotman CW, Tasaki CS, Shaw GL. Enhancement of spatial-temporal reasoning after a Mozart listening condition in Alzheimer disease: a case study. *Neurol Res* 1998, 20:662-672.
268. Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996, 276:1725-1731.
269. Tabloski P, McKinnon-Howe L, Remington R. Effects of calming music on the level of agitation in cognitively impaired nursing home residents. *Am J Alzheimer Care Related Disord Res* 1995:10-15.
- Ragneskog H, Brane G, Karlsson I et al. Influence of dinner music on food intake and symptoms common in dementia. *Scand J Caring Sci* 1996, 10:11-17.
270. Albridge D. Alzheimer disease: rhythm, timing and music as therapy. *Biomed Pharmacother* 1994, 48:275-281.
271. Rabins PV, Mace NL, Lucas MJ. The impact of dementia on the family. *JAMA* 1982, 248:333-335
- Maheu S, Cohen CA. Support of families. In: Gauthier S *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer Disease*. 2nd ed. Martin Dunitz, London, 1999.
272. Knight BG, Lutzky SM, Macofsky-Urban F. A meta-analytic review of interventions for caregiver distress: recommendations for future research. *Gerontologist* 1993, 33:240-248.
273. Hikchcliffe AC, Hyman IL, Blizart B, Livingston G. Behaviour complications of dementia. Can they be treated? *Int J Geriatr Psychiatry* 1995, 10:839-847.

274. Brodaty H, Gresham M, Luscombe G. The Prince Henry Hospital caregivers training programme. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997, 12:183-192.
- Brodaty H, McGilchrist C, Harris L, Peters KE. Time until institutionalization and death in patients with dementia. *Arch Neurol* 1993, 50:643-650.
275. Brodaty H, Peters KE. Cost effectiveness of a training program for dementia carers. *Int Psychogeriatr* 1991, 3:11-22.
276. Mittelman MS, Ferris SH, Steinberg G et al. An intervention that delays institutionalization of Alzheimer disease patients: Treatment of spouse care givers. *Gerontologist* 1993, 33:730-740.
277. Teri L, Logsdon RG, Komoto J, McCurry SM. Behavioral treatment of depression in dementia patients: A controlled clinical trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997, 52b:159-166.
278. Brody EM. Long-term Care: A practical guide. Human science press, New York 1977.
279. Flint A. Effects of respite care on patients with dementia and their caregivers. *Int Psychogeriatr* 1995, 7:506-517.
280. Eloniemi U et al. Possibilities in continuing home care of demented patients by providing systematic support and counseling. *Neurobiol Aging* 1996, 17:s33
281. Zarit S, Stephens M, Townsend A et al. Stress reduction for family caregivers: effects of adult day care use. *J Gerontol Soc Sci* 1998, 53b S267:277.
282. Kane RL, Kane RA (1976). Long term care in 6 countries. Department of Health, Education and Welfare, Washington, DC.
283. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, Hennekens CH, Taylor JO. Prevalence of Alzheimer disease in a community population of older persons: Higher than previously reported. - *JAMA* 1989, 262:2551-2556.
284. Kopetz S, Steele CD, Brandt J et al. (2000). Characteristics and outcomes of dementia residents in an assisted living facility. *Int J Geriatr Psychiatry* 15:586-93.
285. Annerstedt L (1997). Group-living care: an alternative for the demented elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 8:136-42.
286. Manser M (1997). Better quality environments for people with dementia - design of environments, in *Psychiatry in the elderly*, 2nd edn, R. Jacoby & C. Oppenheimer, eds. OUP, Oxford, 410-20.

287. Marshall M (1997). Better quality environments for people with dementia-design and technology for people with dementia ,in *Psychiatry in the elderly*, 2nd edn, R. Jacoby & C. Oppenheimer, eds. OUP, Oxford, 421-35.
288. Butler R, Fonseka S, Barclay L et al (1999). The health of elderly residents in long term care institution in New Zealand. *N Z Med J* 112:427-29.
289. Keatinge D, Scarfe C, Bellchambers H et al (2000). The manifestation and nursing management of agitation in institutionalized residents with dementia. *Int J Nurs Pract* 6:16-25.
290. Lazowski DA, Ecclestone NA, Myers MA et al (1999). A randomized outcome evaluation of group exercise programs in long term care institution. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54:M621-M628.
291. Phillips CD, Spry KM, Sloane PD et al (2000). Use of physical restraints and psychotropic medications in Alzheimer special care units in nursing homes. *Am J Public Health* 90:92-96.