

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 24, Τεύχος 4, Ιούλιος - Αύγουστος 2015

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αθκμάνος 10, Αθήνα 115 28
Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας
Αντιπρόεδρος: Κ. Κυλιντηρέας
Γ. Γραμματέας: Θ. Αβραμίδης
Ταμίας: Γ. Ρούντολφ
Μέλη: Ν. Αρτέμης
Κ. Βουμβουράκης
Ν. Τριανταφύλλου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. Τσιβγούλης
Β. Κιμισκίδης
Γ. Ρούντολφ
Ε. Δαρδιάτης
Γ. Δερετζή

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΤΕΥΧΟΥΣ

Κ. Βαδικόλιας - Γ. Ρούντολφ

Τεχν. Υποστήριξη: Δ. Μαντζάρης
Γραμματεία: Γ. Τιγκαράκη
Μ. Συντροφικού

ΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 11528

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυθο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lyhnia.com

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ: 7159
ISSN 1106 - 3106

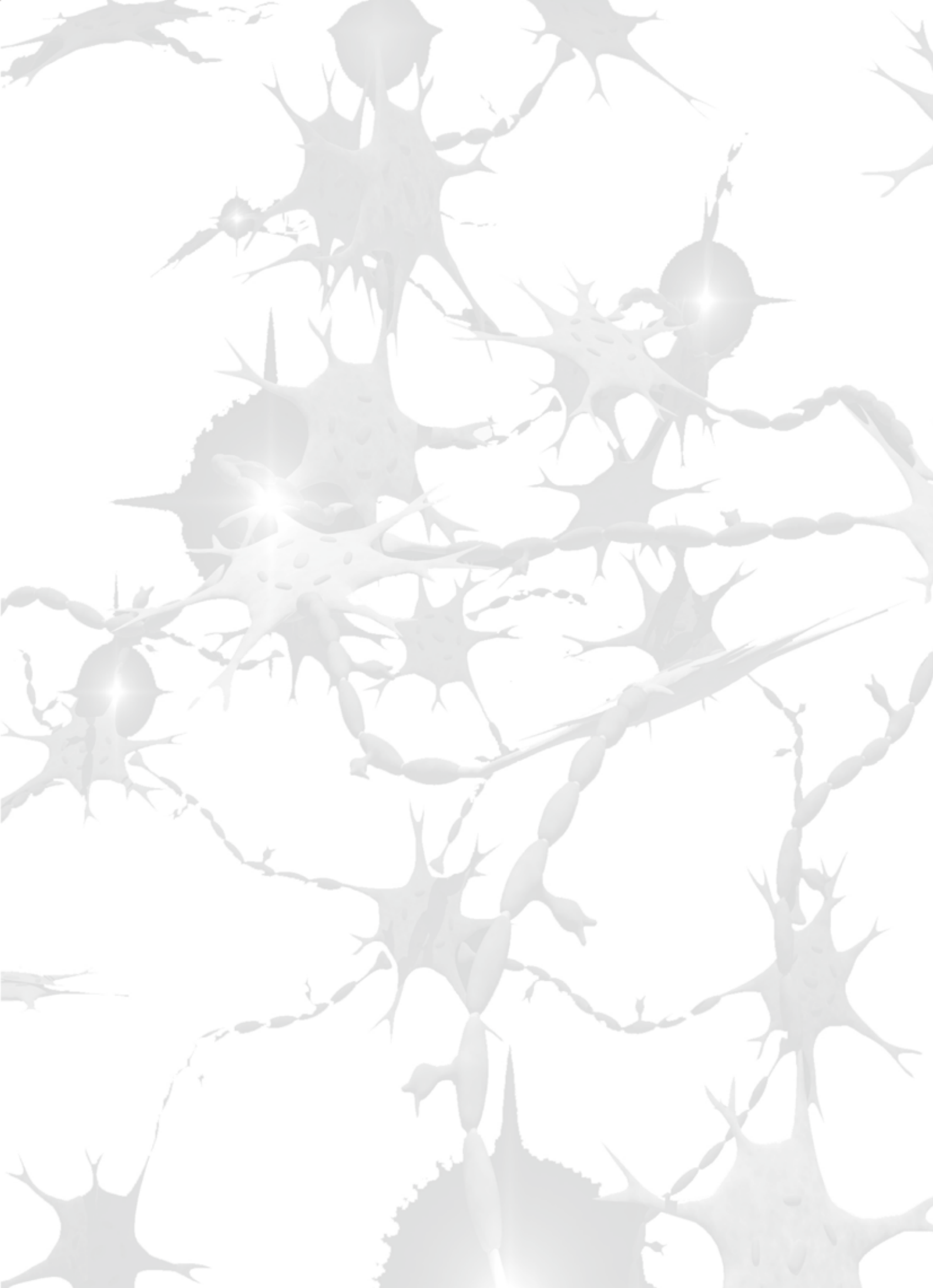
Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- ▲ Η ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΟΜΙΚΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΝΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ
Χατζηστεφανίδης Δ., Γκιάκα Κ., Γεωργίου Ι., Κυρίτσος Α., Μαρκούλα Σ. 6
- ▲ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER:
ΑΠΟ ΤΟ ΠΑΛΙΟ (ΑΡΟΕ) ΕΩΣ ΤΟ ΝΕΟ (TREM2).
*Τσολλάκη Α., Γκατζήμα Ο., Μπαμίδης Π., Κιμισκίδης Β.,
Ιακωβίδου-Κρίση Ζ., Τσολλάκη Μ* 20
- ▲ «ΘΑ ΑΠΟΦΑΣΙΖΑΤΕ ΤΗ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΤΗΣ ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΑΝΟΙΑ;».
ΜΙΑ ΚΡΙΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
Βιρβιδάκη Ι.-Ε., Λιόκου Λ., Νάσιος Γρ. 35
- ▲ Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ
ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΩΝ ΠΑΓΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΩΝ
ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΙΑΤΡΕΙΟΥ
Κερασνούδης Α. 44

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

- ▲ ΣΠΑΣΤΙΚΗ ΠΑΡΑΠΑΡΕΣΗ «ΚΡΥΒΕΙ» ΑΟΡΤΙΚΟ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟ:
Ο ΑΟΡΑΤΟΣ ΕΧΘΡΟΣ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΤΩΝ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ
ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΒΡΑΧΕΙΑ
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ
Γερακούλης Ε., Μπουγέα Α., Αναγνώστου Ε., Καραρίζου Ε. 54



Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 24:4 July - August 2015

Official Journal of the Hellenic Neurological Society

10, Alkmanos str., Athens
Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr
e-submission: submission@jneurology.gr

HNS BOARD OF DIRECTORS

President: K. Vadikolias
Vice President: K. Kilintireas
Gen Secretary: T. Avramidis
Treasurer: J. Rudolf
Members: N. Artemis
K. Voumvourakis
N. Triantafyllou

EDITORIAL BOARD

G. Tsigoulis
V. Kimiskidis
J. Rudolf
E. Dardiotis
G. Deretzi

ISSUE EDITORS

K. Vadikolias - J. Rudolf

Technical assist: D. Mantzaris
HNS secretariat: G. Tigaraki
M. Sintrofiou

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
11528 - Greece

PRODUCTION - PRINTED EDITION

Lychnia S.A.
7 Andravidas str., Athens
136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lychnia.com

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Contents

REVIEW ARTICLES

- ▲ THE ROLE OF PHARMACOGENOMICS IN TREATING PHARMACORESISTANT EPILEPSY
Chatzistefanidis D., Giaka K., Georgiou I., Kyritsis A., Markoula S. 6
- ▲ GENETIC RISK FACTORS OF ALZHEIMER'S DISEASE: FROM THE WELL KNOWN (APOE) TO THE CURRENTLY DESCRIBED (TREM2)
Tsolaki A., Gkatzima O., Bamidis P., Kimiskidis V., Iakovidou-Kritsi Z., Tsolaki M. 20
- ▲ "WOULD YOU DECIDE IN FAVOR OF A GASTROSTOMY TUBE IN PATIENTS WITH ADVANCED DEMENTIA?". A CRITICAL REVIEW OF THE LITERATURE
Virvidaki I.-E., Liokou L., Nasios Gr. 35
- ▲ THE CONTRIBUTION OF NEUROMUSCULAR ULTRASOUND IN THE DIAGNOSTIC OF ENTRAPMENT NEUROPATHIES IN AN OUTPATIENT SETTING
Kerasnoudis A. 44

CASE REPORT

- ▲ SPASTIC PARAPARESIS "HIDES" AORTIC DISSECTION: THE INVISIBLE ENEMY OF THE EMERGENCY DEPARTMENT CASE REPORT AND BRIEF LITERATURE REVIEW
Gerakoulis E., Bougea A., Anagnostou E., Kararizou E. 54

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 24, Τεύχος 4, Ιούλιος - Αύγουστος 2015

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Alexis Artzimanoglou

Professor of Neurology & Child Neurology at the University Hospital of Lyon France

Constantin Bouras

Professor, University of Geneva, Geneva, Switzerland

George Dellatolas

Universite Paris Descartes, Institute de Psychologic

Ludwig Kappos

Professor, Neurology and Research Group, Department of Biomedicine,
University Hospital, Basel, Switzerland

Spyros Kollias

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital of Zurich

Michalis Koutroumanidis

MD, Dept. of Clinical Neurophysiology and Epilepsies Guy's St' Thomas
and Evelina NHS Foundation Trust London, UK

Dimitrios S. Monos

Professor, Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University
of Pennsylvania, Immunogenetics Laboratory at the Children's Hospital of Philadelphia

Nikolaos Rombakis

Professor, Neuroscience and Psychiatry, Medical School Mount Sinai, New York

Anton Valavanis

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital Zurich, Switzerland

δραστηριότητες συνεδρίου βιβλία

Άρθρα...



ημερίδες
νευρολογικά
νεύρα
ενημέρωση

"Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ"

"Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις"

"Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο"

Η ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΟΜΙΚΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

Χατζιστεφανίδης Δ.¹, Γκιάκα Κ.², Γεωργίου Ι.², Κυρίτσος Α.¹, Μαρκούλα Σ.¹

¹ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

² Εργαστήριο Γενετικής της Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Περίληψη

Το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν φαρμακοανθεκτική επιληψία παραμένει σταθερό, παρά την έλευση νέων φαρμακευτικών ουσιών. Η κατανόηση του φαινομένου αυτού περνάει μέσα από τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής των αντιεπιληπτικών ουσιών, φαινόμενα που καθορίζονται σημαντικά από το γονότυπο των ασθενών. Η απορρόφηση και η κατανομή μιας ουσίας, ο μεταβολισμός και η απέκκρισή της και η δράση της σε πρωτεΐνες στόχους αποτελούν καθοριστικά στάδια της πορείας της ουσίας, και η παρουσία μεταλλάξεων σε πρωτεΐνες που εμπλέκονται στα στάδια αυτά, ενδέχεται να συμμετέχουν στο φαινόμενο της φαρμακοανθεκτικότητας. Η πολυπλοκότητα και η έκταση του θέματος αυτού καθιστούν δύσκολη την παρακολούθηση και τη διαμόρφωση σφαιρικής άποψης για το θέμα. Εδώ επιχειρείται μια συνοπτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, με στόχο την περιεκτική παρουσίαση της υπάρχουσας κατάστασης και των σημαντικών μεταλλάξεων και πολυμορφισμών που συμμετέχουν στο φαινόμενο της φαρμακοανθεκτικότητας.

Λέξεις ευρητηρίου: Φαρμακοανθεκτική, επιληψία, απορρόφηση, μεταβολισμός, απέκκριση, πρωτεΐνες-στόχοι, πολυμορφισμοί

THE ROLE OF PHARMACOGENOMICS IN TREATING PHARMACORESISTANT EPILEPSY

Chatzistefanidis D.¹, Giaka K.², Georgiou I.², Kyritsis A.¹, Markoula S.¹

¹ Neurology Department, University Hospital of Ioannina

² Laboratory of Medical Genetics and Human Reproduction, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Ioannina

Abstract

The percentage of patients exhibiting refractory epilepsy remains unchanged, despite the advent of new therapeutic choices. The understanding of this phenomenon passes through the research and understanding of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-epileptic drugs, processes significantly determined by patients' genotype. The absorption and distribution, the metabolism and excretion of a substance as well as the action on target-proteins are key components of antiepileptic drugs properties, and the presence of mutations and polymorphisms of proteins involved in these steps can also contribute to the phenomenon of pharmacoresistance. The complexity and extensiveness of this topic make it difficult for someone to follow and have a global understanding of it. Here we attempt a brief review of the literature with the aim of comprehensive presentation of the current knowledge as well as the major mutations and polymorphisms involved in the phenomenon of pharmacoresistance.

Key words: Pharmacoresistance epilepsy, absorption, metabolism, elimination, target-proteins, polymorphisms

Εισαγωγή

Η φαρμακοθεραπεία στην επιληψία αποτελεί τον κύριο τρόπο αντιμετώπισης των επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο ένα ποσοστό ασθενών, που φτάνει έως και το 1/3 των πασχόντων, εμφανίζει επιληψία ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή και χρήζει αντιμετώπισης

με περισσότερα του ενός φαρμάκων, πολλές φορές με μέτρια ως κακή ανταπόκριση. Η παρούσα ανασκοπική μελέτη σκοπό έχει να προσεγγίσει σφαιρικά το πρόβλημα της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας, προσεγγίζοντας το θέμα από την άποψη των μεταλλάξεων και των πολυμορφισμών που εμπλέκονται στην φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική των

αντιεπιληπτικών ουσιών. Η παρουσίαση των πρωτεϊνών και των εμπλεκόμενων πολυμορφισμών τους θα ακολουθήσει τη κατάταξη σε πρωτεΐνες απορρόφησης/κατανόησης, μεταβολισμού/απέκκρισης και πρωτεΐνες στόχους των αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Διαταραχές σε οποιαδήποτε από τις παραπάνω λειτουργίες μπορεί να οδηγήσει ή να συμβάλει στο φαινόμενο της φαρμακοανθεκτικότητας.

Απορρόφηση/κατανόηση: Τα περισσότερα αντιεπιληπτικά έχουν επαρκή λιποδιαλυτότητα, ώστε να απορροφώνται παθητικά από το λεπτό έντερο. Ωστόσο, ορισμένα εξ αυτών μπορεί να απαιτούν και ενεργητική απορρόφηση μέσω πρωτεϊνών μεταφορέων. Τέτοιες ουσίες είναι η πρεγκαμπαλίνη και, κυρίως, η γκαμπαπεντίνη. Η τελευταία διασχίζει τις μεμβράνες μέσω του συστήματος μεταφοράς μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων, γνωστού και ως συστήματος L (Large amino acid transporter – LAT) [1]. Προσφάτως, έχει παρατηρηθεί ότι η λαμοτριγίνη αποτελεί υπόστρωμα της πρωτεΐνης μεταφοράς οργανικών κατιόντων 1 (OCT1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου [2]. Η πρωτεΐνη αυτή ευθύνεται για τη διέλευση της λαμοτριγίνης προς την περιοχή δράσης της. Ωστόσο, στην βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μελέτες για τον πιθανό ρόλο πολυμορφισμών της πρωτεΐνης αυτής στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας.

Εκτός από την παθητική ή ενεργητική διάχυση μιας ουσίας διαμέσου φραγμών που καθορίζει την απορρόφηση ή την κατανομή της, πρωτεΐνες-μεταφορείς μπορεί να ευθύνονται για την απομάκρυνση ουσιών από το διάμεσο χώρο προς την κυκλοφορία του αίματος. Οι μεταφορείς αυτοί φαίνονται να εμπλέκονται στην εμφάνιση «φαρμακοανθεκτικότητας», όχι μόνο στην επιληψία, αλλά και σε άλλες παθήσεις [3]. Οι περισσότεροι από τους μεταφορείς αυτούς ανήκουν σε μια μεγάλη υπεροικογένεια πρωτεϊνών που καλείται *ATP-binding cassette* (ABC). Η σημαντικότερη εξ αυτών φαίνεται να είναι η γλυκοπρωτεΐνη P (P-gp), που κωδικοποιείται από το γονίδιο *multidrug-resistance 1* (*MDR1* ή *ABCB1*) και φαίνεται ότι διαθέτει ευρύ φάσμα μεταφοράς πρωτεϊνών και εκφράζεται σε αρκετούς ιστούς, όπως το έντερο και ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός. Πέραν αυτής, οι πρωτεΐνες της οικογένειας ABC ή *multidrug resistance-associated protein* (MRP) και η *breast cancer resistance protein* (BCRP, ABCG2) έχει βρεθεί ότι λειτουργούν ως μεταφορείς και ενδεχομένως να σχετίζονται με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η πρωτεΐνη RLP176 (*ral-binding protein*, RalBP1), που δεν αποτελεί μέλος της υπεροικογένειας ABC, η οποία ωστόσο έχει σχετιστεί με την μεταφορά της φαινυτοΐνης και της καρβαμαζεπίνης δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού [4].

Μεταβολισμός/απέκκριση: Ο μεταβολισμός των ουσιών συντελείται σε δύο φάσεις. Στην Φάση I, διάφορα ένζυμα, με βασικότερα τα ένζυμα της οικογένειας του κυτοχρώματος P450, τροποποιούν τις φαρμακευτικές

ουσίες εισάγοντας φορτισμένες ομάδες σε αυτές. Ακολούθως, στη Φάση II τα τροποποιημένα αυτά μόρια συζευγνύονται με άλλες φορτισμένες ουσίες μέσω αντιδράσεων που καταλύονται από διάφορα ένζυμα, που καλούνται τρανσφεράσες. Τέλος, τα μόρια αυτά μπορεί να υφίστανται περαιτέρω επεξεργασία πριν αποβληθούν από τα κύτταρα. Η νεφρική απέκκριση ουσιών ίσως αποτελεί έναν ακόμα μηχανισμό στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας, ιδιαίτερα μάλιστα καθώς πολλά από τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα (ΑΕΦ) απεκκρίνονται μέσω της νεφρικής οδού, χωρίς να υφίστανται εκτενή ηπατικό μεταβολισμό.

Πρωτεΐνες-στόχοι: Αποτελούν τις πρωτεΐνες επί των οποίων δρουν τα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Μεταλλάξεις των πρωτεϊνών αυτών ενδέχεται να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Πρωτεΐνες-στόχοι είναι κυρίως οι τασεο-εξαρτώμενοι δίαυλοι, κυρίως του νατρίου και του GABA.

Οι τάσεο-εξαρτώμενοι δίαυλοι νατρίου αποτελούνται από μια μεγάλη α υπομονάδα, η οποία είναι η βασική μονάδα λειτουργίας και η οποία μπορεί να αλληλεπιδρά με άλλες πρωτεΐνες, όπως η β-υπομονάδα, που τροποποιούν την λειτουργία της. Οι πρωτεΐνες της οικογένειας χαρακτηρίζονται ως $Na_v 1.1 - Na_v 1.9$. Αντίστοιχα, τα γονίδια χαρακτηρίζονται ως *SCN1A - SCN11A*. Σημαντικά γονίδια για πιθανή συσχέτιση με φαρμακοανθεκτικότητα είναι τα *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN5A* και *SCN8A* που εκφράζονται, μεταξύ άλλων και στα νευρικά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Εξ αυτών, καλύτερα μελετημένο γονίδιο, όσο αφορά τη σχέση των πολυμορφισμών του με την ανάπτυξη φαρμακοανθεκτικότητας, είναι το *SCN1A*.

Υπάρχουν 4 διακριτές β υπομονάδες χαρακτηριζόμενες ως *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B* και *SCN4B*. Ο πιθανός ρόλος πολυμορφισμών των γονιδίων των υπομονάδων αυτών στην ανάπτυξη φαρμακοανθεκτικής επιληψίας είναι εν πολλοίς άγνωστος.

Ένας άλλος τρόπος άσκησης της δράσης των αντιεπιληπτικών ουσιών είναι μέσω της επίδρασής τους στους υποδοχείς GABA. Ένας υποδοχέας GABA_A αποτελείται από 5 υπομονάδες. Συνήθως, ο υποδοχέας αυτός έχει την ακόλουθη σύσταση υπομονάδων: 2 α1, 2 β2 και 1 γ2. Για τις υπομονάδες αυτές υπάρχουν πολλές ισομορφές που συντίθενται από διαφορετικά γονίδια.

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ/ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Α. Σύστημα Μεταφοράς Μεγάλων Αμινοξέων (*Large Aminoacids Transport*)

Το LAT1 εκφράζεται κυρίως στον εγκέφαλο, ενώ το LAT2 και στο έντερο [5]. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν περιέχει στοιχεία για το ρόλο πολυμορφισμών στην ικανότητα μεταφοράς της γκαμπαπεντίνης. Ωστόσο, μια μελέτη [6] πολυμορφισμών των πρωτεϊνών αυτών σε σχέση με την φαρμακοκινητική της μεφα-

λάνης (ενός αντικαρκινικού φαρμάκου που χορηγείται στο πηλαπικό μυέλωμα και απορροφάται μέσω των μεταφορέων αυτών) κατέληξε σε αρνητικά συμπεράσματα. Το σύστημα αυτό φαίνεται ότι επηρεάζει την απορρόφηση μόνο σχεδόν της γκαμπαπεντίνης. Όλες σχεδόν οι υπόλοιπες αντιεπιληπτικές ουσίες απορροφώνται παθητικά από το έντερο. Έτσι, η περιορισμένη επίδραση του συστήματος μεταφοράς μεγάλων αμινοξέων πρέπει να θεωρείται μη σημαντική για την ερμηνεία του φαινομένου της φαρμακοανθεκτικότητας.

B. Μεταφορείς Εκροής Φαρμάκων (Drug Efflux Transporters)

Γλυκοπρωτεΐνη-P (P-gp)

Εντερική Απορρόφηση. Οι Kerb et al [7] παρατήρησαν μια σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού C3435T και των επιπέδων φαινυτοΐνης στο πλάσμα, με τον γονότυπο CC να συνδέεται με χαμηλότερα επίπεδα φαινυτοΐνης. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνουν οι Simon et al [8], που επισημαίνουν πως οι δοσολογικές ανάγκες των ασθενών σε φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη σχετιζόταν με πολυμορφισμούς στη θέση 3435 και 2677 του γονιδίου *ABCB1*, ενώ συμβατά με αυτό δεδομένα προήρθαν και από άλλη μελέτη, που καταδείκνυε πως τα επίπεδα της φαινυτοΐνης στο πλάσμα εξαρτώνται από τον γονότυπο στη θέση 3435, με την ομοζυγωτία CC να σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα φαινυτοΐνης [9]. Ωστόσο, άλλες μελέτες για τους πολυμορφισμούς T-129C, C1236T, G2677T/A και C3435T [10] και τους C1236T, G2677T/A και C3435T [11] δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ αυτών και των επιπέδων καρβαμαζεπίνης στο αίμα. Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν, ότι η παρατήρησή τους πως η υψηλή έκφραση της P-gp στον εγκέφαλο ασθενών με ανθεκτική επιληψία και τα επίμονα υποθεραπευτικά επίπεδα καρβαμαζεπίνης, βαλπροϊκού οξέος και φαινυτοΐνης, μπορεί να σχετίζονται και με αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης στο έντερο [12]. Ωστόσο δεν αναφέρεται σαφής συσχέτιση των πολυμορφισμών του γονιδίου *ABCB1* με αλληλαγές στην έκφρασή του στο έντερο.

Κατανομή. Το 2003 δημοσιεύτηκε μια μελέτη των Siddiqui et al [13] που συνέκρινε φαρμακοανθεκτικούς και φαρμακοευαίσθητους πάσχοντες από επιληψία σχετικά με τον πολυμορφισμό C3435T και ανέδειξε πως η ομοζυγωτία CC μπορεί να οδηγεί σε αυξημένη έκφραση και λειτουργικότητα της πρωτεΐνης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, καταλήγοντας σε χαμηλότερα επίπεδα αντιεπιληπτικών ουσιών στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου.

Τα επόμενα έτη διάφορες μελέτες, που ασχολήθηκαν με γονότυπους που περιείχαν τον πολυμορφισμό C3435T ή τον απλότυπο που περιλαμβάνει και τους τρεις πολυμορφισμούς (C1236T, G2677T/A και C3435T), απέδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Αν και ορισμένες [9, 10, 14-17] επιβεβαίωσαν τα πα-

ραπάνω ευρήματα, άλλες υπήρξαν αρνητικές [18-25]. Ιδιαίτερη σημασία είναι η μελέτη των Basic et al.[26], που αφορά 60 ασθενείς με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία υπό αγωγή με φαινοβαρβιτάλη σε μονοθεραπεία. Οι μελετητές συνέκριναν τις συγκεντρώσεις φαινοβαρβιτάλης στο πλάσμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) σε σχέση με τον πολυμορφισμό C3435T και παρατήρησαν, πως η παρουσία του γονότυπου CC σχετιζόταν με σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα φαινοβαρβιτάλης στο ENY και σημαντικά χαμηλότερο λόγο συγκέντρωσης ENY/πλάσμα συγκριτικά με τους γονότυπους CT και TT. Επίσης, οι ασθενείς με τον γονότυπο CC είχαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα κρίσεων. Ωστόσο, νεότερες μελέτες, κυρίως σε πληθυσμούς ασιατικής καταγωγής, δεν ανίχνευσαν κάποια συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού C3435T και της εμφάνισης φαρμακοανθεκτικότητας [27] ή κάποιας επίδρασης 26 πολυμορφισμών του γονιδίου *ABCB1* στον έλεγχο κρίσεων ασθενών με επιληψία [28].

Τα αντικρουόμενα αυτά δεδομένα επιχείρησαν να συνθέσουν διάφορες μετα-αναλύσεις. Η πιο πρόσφατη, που συμπεριλαμβάνει 7067 ασθενείς και 23 μελέτες, δεν κατέδειξε συσχέτιση μεταξύ των αλληληλών, των γονοτύπων και των απλοτύπων του γονιδίου *ABCB1* και της εμφάνισης φαρμακοανθεκτικότητας είτε στον συνολικό πληθυσμό είτε σε κάθε εθνική υποομάδα [29]. Περαιτέρω μελέτες της αυτής ερευνητικής ομάδας ανέδειξαν την απουσία σχέσης μεταξύ των απλοτύπων γνωστών πολυμορφισμών C1236T, G2677T/A και C3435T, καθώς και των rs3789243 C > T και rs6949448 C > T με την απάντηση σε μονοθεραπεία με καρβαμαζεπίνη και βαλπροϊκό οξύ [30]. Τέλος, η προσπάθεια συσχέτισης φαρμακοανθεκτικότητας και πολυμορφισμών τόσο στο γονίδιο *ABCB1* όσο και στο γονίδιο του υποδοχέα pregnane X (pregnane X receptor – PXR), που ελέγχει την έκφραση του πρώτου γονιδίου δεν κατάφερε να καταδείξει σαφή συσχέτιση [31].

Από μια άλλη προσέγγιση, η μελέτη της κατανομής φαρμάκων στον εγκέφαλο με βάση τους πολυμορφισμούς του γονιδίου *ABCB1* μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της απεικόνισης της κατανομής σεσημασμένων ουσιών. Από την άποψη αυτή δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην κατανομή μεταξύ υγιών εθελοντών που διέφεραν ως προς τους απλοτύπους του *ABCB1* [32]. Ο γονότυπος 3435CC σχετίστηκε επίσης με αυξημένη αγγειακή έκφραση της πρωτεΐνης P-gp στον έσω κροταφικό λοβό, αλλά η διαφορά δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα [33]. Αύξηση της έκφρασης της P-gp παρατηρήθηκε στον ιστό δυσεμβρυοπλαστικών νευροεπιθηλιακών όγκων, συγκριτικά με τους γύρω ιστούς, σε δείγματα κροταφικών λοβών που είχαν εξαιρεθεί για το λόγο αυτό. Η μεγαλύτερη αύξηση στην έκφραση παρατηρήθηκε σε ασθενή με γονότυπο 3435CC [34].

Multidrug resistance-associated proteins

Μια από τις πρώτες μελέτες της επίπτωσης πολυμορφισμών στην ανταπόκριση στην αντιεπιληπτική αγωγή δημοσιεύτηκε το 2008 από τους Seo et al. [35]. Οι ερευνητές μελέτησαν τους πολυμορφισμούς G-1774delG, C-24T, G1249A και C3972T του *MRP2*, χωρίς να παρατηρήσουν συσχέτιση του γονοτύπου ή των αλληλοτύπων με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας. Αργότερα, οι Kim et al. [36] μελέτησαν, μεταξύ άλλων πολυμορφισμών, το ρόλο του πολυμορφισμού G1249A στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας χωρίς να αποδείξουν κάποια συσχέτιση. Παρομοίως, οι Hilger et al. [37] απέτυχαν να ανιχνεύσουν συσχέτιση των πολυμορφισμών C-24T, G1249A και C3972T με την απάντηση στην αντιεπιληπτική αγωγή. Αρνητική υπήρξε επίσης μια ευρύτερη μελέτη [38] που προσπάθησε να ανιχνεύσει την επίδραση πολυμορφισμών των γονιδίων *MRP2*, *MRP5* και *ABCG2* στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας.

Ωστόσο, παρατηρήθηκε συσχέτιση του πολυμορφισμού -24T, που ευθύνεται για χαμηλή έκφραση του *MRP2*, με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας [39]. Σημειώθηκε επίσης μια συχνότερη εμφάνιση του γονότυπου -24T/1246G σε φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς, οφειλόμενη πιθανώς σε συνδυαστική ανισορροπία. Αν και η μειωμένη δραστηριότητα της *ABCC2* (*MRP2*) θα έπρεπε να οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των αντιεπιληπτικών ουσιών στον εγκέφαλο, επομένως σε καλύτερο έλεγχο των κρίσεων, το εύρημα των ερευνητών μπορεί να ερμηνευθεί με την αντιρροπιστική αύξηση της έκφρασης άλλων πρωτεϊνών μεταφορέων, όπως η P-gp. Περαιτέρω παρατηρήσεις από την ίδια ομάδα κατέδειξαν μεγαλύτερη συχνότητα των φορέων του αλληλίου 1249A στην ομάδα των ασθενών με καλή απάντηση στη θεραπεία, φαινόμενο εντονότερο σε ασθενείς που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη ή οξκαρβαμαζεπίνη [40]. Παρόμοια ευρήματα για τη σχέση του πολυμορφισμού -24T, όπως και του αλληλίου 3972T του *MRP2* στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας επαληθεύτηκαν και από άλλους ερευνητές [27], αν και υπήρξαν και αρνητικά ευρήματα [11].

Άλλες πρωτεΐνες – μεταφορείς

Η RLIP76 (Ral-interacting protein) έχει βρεθεί να εκφράζεται σε εγκεφαλικό ιστό και ειδικότερα στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων που βρίσκεται προς τον αυλό των αγγείων. Η έκφρασή της ήταν υψηλότερη σε ιστό αιματοεγκεφαλικού φραγμού που λήφθηκε από επιληπτογόνες εστίες. Η πρωτεΐνη έχει βρεθεί να σχετίζεται με την μεταφορά φαινυτοΐνης και καρβαμαζεπίνης [4] και έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας απέναντι σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες [41].

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται λιγότερες μελέτες σχετικά με τον ρόλο των πολυμορφισμών της πρωτεΐνης στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας. Σε μία εξ

αυτών [42], ο προσδιορισμός 6 πολυμορφισμών δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ αυτών και της εμφάνισης φαρμακοανθεκτικότητας. Επίσης, συσχέτιση μεταξύ 23 συχνών πολυμορφισμών της RLIP76 και της εμφάνισης φαρμακοανθεκτικότητας δεν ανιχνεύθηκε και σε άλλη μελέτη [43]. Ωστόσο, παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ ορισμένων πολυμορφισμών και φαρμακοανθεκτικότητας σε ασθενείς που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη, η οποία θεωρείται υπόστρωμα της RLIP76.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

A. Ο Ρόλος του Κυτοχρώματος P450

Η υπεροικογένεια του κυτοχρώματος P450 (CYP450) αποτελείται από πολλά ένζυμα που καταλύουν την οξείδωση οργανικών ουσιών. Από τις διάφορες οικογένειες ενζύμων που ανήκουν στην υπέρ-οικογένεια των ενζύμων CYP450, οι οικογένειες CYP1, CYP2 και CYP3 σχετίζονται με τον μεταβολισμό φαρμάκων. Υπολογίζεται ότι το 90% της οξείδωσης φαρμάκων στον άνθρωπο μπορεί να αποδοθεί σε 6 κύρια ένζυμα (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4/5).

Το κυτόχρωμα CYP2C8 έχει σχετιστεί με τον μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης και άλλων αντιεπιληπτικών ουσιών. Μια μελέτη [39] σε 221 παιδιά και νέους Καυκάσιος καταγωγής ανέφερε την επικράτηση των αλληλίων CYP2C8*3 και *4 σε ετερόζυγη κατάσταση στην ομάδα των ασθενών με καλή απάντηση στη θεραπεία.

Τα άλλα δύο μέλη της οικογένειας, CYP2C9 και CYP2C19, αποτελούν τα σημαντικότερα από πνευράς μεταβολικών αντιδράσεων στο ήπαρ. Το ένζυμο CYP2C9 έχει βρεθεί να σχετίζεται με τον μεταβολισμό κυρίως της φαινυτοΐνης, αλλά και του βαλπροϊκού οξέος. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν τον μεταβολισμό της φαινυτοΐνης και φαίνεται να διαπιστώνουν μια συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας αυτού και των διαφόρων αλληλίων. Ήδη από το 1998, οι πρώτες αναφορές [44, 45] συσχέτιζαν το αλληλίο *2 και *3 με μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού της φαινυτοΐνης. Αργότερα, οι van der Weide et al [46] μελέτησαν 60 ασθενείς υπό αγωγή με φαινυτοΐνη και διαπίστωσαν πως οι ασθενείς που έφεραν ένα τουλάχιστον πολυμορφισμό (είτε αλληλίο *2 είτε αλληλίο *3) χρειαζόταν δόσεις που ήταν κατά 37% μικρότερες από τις αντίστοιχες των ασθενών που ήταν ομοζυγώτες για το αλληλίο *1 για να επιτύχουν θεραπευτικά επίπεδα. Το 2004, οι Hung et al [47] μελετώντας 169 ασθενείς που λάμβαναν φαινυτοΐνη διαπίστωσαν μείωση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μεταβολισμού της φαινυτοΐνης σε ασθενείς που ήταν φορείς πολυμορφισμών στα γονίδια CYP2C9 και CYP2C19. Μια άλλη μελέτη [48] σε 269 ασθενείς υπό φαινυτοΐνη διαπίστωσε πως οι φορείς ενός αλληλίου *3 συγκριτικά με τους ομοζυγώτες του αλληλίου *1 απαιτούσαν 13% χαμηλότερη δόση φαινυτοΐνης, ενώ οι ομοζυγώτες

*3 απαιτούνταν 30% χαμηλότερη δόση. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη [49] δεν κατόρθωσε να επιβεβαιώσει τη σημασία του γονοτύπου στον καθορισμό της απαιτούμενης δοσολογίας. Πρόσφατα, σε μια μελέτη [50] 269 επιληπτικών ασθενών επιβεβαιώθηκε, πως οι φορείς του αλληλίου *3 χρειαζόταν σημαντικά χαμηλότερες δόσεις φαινοτοΐνης από τους φορείς του αλληλίου *1. Οι Ufer et al [39] διαπίστωσαν πως οι ετεροζυγώτες φορείς του αλληλίου *3 υπό-αντιπροσωπεύονταν στην ομάδα των φαρμακοανθεκτικών ασθενών. Τα ευρήματά τους φαίνεται να επαληθεύονται [51] σε ένα πληθυσμό 402 πασχόντων, όπου η εμφάνιση του αλληλίου *3 είχε μια οριακή διαφορά μεταξύ των πληθυσμών των φαρμακοανθεκτικών και φαρμακοευαίσθητων ασθενών. Άλλοι ερευνητές [52] ωστόσο δεν κατόρθωσαν να επαληθεύσουν τη σχέση των διαφόρων αλληλίων του CYP2C9 με το φαινόμενο της φαρμακοανθεκτικότητας.

Η δραστηριότητα των διαφόρων αλληλίων σχετίζεται και με την εμφάνιση τοξικότητας. Η εμφάνιση βαριάς μορφής τοξικότητας σε ασθενή ομόζυγο στο αλληλίο *3 οφείλεται πιθανώς στην χαμηλή ενζυμική δραστηριότητα της παραγόμενης πρωτεΐνης [53]. Το εύρημα αυτό φαίνεται να επαληθεύουν άλλοι ερευνητές [54] που προσδιόρισαν πως οι ετερόζυγοι φορείς του αλληλίου *3 είχαν 15,3 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης τοξικότητας από φαινοτοΐνη, εύρημα που επαληθεύεται σε διάφορες μελέτες [55, 56].

Ο ρόλος των πολυμορφισμών του CYP2C9 σε σχέση με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν είναι τόσο καλά μελετημένος. Σε μια έρευνα [57] ασθενών που λάμβαναν φαινοβαρβιτάλη, παρατηρήθηκε πως η συνολική κάθαρση αυτής ήταν κατά 48% μειωμένη σε ασθενείς ετεροζυγώτες φορείς του αλληλίου *3 συγκριτικά με ασθενείς ομόζυγους στο αλληλίο *1. Σχετικά με το βαλπροϊκό οξύ, αν και ορισμένοι ερευνητές [58] παρατήρησαν υψηλότερη μέση συγκέντρωση βαλπροϊκού οξέος στο πλάσμα σε ασθενείς με ετεροζυγωτία *3 συγκριτικά με ομόζυγους ασθενείς *1, άλλοι δεν κατόρθωσαν να αναδείξουν παρόμοια συσχέτιση [59].

Το CYP2C19 έχει βρεθεί να σχετίζεται κυρίως με τον μεταβολισμό της φαινοτοΐνης [60], της φαινοβαρβιτάλης [61] και των βενζοδιαζεπινών [62]. Ο μεταβολισμός της φαινοτοΐνης φαίνεται να επηρεάζεται από την παρουσία των αλληλίων *2 και *3 των οποίων οι φορείς θεωρούνται βραδείς μεταβολίτες. Οι Hung et al [47] έδειξαν πως η Vmax του μεταβολισμού της φαινοτοΐνης μειώθηκε κατά 8,29% και ο Km αυξήθηκε κατά 15,09% στην ομάδα των βραδέων μεταβολιτών συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μεταβολίτες. Οι μελετητές αναφέρουν επίσης συσχέτιση του αλληλίου *3 με υψηλότερο λόγος συγκέντρωσης προς δόση φαινοτοΐνης συγκριτικά με την ομάδα ασθενών με το αλληλίο *1 [50]. Σε μια μελέτη των Mamiya et al [61] παρατηρήθηκε ότι οι ομοζυγώτες *2/*2 ή οι ετεροζυγώτες *2/*3 εμφάνιζαν μειωμένη συνολική

κάθαρση φαινοβαρβιτάλης κατά 18,8% συγκριτικά με τους φορείς του αλληλίου *1, ευρήματα που δεν επαληθεύονται πάντα [57]. Τέλος, έχει παρατηρηθεί επίδραση στον μεταβολισμό και άλλων αντιεπιληπτικών ουσιών, όπως το βαλπροϊκό οξύ [63] και η ζονισαμίδη [64]. Παρόλα αυτά, η επίδραση των διαφόρων πολυμορφισμών του CYP2C19 στον μεταβολισμό αντιεπιληπτικών ουσιών δεν φαίνεται να αποδεικνύεται σημαντική στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας. Σε διάφορες μελέτες [39, 52, 65] δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση των πολυμορφισμών CYP2C19 με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας.

Η οικογένεια CYP3 αποτελείται από 4 διαφορετικά ένζυμα. Το σημαντικότερο εξ αυτών, σχετικά με τον μεταβολισμό αντιεπιληπτικών ουσιών, είναι το CYP3A4. Στη βιβλιογραφία έχει περιγραφεί μείωση της δραστηριότητας των ισοενζύμων CYP3A4.2 και CYP3A4.16 συγκριτικά με το ισοένζυμο CYP3A4.1 αναφορικά με τον μεταβολισμό της μιδαζολάμης [66]. Η μειωμένη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP3A4.16 απέναντι στην μιδαζολάμη, αλληλά και την καρβαμαζεπίνη, παρατηρήθηκε και σε άλλον πειραματικό σχεδιασμό άλλης ομάδας [67]. Η ίδια ομάδα παρατήρησε μικρότερη ταχύτητα μεταβολισμού της μιδαζολάμης και για το ισοένζυμο *18 [68]. Ο ρόλος του κυτοχρώματος CYP3A5 στον μεταβολισμό αντιεπιληπτικών ουσιών είναι εν πολλοίς άγνωστος. Αν και έχει παρατηρηθεί συσχέτιση του αλληλίου *3 με τον μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης [69], άλλες μελέτες [70, 71] της επίδρασης των πολυμορφισμών του CYP3A5 στον μεταβολισμό της μιδαζολάμης δεν ανέδειξαν ισχυρή σχέση. Τέλος, ερευνητές ανέφεραν την απουσία συσχέτισης μεταξύ του γονοτύπου του CYP3A5 και της ταχύτητας μεταβολισμού της ζονισαμίδης [64].

B. Ο Ρόλος των Γλυκουρονουσιδ-Τρασφερασών

Η υπέρ-οικογένεια των UGT ενζύμων αποτελείται από τέσσερις οικογένειες: τις UGT1, UGT2, UGT3 και UGT8. Ως σήμερα είναι γνωστό ότι μόνο ένζυμα των οικογενειών UGT1 και UGT2 μεταβολίζουν ξενοβιοτικές ουσίες.

Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου UGT1A1 ελάχιστα έχουν μελετηθεί στη βιβλιογραφία ως προς τον ρόλο τους στον μεταβολισμό των αντιεπιληπτικών ουσιών. Σε μια μελέτη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ αλληλίων του UGT1A1 και της γλυκουρονίδωσης της 5-(4-υδροξυφαινύλη)-5-φαινοϋλδαντοΐνης (4'-HPPH), μεταβολίτη της φαινοτοΐνης [72]. Σχετικά με το γονίδιο UGT1A3, μια μελέτη [73] ανίχνευσε χαμηλότερες συγκεντρώσεις βαλπροϊκού οξέος στο πλάσμα σε ασθενείς φορείς του αλληλίου *5. Οι ισομορφές του ένζυμου UGT1A4, που εμπλέκεται κυρίως στον μεταβολισμό της λαμοτριγίνης, έχουν συσχετιστεί με διαφορές στην ταχύτητα μεταβολισμού αυτής. Συγκεκριμένα, ερευνητές παρατήρησαν πως τα επίπεδα της

λαμοτριγίνης σε ασθενείς φορείς του αλληλίου *3 ήταν έως και 52% χαμηλότερα συγκριτικά με τους ασθενείς που έφεραν το αλληλίο *1 [74]. Ωστόσο, μια άλλη ομάδα ερευνητών έδωσε τα αντίθετα αποτελέσματα, καθώς τα ένζυμα UGT1A4*2 και UGT1A4*3 συσχετίστηκαν με μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού της λαμοτριγίνης *in vitro* [75].

Ο ρόλος των πολυμορφισμών του γονιδίου *UGT1A6*, ιδιαίτερα ως προς τον μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος, είναι περισσότερο μελετημένος στη βιβλιογραφία. Μια μελέτη σε ασθενείς υπό βαλπροϊκό οξύ διαπίστωσε πως η παρουσία του πολυμορφισμού A552C, και συγκεκριμένα οι ομόζυγοι φορείς A/A, είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα βαλπροϊκού οξέος συγκριτικά με τους ετερόζυγους φορείς ή το σύνολο ετερόζυγων και C/C ομόζυγων ασθενών [76]. Τα ευρήματα αυτά επαληθεύονται και σε άλλη μελέτη, όπου η παρουσία των τριών πολυμορφισμών T19G, A541G και A552C σε ετερόζυγη ή ομόζυγη μορφή συνδεόταν με αυξημένες δόσεις βαλπροϊκού οξέος [77]. Παρομοίως, σε μια έρευνα ασθενών σε μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ παρατηρήθηκε πως οι φορείς των τριών παραπάνω πολυμορφισμών απαιτούσαν υψηλότερες δόσεις βαλπροϊκού οξέος συγκριτικά με τους ασθενείς σε απλή ετεροζυγωτία ή με μη πολυμορφικό γονότυπο [59]. Ωστόσο, σε άλλη μελέτη δεν επαληθεύτηκε η σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού A541G [78] ή των άλλων πολυμορφισμών του γονιδίου *UGT1A6* [73] και των επιπέδων του βαλπροϊκού στο πλάσμα. Δεν παρατηρήθηκε επίσης επίπτωση των πολυμορφισμών αυτών ούτε στην γλυκουρονίδωση της 4'-HPPH, μεταβολίτη της φαινυτοίνης [72]. Παρόλα αυτά, ο ρόλος των πολυμορφισμών αυτών φαίνεται να είναι σημαντικός, καθώς οι πολυμορφισμοί αυτοί ενδέχεται να κωδικοποιούν για ταχείς μεταβολίτες, όπως φαίνεται από την επίπτωση των πολυμορφισμών αυτών στον μεταβολισμό και άλλων ουσιών *in vivo* ή *in vitro* [79].

Εξ ίσου σημαντικό ένζυμο για τον μεταβολισμό ξενοβιοτικών παραγόντων είναι το ένζυμο UGT2B7. Σημαντικότερος πολυμορφισμός του ενζύμου είναι ο C802T. Σε σχέση με το βαλπροϊκό οξύ, διάφοροι ερευνητές απέτυχαν να συσχετίσουν την παρουσία του πολυμορφισμού με διαφορές στον μεταβολισμό του φαρμάκου [73, 77, 80]. Η παρουσία του πολυμορφισμού C-161T φαίνεται ότι σχετίζεται με τον μεταβολισμό της λαμοτριγίνης σύμφωνα με δύο μελέτες. Στη μία [81], η παρουσία του πολυμορφισμού σχετίζεται με τον λόγο συγκέντρωσης προς δόση οδηγώντας σε υψηλότερο λόγο σε ασθενείς TT ομόζυγους, ενώ τα δεδομένα αυτά φαίνεται να επαληθεύονται και σε άλλο πληθυσμό, όπου η ταχύτητα κάθαρσης της λαμοτριγίνης διαπιστώθηκε κατά 18% μειωμένη σε ασθενείς με γονότυπο TT ή CT [82]. Παρομοίως, μια άλλη μελέτη επιβεβαίωσε το ρόλο του πολυμορφισμού C-161T, σε συνδυασμό με τον T802C στον μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος, αναδεικνύοντας

χαμηλότερη ενζυμική δραστηριότητα στους φορείς των πολυμορφισμών αυτών [77]. Σε άλλη μελέτη [11], η παρουσία των πολυμορφισμών A-842G, C-161T και C802T δεν συσχετίστηκε με αλλαγές στην ταχύτητα μεταβολισμού της καρβαμαζεπίνης. Επιπλέον, οι πολυμορφισμοί C-161T και A372G απέτυχαν να συσχετισθούν με ανάπτυξη φαρμακοανθεκτικότητας [52].

Ο ρόλος των πολυμορφισμών στα υπόλοιπα ένζυμα των UGT1 και UGT2 οικογενειών είναι λιγότερο μελετημένος και κατανοητός. Η παρουσία πολυμορφισμών στο γονίδιο *UGT1A9* δεν συνδέθηκε ισχυρά με τον μεταβολισμό του 4'-HPPH [72] ή του βαλπροϊκού οξέος [77]. Τέλος, μια ομάδα ερευνητών ανέφερε χαμηλότερες ταχύτητες μεταβολισμού της λοραζεπάμης στην ομάδα εθελοντών με ομοζυγωτία στο αλληλίο *UGT2B15*2* συγκριτικά με την ομάδα ομόζυγων εθελοντών για το αλληλίο *1 [83].

Γ. Λοιπά Ένζυμα

Από τα υπόλοιπα ένζυμα που εμπλέκονται στις αντιδράσεις μεταβολισμού Φάσης I και II, μόνο για την μικροσωμιακή εποξειδική υδρολάση 1 (mEH1) υπάρχουν μελέτες που να συσχετίζουν πολυμορφισμούς του γονιδίου της (EPHX1) με τον μεταβολισμό αντιεπιληπτικών ουσιών. Το ένζυμο αυτό εμπλέκεται ιδιαίτερα στον μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης. Οι δύο συχνότεροι πολυμορφισμοί του γονιδίου είναι ο T337C και ο A416G. Αν και κάποιοι ερευνητές [84, 85] προσδιόρισαν το αλληλίο 337C ως βραδύ μεταβολίτη και το αλληλίο 416G ως ταχύ μεταβολίτη σε *in vitro* μελέτες, μια *in vivo* μελέτη [86] κατέληξε σε αντίστροφα συμπεράσματα σχετικά με τον μεταβολισμό της καρβαμαζεπίνης. Μια άλλη μελέτη [87] συσχέτισε την παρουσία των δύο αυτών πολυμορφισμών με αυξημένη ημερήσια δόση συντήρησης. Μια μεγαλύτερη μελέτη [11] σε 234 ασθενείς που λάμβαναν καρβαμαζεπίνη σε μονοθεραπεία παρατήρησε συσχέτιση μόνο του T337C πολυμορφισμού με την απαιτούμενη δόση, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση του A416G πολυμορφισμού στην αναγκαία δοσολογία καρβαμαζεπίνης. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη [88] σε ασθενείς με επιληψία υπό αγωγή με καρβαμαζεπίνη κατέδειξε πως η παρουσία του πολυμορφισμού 337T σε ομόζυγη μορφή σχετιζόταν με χαμηλότερη ενζυμική δραστηριότητα.

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Πολλά από τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν υφίστανται εκτενή μεταβολισμό στο ήπαρ, αλλά απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Πρωτεΐνες μεταφορείς που συμβάλλουν στην ενεργή απέκκριση ή επαναρρόφηση ουσιών μπορεί να επηρεάσουν την διαθεσιμότητα και την αποτελεσματικότητα των νεότερων αντιεπιληπτικών ουσιών. Σε μία μόνο μελέτη [89], οι ερευνητές παρατήρησαν πως η παρουσία

φαινουλαθανίνης αντί λευκίνης στη θέση 503 του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCTN1), οδηγεί σε ελλειμματική δραστηριότητα μεταφοράς της γκαμπαπεντίνης σε κύτταρα HEK-293. Οι ίδιοι μελετητές, *in vivo*, προσδιόρισαν πως σε άτομα ομόζυγα για φαινουλαθανίνη, η νεφρική κάθαρση της γκαμπαπεντίνης προσέγγιζε το ρυθμό πειραματικής διήθησης, ενώ σε άτομα ομόζυγα για λευκίνη, υπήρχε επιπλέον ενεργητική απέκκριση γκαμπαπεντίνης. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει πως ο OCTN1 συμβάλλει στην ενεργητική απέκκριση της γκαμπαπεντίνης, ενώ η παρουσία του πολυμορφισμού αυτού καθιστά τον μεταφορέα πρακτικά ανενεργό. Αν και δεν υπάρχουν περισσότερα στοιχεία στη βιβλιογραφία που να επιβεβαιώνουν ή να απορρίπτουν το εύρημα αυτό, παρόμοια ευρήματα μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικά για τα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ-ΣΤΟΧΟΙ

A. Διάυλοι Νατρίου

Ο καλύτερα μελετημένος πολυμορφισμός του γονιδίου *SCN1A* είναι ο rs3812718, που οδηγεί σε αντικατάσταση μιας βάσης γουανοσίνης (G) από μια αδενοσίνη (A). Σε μια από τις πρώτες μελέτες που προσδιόρισαν το ρόλο του πολυμορφισμού αυτού στον έλεγχο των κρίσεων και στην αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών ουσιών, οι ερευνητές παρατήρησαν πως η μέγιστη δόση τόσο της φαινυτοΐνης όσο και της καρβαμαζεπίνης σχετιζόταν με την παρουσία του πολυμορφισμού rs3812718 και συγκεκριμένα η αύξηση των αλληλίων G σχετιζόταν με μικρότερες μέγιστες δόσεις των δύο αυτών αντιεπιληπτικών φαρμάκων [48]. Σε μια ανάλογη μελέτη [90] ασθενών που λάμβαναν φαινυτοΐνη, ο αριθμός των G αλληλίων σχετιζόταν με χαμηλότερη μέση συγκέντρωση φαινυτοΐνης στο πλάσμα. Μια άλλη μελέτη [91] προσδιόρισε το ρόλο του παραπάνω πολυμορφισμού στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας. Οι ερευνητές παρατήρησαν πως ο γονότυπος AA ήταν συχνότερος στην φαρμακοανθεκτική ομάδα και ο γονότυπος αυτός σχετιζόταν με αύξηση του κινδύνου για ανθεκτικότητα στην καρβαμαζεπίνη κατά 2,7 φορές. Επιπλέον, οι Krikova et al. [92] προσδιόρισαν τον γονότυπο σε 50 ασθενείς που λάμβαναν λαμοτριγίνη και παρατήρησαν πως ο αριθμός των αλληλίων A σχετιζόταν με αύξηση της μέσης δόσης λαμοτριγίνης και της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος. Επίσης, οι ερευνητές παρατήρησαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα του αλληλίου A στην ομάδα των ασθενών με επιληψία συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Οι Hung et al [11], μελετώντας ασθενείς με επιληψία υπό μονοθεραπεία με καρβαμαζεπίνη, επαληθεύσαν την παρατήρηση, πως οι φορείς του πολυμορφισμού rs3812718 απαιτούσαν υψηλότερες δόσεις καρβαμαζεπίνης. Τα ευρήματα αυτά επαληθεύτηκαν και από άλλους μελετητές [93], οι οποίοι προσδιόρισαν

διάφορους πολυμορφισμούς του γονιδίου *SCN1A* σε ασθενείς με εστιακή επιληψία πρόσφατης έναρξης που είχαν τεθεί σε μονοθεραπεία με καρβαμαζεπίνη. Η παρουσία του αλληλίου A του πολυμορφισμού rs3812718 σχετίστηκε επίσης με πρώιμη διακοπή της θεραπείας με καρβαμαζεπίνη. Στους ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη για 12 μήνες, η παρουσία του γονότυπου AA σχετιζόταν με σημαντικά υψηλότερη δόση συντήρησης και επίπεδα ορού καρβαμαζεπίνης, συγκριτικά με τον γονότυπο GG.

Άλλοι ερευνητές [94] απέτυχαν να επαληθεύσουν τα παραπάνω ευρήματα. Συγκεκριμένα, σε 369 ασθενείς με επιληψία εστιακής έναρξης δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της μέσης δόσης καρβαμαζεπίνης και των συχνοτήτων των γονοτύπων. Σε μια άλλη μελέτη [95] η προσπάθεια συσχέτισης διαφόρων γονοτύπων (μεταξύ αυτών και του rs3812718) με εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας δεν ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο για τον πολυμορφισμό αυτό, όπως και για το σύνολο σχεδόν των υπολοίπων μελετηθέντων πολυμορφισμών των γονιδίων *SCN1A*, *SCN2A* και *SCN3A*. Στα ίδια πλαίσια, άλλοι ερευνητές [52] μελετώντας τον ρόλο διαφόρων πολυμορφισμών (μεταξύ αυτών και των rs2298771 και rs3812718 του γονιδίου *SCN1A*) δεν κατάφεραν να αναδείξουν σημαντική σχέση μεταξύ των παραπάνω πολυμορφισμών και του φαινομένου της φαρμακοανθεκτικότητας.

Πρόσφατα, μια μελέτη [96] σε ασθενείς, εκ των οποίων οι περισσότεροι λάμβαναν καρβαμαζεπίνη και οξικαρβαμαζεπίνη, δεν σημείωσε διαφορές στην κατανομή του πολυμορφισμού μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Διαφορές δεν παρατηρήθηκαν ούτε όταν η φαρμακοανθεκτική ομάδα περιορίστηκε στα άτομα που λάμβαναν μόνο καρβαμαζεπίνη και οξικαρβαμαζεπίνη. Οι ερευνητές δεν παρατήρησαν επίσης σχέση και μεταξύ του γονότυπου και της δόσης της καρβαμαζεπίνης ή της οξικαρβαμαζεπίνης. Σχετικά με την επίπτωση του πολυμορφισμού rs3812718 σε άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, μια μελέτη [50] κατέδειξε σχέση μεταξύ αυτού και του λόγου συγκέντρωσης προς δόση φαινυτοΐνης. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές [97] μελετώντας ασθενείς υπό μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ δεν ανέδειξαν σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού αυτού και της απάντησης στη θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ.

Αναφορικά με τα γονίδια *SCN2A* και *SCN3A*, μια μελέτη [95] εντόπισε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs2304016 του γονιδίου *SCN2A* και της εμφάνισης φαρμακοανθεκτικότητας. Ο γονότυπος AA βρέθηκε να σχετίζεται με φαρμακοανθεκτικότητα. Άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού rs17183814 του γονιδίου *SCN2A* και της εμφάνισης φαρμακοανθεκτικότητας [98]. Ωστόσο τα ευρήματα αυτά αμφισβητούνται [99].

B. Υποδοχείς GABA

Λίγες έρευνες υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχε-

τικά με τον ρόλο διαφόρων πολυμορφισμών στην ανάπτυξη φαρμακοανθεκτικότητας. Μια μελέτη [100] κατέδειξε πως ο πολυμορφισμός rs2279020 του γονιδίου της υπομονάδας GABRA1 σχετίζεται με εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας σε ασθενείς ομόζυγους στον πολυμορφισμό αυτό. Άλλοι ερευνητές μελέτησαν τους πολυμορφισμούς rs3219151, rs2229944 και rs9362632. Αν και βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών αυτών και προδιάθεσης σε εμφάνιση επιληψίας, δεν αποδείχθηκε ο ρόλος τους στην εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας [101].

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τα έως σήμερα υπάρχοντα δεδομένα συνθέτουν μια περίπλοκη εικόνα, με αντικρουόμενα στοιχεία και ευρήματα. Το πλήθος των ευρημάτων αυτών παρουσιάζεται συνοπτικά για τους σημαντικότερους πολυμορφισμούς στον Πίνακα 1. Ο ρόλος διαφόρων πολυμορφισμών στη εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας ή

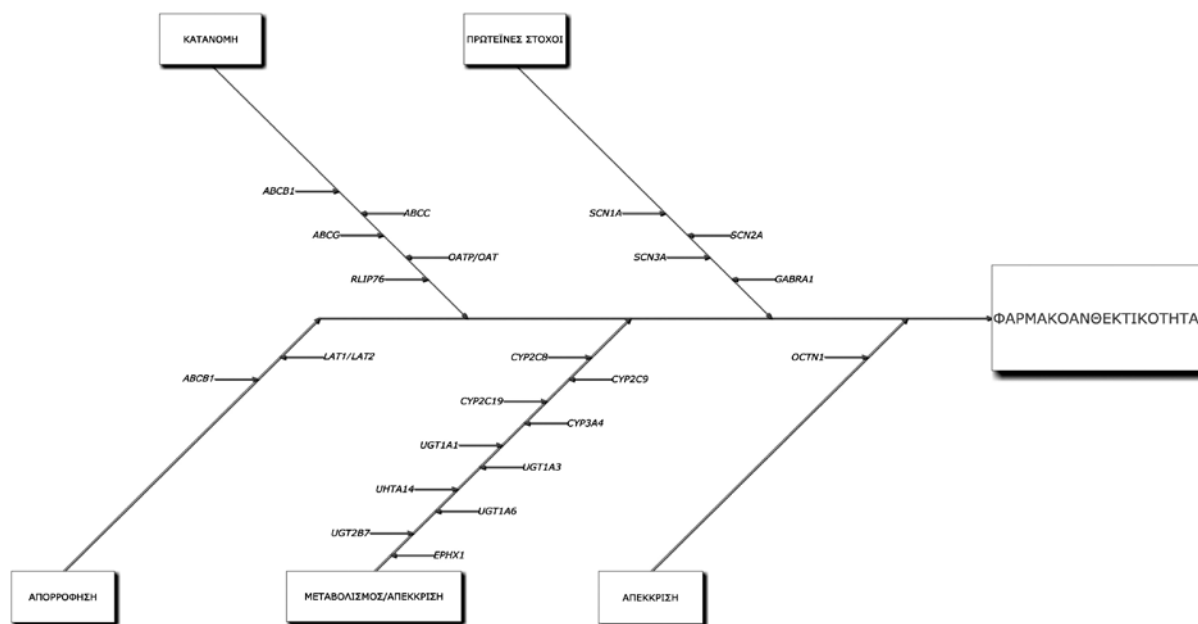
η απόρριψη αυτού μπορεί να σχετίζεται με διάφορους συγχυτικούς παράγοντες που κάνουν δύσκολη την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Οι εθνοτικές διαφορές, οι διαφορετικές μορφές επιληψίας, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται, ακόμα και ο ορισμός της φαρμακοανθεκτικότητας ενδέχεται να τροποποιούν τα ευρήματα των διαφόρων ερευνητικών ομάδων. Ο υπερκερασμός των τεχνικών αυτών δυσκολιών πρέπει να συνδυαστεί με την αντίληψη πως η φαρμακοανθεκτικότητα είναι ένα μάλλον σύνθετο πολυγονιδιακό φαινόμενο (Εικ. 1) και η εμφάνισή της πρέπει να αποδοθεί σε συνδυασμούς πολυμορφισμών σε πολλά γονίδια στα διάφορα στάδια της πορείας των φαρμάκων. Στα πλαίσια αυτά μεγαλύτερες μελέτες που θα περιλαμβάνουν καλύτερα κατηγοριοποιημένους ασθενείς και θα μελετούν πολυμορφισμούς σε συνδυασμούς γονιδίων, καθώς και μεγάλες μετα-αναλύσεις των ευρημάτων αυτών ενδέχεται να ρίξουν περισσότερο φως και να αποσαφηνίσουν την θολή σημερινή εικόνα.

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση σημαντικότερων γονιδίων και πολυμορφισμών σχετιζόμενων με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας

Όνομα γονιδίου - πρωτεΐνης	Φυσιολογική λειτουργία	SNP ID	Αντικατάσταση		Πιθανή επίδραση πολυμορφισμού	Βιβλιογραφικές Αναφορές	
			Νουκλεοτιδίου	Αμινοξέος		ΜΕ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΧΩΡΙΣ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
ABCB1 - ΓΛΥΚΟ-ΠΡΩΤΕΪΝΗ Ρ	ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΜΕΤΑΦΟΡΕΑΣ ΟΥΣΙΩΝ ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ - ΣΥΜΜΕΤΕΧΕΙ ΣΤΗΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	rs1045642	C σε T	Ισοθλεκίνη σε Ισοθλεκίνη	i) Εντερική απορρόφηση ii) Διακίνηση μέσω αιματοεγκεφαλικού φραγμού	i) [7], [8], [9] ii) [13], [9], [10], [14-17], [26]	i) [10], [11] ii) [18-25], [27], [30]
		rs1128503	C σε T	Γλυκίνη σε Γλυκίνη	i) Εντερική απορρόφηση ii) Διακίνηση μέσω αιματοεγκεφαλικού φραγμού	ii) [9], [10], [14-17]	i) [10], [11] ii) [18-25], [30]
		rs2032582	G σε T/A	Αλανίνη σε Σερίνη/Θρεονίνη	i) Εντερική απορρόφηση ii) Διακίνηση μέσω αιματοεγκεφαλικού φραγμού	ii) [9], [10], [14-17]	i) [10], [11] ii) [18-25], [30]
		rs3213619	T σε C			Έκφραση γονιδίου	-
ABCC2 - MULTIDRUG RESISTANCE PROTEIN 2	ΣΥΜΜΕΤΕΧΕΙ ΣΤΗΝ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	rs717620	C σε T	-	Έκφραση γονιδίου	[27], [39]	[35], [37], [38]
		rs2273697	G σε A	Βαλίνη σε Ισοθλεκίνη	Διακίνηση μέσω αιματοεγκεφαλικού φραγμού	[40]	[35], [36], [37], [38]
		rs3740066	C σε T	Ισοθλεκίνη σε Ισοθλεκίνη	Διακίνηση μέσω αιματοεγκεφαλικού φραγμού	[27]	[35], [37], [38]
CYP2C9	ΗΠΑΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΦΑΣΗ I ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ	rs1799853	C σε T	Αργινίνη σε Κυστεΐνη	Μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού	[44-47]	[49], [52]
		rs1057910	A σε C	Ισοθλεκίνη σε Λευκίνη	Μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού	[39], [44-48], [50], [51], [53-58]	[49], [52], [59]

CYP2C19	ΗΠΑΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΦΑΣΗ I ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ	rs4244285	G σε A	Προθίνη σε Προθίνη	Μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού	[47], [61], [63], [64]	[39], [49], [52], [57], [65]
		rs4986893	G σε A	Τρυπτοφάνη σε Κωδικόνιο λήξης	Μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού	[47], [50], [61], [63], [64]	[39], [49], [52], [57], [65]
UGT1A6	ΗΠΑΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΦΑΣΗ II ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ	rs6759892	T σε G	Σερίνη σε Αλανίνη	Αυξημένη ταχύτητα μεταβολισμού	[59], [77], [79]	[72], [73]
		rs2070959	A σε G	Θρεονίνη σε Αλανίνη	Αυξημένη ταχύτητα μεταβολισμού	[59], [77], [79]	[72], [73], [78]
		rs1105879	A σε C	Αργινίνη σε Σερίνη	Αυξημένη ταχύτητα μεταβολισμού	[59], [76], [77], [79]	[72], [73]
UGT2B7	ΗΠΑΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΦΑΣΗ II ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ	rs7439366	C σε T	Ιστιδίνη σε Τυροσίνη	Μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού	[77]	[11], [73], [77], [80]
		rs7668258	C σε T	-	Μειωμένη έκφραση γονιδίου	[77], [81], [82]	[11], [52]
ERHX1 - mEH1	ΑΛΛΕΣ ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ - ΜΙΚΡΟΣΩΜΑΤΑ	rs1051740	C σε T	Τυροσίνη σε Ιστιδίνη	Αλληλαγές στην ταχύτητα μεταβολισμού (αντικρουόμενες παρατηρήσεις)	[11], [84], [85], [87], [88]	[86]
		rs2234922	A σε G	Ιστιδίνη σε Αργινίνη	Αλληλαγές στην ταχύτητα μεταβολισμού (αντικρουόμενες παρατηρήσεις)	[84], [85], [87]	[11], [86]
SCN1A	ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ ΤΑΣΕΟΕΞΑΡΤΩΜΕ- ΝΟΥ ΔΙΑΥΛΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ - ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΣΤΟΧΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	rs3812718	G σε A	-	Αυξημένη ευαισθησία στη δράση των φαρμάκων (;)	[11], [48], [50], [90-93]	[52], [94-97], [99]
SCN2A	ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ ΤΑΣΕΟΕΞΑΡΤΩΜΕ- ΝΟΥ ΔΙΑΥΛΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥ - ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΣΤΟΧΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	rs2304016	A σε G	-	Αλληλαγές στην ευαισθησία του υποδοχέα στη δράση των φαρμάκων (;)	[95]	[99]
		rs17183814	G σε A	Αργινίνη σε Λυσίνη	Αλληλαγές στην ευαισθησία του υποδοχέα στη δράση των φαρμάκων (;)	[98]	[99]
GABRA1	ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ ΥΠΟΔΟΧΕΑ GABA - ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΣΤΟΧΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	rs2279020	A σε G	-	Εμφάνιση φαρμακοανθεκτι- κότητας - Ασαφής μηχανισμός	[100]	

Εικόνα 1. Πολυγονιδιακό μοντέλο φαρμακοανθεκτικότητας στην επιληψία



Acknowledgement

Η πράξη συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης-ΕΤΠΑ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ – ΣΤΕΡΕΑΣ ΕΛΛΑΔΑΣ –ΗΠΕΙΡΟΥ 2007-2013» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ 2007-2013).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stewart, B.H., et al., *A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma.* Pharm Res, 1993. 10(2): p. 276-81.
2. Dickens, D., et al., *Lamotrigine is a substrate for OCT1 in brain endothelial cells.* Biochem Pharmacol, 2012. 83(6): p. 805-14.
3. Lage, H., *ABC-transporters: implications on drug resistance from microorganisms to human cancers.* Int J Antimicrob Agents, 2003. 22(3): p. 188-99.
4. Awasthi, S., et al., *RLIP76, a non-ABC transporter, and drug resistance in epilepsy.* BMC Neurosci, 2005. 6: p. 61.
5. Rossier, G., et al., *LAT2, a new basolateral 4F2hc/CD98-associated amino acid transporter of kidney and intestine.* J Biol Chem, 1999. 274(49): p. 34948-54.
6. Kuhne, A., et al., *Genetic polymorphisms in the amino acid transporters LAT1 and LAT2 in relation to the pharmacokinetics and side effects of melphalan.* Pharmacogenet Genomics, 2007. 17(7): p. 505-17.
7. Kerb, R., et al., *The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels.* Pharmacogenomics J, 2001. 1(3): p. 204-10.
8. Simon, C., et al., *Intestinal expression of cytochrome P450 enzymes and ABC transporters and carbamazepine and phenytoin disposition.* Acta Neurol Scand, 2007. 115(4): p. 232-42.
9. Ebid, A.H., M.M. Ahmed, and S.A. Mohammed, *Therapeutic drug monitoring and clinical outcomes in epileptic Egyptian patients: a gene polymorphism perspective study.* Ther Drug Monit, 2007. 29(3): p. 305-12.
10. Seo, T., et al., *ABCB1 polymorphisms influence the response to antiepileptic drugs in Japanese epilepsy patients.* Pharmacogenomics, 2006. 7(4): p. 551-61.
11. Hung, C.C., et al., *Association of polymorphisms in EPHX1, UGT2B7, ABCB1, ABCC2, SCN1A and SCN2A genes with carbamazepine therapy optimization.* Pharmacogenomics, 2012. 13(2): p. 159-69.
12. Lazarowski, A., et al., *ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy.* Epilepsia, 2007. 48 Suppl 5: p. 140-9.
13. Siddiqui, A., et al., *Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1.* N Engl J Med, 2003. 348(15): p. 1442-8.
14. Zimprich, F., et al., *Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy.* Neurology, 2004. 63(6): p. 1087-9.
15. Hung, C.C., et al., *Complex haplotypic effects of*

- the ABCB1 gene on epilepsy treatment response. *Pharmacogenomics*, 2005. 6(4): p. 411-7.
16. Kwan, P., et al., *Association between ABCB1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in Han Chinese*. *Epilepsy Behav*, 2007. 11(1): p. 112-7.
 17. Hung, C.C., et al., *Association of polymorphisms in NR1I2 and ABCB1 genes with epilepsy treatment responses*. *Pharmacogenomics*, 2007. 8(9): p. 1151-8.
 18. Tan, N.C., et al., *Failure to confirm association of a polymorphism in ABCB1 with multidrug-resistant epilepsy*. *Neurology*, 2004. 63(6): p. 1090-2.
 19. Sills, G.J., et al., *Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment*. *Epilepsia*, 2005. 46(5): p. 643-7.
 20. Kim, D.W., et al., *Lack of association between C3435T nucleotide MDR1 genetic polymorphism and multidrug-resistant epilepsy*. *Seizure*, 2006. 15(5): p. 344-7.
 21. Kim, Y.O., et al., *Single nucleotide polymorphisms in the multidrug resistance 1 gene in Korean epileptics*. *Seizure*, 2006. 15(1): p. 67-72.
 22. Leschziner, G., et al., *Clinical factors and ABCB1 polymorphisms in prediction of antiepileptic drug response: a prospective cohort study*. *Lancet Neurol*, 2006. 5(8): p. 668-76.
 23. Ozgon, G.O., et al., *Association of MDR1 (C3435T) polymorphism and resistance to carbamazepine in epileptic patients from Turkey*. *Eur Neurol*, 2008. 59(1-2): p. 67-70.
 24. Shahwan, A., et al., *The controversial association of ABCB1 polymorphisms in refractory epilepsy: an analysis of multiple SNPs in an Irish population*. *Epilepsy Res*, 2007. 73(2): p. 192-8.
 25. Szoeki, C., et al., *Multidrug-resistant genotype (ABCB1) and seizure recurrence in newly treated epilepsy: data from international pharmacogenetic cohorts*. *Epilepsia*, 2009. 50(7): p. 1689-96.
 26. Basic, S., et al., *The influence of C3435T polymorphism of ABCB1 gene on penetration of phenobarbital across the blood-brain barrier in patients with generalized epilepsy*. *Seizure*, 2008. 17(6): p. 524-30.
 27. Qu, J., et al., *ABCC2 polymorphisms and haplotype are associated with drug resistance in Chinese epileptic patients*. *CNS Neurosci Ther*, 2012. 18(8): p. 647-51.
 28. Grover, S., et al., *Genetic association analysis of transporters identifies ABCC2 loci for seizure control in women with epilepsy on first-line antiepileptic drugs*. *Pharmacogenet Genomics*, 2012. 22(6): p. 447-65.
 29. Haerian, B.S., et al., *Association of ABCB1 gene polymorphisms and their haplotypes with response to antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis*. *Pharmacogenomics*, 2011. 12(5): p. 713-25.
 30. Haerian, B.S., et al., *Lack of association of ABCB1 haplotypes on five loci with response to treatment in epilepsy*. *Seizure*, 2011. 20(7): p. 546-53.
 31. Haerian, B.S., et al., *Lack of association of ABCB1 and PXR polymorphisms with response to treatment in epilepsy*. *Seizure*, 2011. 20(5): p. 387-94.
 32. Takano, A., et al., *Evaluation of in vivo P-glycoprotein function at the blood-brain barrier among MDR1 gene polymorphisms by using 11C-verapamil*. *J Nucl Med*, 2006. 47(9): p. 1427-33.
 33. Vogelgesang, S., et al., *Deposition of Alzheimer's beta-amyloid is inversely correlated with P-glycoprotein expression in the brains of elderly non-demented humans*. *Pharmacogenetics*, 2002. 12(7): p. 535-41.
 34. Vogelgesang, S., et al., *Expression of multidrug transporters in dysembryoplastic neuroepithelial tumors causing intractable epilepsy*. *Clin Neuropathol*, 2004. 23(5): p. 223-31.
 35. Seo, T., et al., *ABCC2 haplotype is not associated with drug-resistant epilepsy*. *J Pharm Pharmacol*, 2008. 60(5): p. 631-5.
 36. Kim, D.W., et al., *Lack of association between ABCB1, ABCG2, and ABCC2 genetic polymorphisms and multidrug resistance in partial epilepsy*. *Epilepsy Res*, 2009. 84(1): p. 86-90.
 37. Hilger, E., et al., *Lack of association between ABCC2 gene variants and treatment response in epilepsy*. *Pharmacogenomics*, 2012. 13(2): p. 185-90.
 38. Kwan, P., et al., *Gene-wide tagging study of the association between ABCC2, ABCC5 and ABCG2 genetic polymorphisms and multidrug resistance in epilepsy*. *Pharmacogenomics*, 2011. 12(3): p. 319-25.
 39. Ufer, M., et al., *Non-response to antiepileptic pharmacotherapy is associated with the ABCC2 -24C>T polymorphism in young and adult patients with epilepsy*. *Pharmacogenet Genomics*, 2009. 19(5): p. 353-62.
 40. Ufer, M., et al., *Impact of ABCC2 genotype on antiepileptic drug response in Caucasian patients with childhood epilepsy*. *Pharmacogenet Genomics*, 2011. 21(10): p. 624-30.
 41. Awasthi, Y.C., et al., *The non-ABC drug transporter RLIP76 (RALBP-1) plays a major role in the mechanisms of drug resistance*. *Curr Drug Metab*, 2007. 8(4): p. 315-23.
 42. Soranzo, N., et al., *Lack of support for a role for RLIP76 (RALBP1) in response to treatment or predisposition to epilepsy*. *Epilepsia*, 2007. 48(4): p. 674-83.

43. Leschziner, G.D., et al., *The association between polymorphisms in RLIP76 and drug response in epilepsy*. Pharmacogenomics, 2007. 8(12): p. 1715-22.
44. Mamiya, K., et al., *The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics*. Epilepsia, 1998. 39(12): p. 1317-23.
45. Aynacioglu, A.S., et al., *Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin*. Br J Clin Pharmacol, 1999. 48(3): p. 409-15.
46. van der Weide, J., et al., *The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement*. Pharmacogenetics, 2001. 11(4): p. 287-91.
47. Hung, C.C., et al., *Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/CYP2C19 polymorphisms*. Ther Drug Monit, 2004. 26(5): p. 534-40.
48. Tate, S.K., et al., *Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. 102(15): p. 5507-12.
49. Taguchi, M., et al., *Evaluation of phenytoin dosage regimens based on genotyping of CYP2C subfamily in routinely treated Japanese patients*. Drug Metab Pharmacokinet, 2005. 20(2): p. 107-12.
50. Hung, C.C., et al., *Effects of polymorphisms in six candidate genes on phenytoin maintenance therapy in Han Chinese patients*. Pharmacogenomics, 2012. 13(12): p. 1339-49.
51. Kumari, R., et al., *Pharmacogenomic association study on the role of drug metabolizing, drug transporters and drug target gene polymorphisms in drug-resistant epilepsy in a north Indian population*. Indian J Hum Genet, 2011. 17 Suppl 1: p. S32-40.
52. Sanchez, M.B., et al., *Genetic factors associated with drug-resistance of epilepsy: relevance of stratification by patient age and aetiology of epilepsy*. Seizure, 2010. 19(2): p. 93-101.
53. Ramasamy, K., et al., *Severe phenytoin toxicity in a CYP2C9*3*3 homozygous mutant from India*. Neurol India, 2007. 55(4): p. 408-9.
54. Kesavan, R., S.K. Narayan, and C. Adithan, *Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on phenytoin-induced neurological toxicity in Indian epileptic patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2010. 66(7): p. 689-96.
55. Thakkar, A.N., et al., *Association of CYP2C9 polymorphisms with phenytoin toxicity in Indian patients*. Neurol India, 2012. 60(6): p. 577-80.
56. Depondt, C., et al., *A candidate gene study of antiepileptic drug tolerability and efficacy identifies an association of CYP2C9 variants with phenytoin toxicity*. Eur J Neurol, 2011. 18(9): p. 1159-64.
57. Goto, S., et al., *Population estimation of the effects of cytochrome P450 2C9 and 2C19 polymorphisms on phenobarbital clearance in Japanese*. Ther Drug Monit, 2007. 29(1): p. 118-21.
58. Tan, L., et al., *The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients*. Clin Neurol Neurosurg, 2010. 112(4): p. 320-3.
59. Guo, Y., et al., *Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy*. Drug Metab Pharmacokinet, 2012. 27(5): p. 536-42.
60. Hall, S.D., et al., *Characterization and inhibition of mephenytoin 4-hydroxylase activity in human liver microsomes*. J Pharmacol Exp Ther, 1987. 240(1): p. 216-22.
61. Mamiya, K., et al., *CYP2C19 polymorphism effect on phenobarbitone*. Pharmacokinetics in Japanese patients with epilepsy: analysis by population pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol, 2000. 55(11-12): p. 821-5.
62. Andersson, T., et al., *Diazepam metabolism by human liver microsomes is mediated by both S-mephenytoin hydroxylase and CYP3A isoforms*. Br J Clin Pharmacol, 1994. 38(2): p. 131-7.
63. Jiang, D., et al., *Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genotypes on pharmacokinetic variability of valproic acid in Chinese epileptic patients: nonlinear mixed-effect modeling*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. 65(12): p. 1187-93.
64. Okada, Y., et al., *Population estimation regarding the effects of cytochrome P450 2C19 and 3A5 polymorphisms on zonisamide clearance*. Ther Drug Monit, 2008. 30(4): p. 540-3.
65. Lakhan, R., et al., *Possible role of CYP2C9 & CYP2C19 single nucleotide polymorphisms in drug refractory epilepsy*. Indian J Med Res, 2011. 134: p. 295-301.
66. Miyazaki, M., et al., *Defective activity of recombinant cytochromes P450 3A4.2 and 3A4.16 in oxidation of midazolam, nifedipine, and testosterone*. Drug Metab Dispos, 2008. 36(11): p. 2287-91.
67. Maekawa, K., et al., *Functional characterization of CYP3A4.16: catalytic activities toward midazolam and carbamazepine*. Xenobiotica, 2009. 39(2): p. 140-7.
68. Maekawa, K., et al., *CYP3A4*16 and CYP3A4*18 alleles found in East Asians exhibit differential catalytic activities for seven CYP3A4 substrate drugs*. Drug Metab Dispos, 2010. 38(12): p. 2100-4.

69. Park, P.W., et al., *Effect of CYP3A5*3 genotype on serum carbamazepine concentrations at steady-state in Korean epileptic patients*. J Clin Pharm Ther, 2009. 34(5): p. 569-74.
70. Floyd, M.D., et al., *Genotype-phenotype associations for common CYP3A4 and CYP3A5 variants in the basal and induced metabolism of midazolam in European- and African-American men and women*. Pharmacogenetics, 2003. 13(10): p. 595-606.
71. He, P., et al., *Genotype-phenotype associations of cytochrome P450 3A4 and 3A5 polymorphism with midazolam clearance in vivo*. Clin Pharmacol Ther, 2005. 77(5): p. 373-87.
72. Yamanaka, H., et al., *Urinary excretion of phenytoin metabolites, 5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin and its O-glucuronide in humans and analysis of genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases*. Drug Metab Pharmacokinet, 2005. 20(2): p. 135-43.
73. Chu, X.M., et al., *Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2012. 68(10): p. 1395-401.
74. Gulcebi, M.I., et al., *The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy*. Epilepsy Res, 2011. 95(1-2): p. 1-8.
75. Zhou, J., U.A. Argikar, and R.P. Remmel, *Functional analysis of UGT1A4(P24T) and UGT1A4(L48V) variant enzymes*. Pharmacogenomics, 2011. 12(12): p. 1671-9.
76. Sun, Y.P., et al., *[Effect of UGT1A6 genetic polymorphisms on the metabolism of sodium valproate]*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2007. 87(29): p. 2033-5.
77. Hung, C.C., et al., *Association of genetic variants in six candidate genes with valproic acid therapy optimization*. Pharmacogenomics, 2011. 12(8): p. 1107-17.
78. Wang, Y., et al., *[Effect of UGT1A6 A541G genetic polymorphism on the metabolism of valproic acid in Han epileptic children from Henan]*. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2010. 12(6): p. 429-32.
79. Chatzistefanidis, D., et al., *Functional impact and prevalence of polymorphisms involved in the hepatic glucuronidation of valproic acid*. Pharmacogenomics, 2012. 13(9): p. 1055-71.
80. Guo, Y., et al., *Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy*. Drug Metab Pharmacokinet, 2012.
81. Blanca Sanchez, M., et al., *UGT2B7_-161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study*. Ther Drug Monit, 2010. 32(2): p. 177-84.
82. Singkham, N., et al., *Influence of the UGT2B7_-161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2012.
83. Chung, J.Y., et al., *Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers*. Clin Pharmacol Ther, 2005. 77(6): p. 486-94.
84. Hassett, C., et al., *Human microsomal epoxide hydrolase: genetic polymorphism and functional expression in vitro of amino acid variants*. Hum Mol Genet, 1994. 3(3): p. 421-8.
85. Maekawa, K., et al., *Non-synonymous single nucleotide alterations in the microsomal epoxide hydrolase gene and their functional effects*. Xenobiotica, 2003. 33(3): p. 277-87.
86. Nakajima, Y., et al., *Haplotype structures of EPHX1 and their effects on the metabolism of carbamazepine-10,11-epoxide in Japanese epileptic patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2005. 61(1): p. 25-34.
87. Makmor-Bakry, M., et al., *Genetic variants in microsomal epoxide hydrolase influence carbamazepine dosing*. Clin Neuropharmacol, 2009. 32(4): p. 205-12.
88. Puranik, Y.G., et al., *Association of carbamazepine major metabolism and transport pathway gene polymorphisms and pharmacokinetics in patients with epilepsy*. Pharmacogenomics, 2013. 14(1): p. 35-45.
89. Urban, T.J., et al., *Effects of genetic variation in the novel organic cation transporter, OCTN1, on the renal clearance of gabapentin*. Clin Pharmacol Ther, 2008. 83(3): p. 416-21.
90. Tate, S.K., et al., *A common polymorphism in the SCN1A gene associates with phenytoin serum levels at maintenance dose*. Pharmacogenet Genomics, 2006. 16(10): p. 721-6.
91. Abe, T., et al., *Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy*. Br J Clin Pharmacol, 2008. 66(2): p. 304-7.
92. Krikova, E.V., et al., *[Association study of the SCN1 gene polymorphism and effective dose of lamotrigine]*. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2009. 109(10): p. 57-62.
93. Zhou, B.T., et al., *Comprehensive analysis of the association of SCN1A gene polymorphisms with the retention rate of carbamazepine following monotherapy for new-onset focal seizures in the Chinese Han population*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2012. 39(4): p. 379-84.
94. Zimprich, F., et al., *A functional polymorphism in the SCN1A gene is not associated with carbamazepine dosages in Austrian patients with epilepsy*. Epilepsia, 2008. 49(6): p. 1108-9.
95. Kwan, P., et al., *Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium*

- channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression.* Pharmacogenet Genomics, 2008. 18(11): p. 989-98.
96. Manna, I., et al., *A functional polymorphism in the SCN1A gene does not influence antiepileptic drug responsiveness in Italian patients with focal epilepsy.* Epilepsia, 2011. 52(5): p. e40-4.
97. Haerian, B.S., et al., *SCN1A IVS5N+5 polymorphism and response to sodium valproate: a multicenter study.* Pharmacogenomics, 2012. 13(13): p. 1477-85.
98. Lakhan, R., et al., *Differential role of sodium channels SCN1A and SCN2A gene polymorphisms with epilepsy and multiple drug resistance in the north Indian population.* Br J Clin Pharmacol, 2009. 68(2): p. 214-20.
99. Haerian, B.S., et al., *SCN1A, SCN2A and SCN3A gene polymorphisms and responsiveness to antiepileptic drugs: a multicenter cohort study and meta-analysis.* Pharmacogenomics, 2013. 14(10): p. 1153-66.
100. Kumari, R., et al., *Association of alpha subunit of GABAA receptor subtype gene polymorphisms with epilepsy susceptibility and drug resistance in north Indian population.* Seizure, 2010. 19(4): p. 237-41.
101. Kumari, R., et al., *Potential role of GABAA receptor subunit; GABRA6, GABRB2 and GABRR2 gene polymorphisms in epilepsy susceptibility and pharmacotherapy in North Indian population.* Clin Chim Acta, 2011. 412(13-14): p. 1244-8.

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER: ΑΠΟ ΤΟ ΠΑΛΙΟ (ΑΡΟΕ) ΕΩΣ ΤΟ ΝΕΟ (TREM2)

Τσολλάκη Α.^{1,3}, Γκατζήμα Ο.², Μπαμίδης Π.³, Κιμισκίδης Β.⁴, Ιακωβίδου-Κρίτσι Ζ.⁵, Τσολλάκη Μ.^{2,6}

¹ Νευρολογική Κλινική, Γ. Ν. «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

² Πανελλήνιο Ινστιτούτο Νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

³ Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Ιατρική σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

⁴ Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Γ.Ν. «ΑΧΕΠΑ», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

⁵ Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

⁶ 3η Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα

Περίληψη

Η νόσος Alzheimer (NA) είναι μια νευροεκφυλιστική νόσος που ταλαιπωρεί ιδιαίτερα τις δυτικές κοινωνίες. Η έρευνα για την παθογένεια και τα αίτια της νόσου δεν θα μπορούσε να αφήσει στο περιθώριο το γενετικό της προφίλ. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, τα γονίδια αλληλεπιδρούν με επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, ώστε εκφραζόμενα να συμβάλλουν στην εμφάνιση της κλινικής εικόνας της νόσου. Ωστόσο, με εξαίρεση λίγες περιπτώσεις, τα γονίδια από μόνα τους, δεν μπορούν να αποτελέσουν την αιτία εμφάνισης της NA. Μέσα στην τελευταία 20ετία έχουν περιγραφεί πολυάριθμοι επιβαρυντικοί ή προστατευτικοί πολυμορφισμοί. Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει παρουσίαση των γνωστότερων πολυμορφισμών του γονιδιώματος που έχουν συσχετισθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης της NA. Ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει στον πιο γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα, αυτόν της Απολιποπρωτεΐνης Ε (APOE ε4), καθώς επίσης και στον πολυμορφισμό TREM2 (rs75932628) ο οποίος αν και σπανιότερος, είναι εξίσου επιβαρυντικός με το αλληλόμορφο ε4 της APOE.

Λέξεις ευρετηρίου: Απολιποπρωτεΐνη Ε, TREM2, Νόσος Alzheimer, γονίδια

GENETIC RISK FACTORS OF ALZHEIMER'S DISEASE: FROM THE WELL KNOWN (APOE) TO THE CURRENTLY DESCRIBED (TREM2)

Tsolaki A.^{1,3}, Gkatzima O.², Bamidis P.³, Kimiskidis V.⁴, Iakovidou-Kritsi Z.⁵, Tsolaki M.^{2,6}

¹ Neurology Clinic, "Agios Pavlos" General Hospital, Thessaloniki Greece

² Panhellenic Institute of Neurodegenerative Diseases, Thessaloniki, Greece

³ Medical Physics Laboratory, Medical school, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

⁴ Laboratory of Clinical Neurophysiology, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki,

⁵ Biology Laboratory, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

⁶ 3rd Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease met more often in western societies. Research on the pathogenesis and the cause of the disease includes its genetic background. In most cases the genetic, epigenetic and environmental factors affect its clinical manifestation. Therefore it is safe to assume that except for a few cases, genes cannot be causative risk factors. In the last 20 years multiple polymorphisms have been described, either protective or risk-related. This review presents all the latest and mostly studied polymorphisms related to the risk of Alzheimer's disease. Two factors will be presented in more detail: ApoE (APOE ε4), which is the oldest and most studied genetic risk factor and TREM2 (rs75932628), which is a currently described polymorphism which although more rare, it is with similar risk related.

Key words: Apolipoprotein E, TREM2, Alzheimer's Disease, genes

Εισαγωγή

Η νόσος Alzheimer (NA) είναι μια νευροεκφυλιστική νόσος, κυρίως της τρίτης ηλικίας, που ταλαιπωρεί τις

σύγχρονες κοινωνίες καθώς ο μέσος όρος ζωής των ανθρώπων αυξάνεται. Χαρακτηρίζεται από την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, με προεξάρχουσα τη

μνήμη στις περισσότερες μορφές άνοιας, διαταραχές συμπεριφοράς, αλλοίωση στην προσωπικότητα και έκπτωση της καθημερινής λειτουργικότητας του ατόμου. Αποτέλεσμα αυτών είναι ο ασθενής να είναι ανίκανος να ζει μόνος και να αυτοεξυπηρετείται. Ο επιπολασμός της ΝΑ στο δυτικό κόσμο για ηλικίες άνω των 60 ετών υπολογίζεται μεγαλύτερος του 5%, διπλασιάζεται στα 70 έτη, και τείνει να πενταπλασιαστεί στην ηλικία των 85 ετών [1].

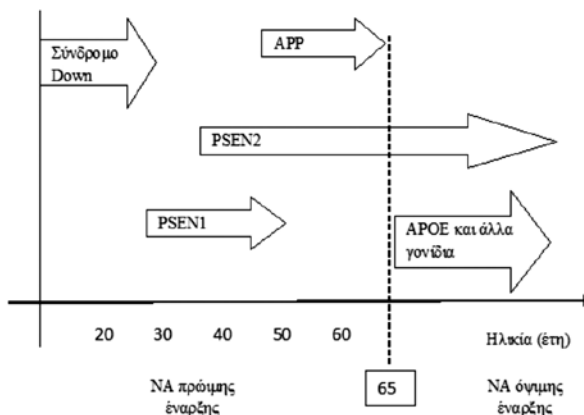
Η ΝΑ αποτελεί την πιο κοινή αιτία άνοιας (65-80%) [2-4], είναι ανάμεσα στα πιο συνηθισμένα νοσήματα των ηλικιωμένων, και η συχνότητά της αναμένεται να τετραπλασιαστεί το 2047 [5]. Χαρακτηριστικά αναφέρεται πως καταγράφονται 4,6 εκατομμύρια νέα περιστατικά κάθε χρόνο [6]. Στην Ελλάδα, για την περίοδο 1994-96 από μια επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Πυλαία της Θεσσαλονίκης (αστική περιοχή) προέκυψε πως ο επιπολασμός της άνοιας είναι 9% και η επίπτωση της ΝΑ είναι 0,42%, σε ηλικίες άνω των 70 ετών [7], ενώ σε μια πιο πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη που διενεργήθηκε στην αγροτική περιοχή του Ν. Πέλλας, ο επιπολασμός της άνοιας βρέθηκε 3,6% σε ηλικίες άνω των 65 ετών (χωριά της Πέλλας) [8].

Η αυξανόμενη επίπτωση της νόσου κάνει επιτακτική την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση, κατανόηση της παθογένειας και εν τέλει τη θεραπεία της νόσου. Η διάγνωση παραμένει κλινική με χρήση κριτηρίων τα οποία και αναθεωρήθηκαν πρόσφατα όπως τα NINCDS-ADRDA [9,10] και τα DSM V [11].

Έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί μη γενετικοί παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου, όπως η ηλικία [12,13], το φύλο [14], το κάπνισμα [15], το αλκοόλ [16,17], η κατάθλιψη [18,19], καρδιαγγειακά συμβλήματα [20-24] και μεταβολικές διαταραχές [25-30]

Η κατανόηση της παθογένειας της νόσου θα μπορούσε να οδηγήσει σε πρωιμότερη διάγνωση ακόμη και στη θεραπεία. Ωστόσο στον τομέα αυτό υπάρχουν προς το παρόν μόνο υποθέσεις, κάποιες ευρύτερα αποδεκτές και άλλες λιγότερο. Παραδείγματα αυτών αποτελούν η υπόθεση της εναπόθεσης του β

Εικόνα 1: Η ηλικία εμφάνισης της νόσου Alzheimer, υπό την επίδραση διάφορων προδιαθεσικών γονιδίων [115]



αμυλοειδούς [31] και η υπόθεση της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας [32].

Υπάρχουν δύο μορφές της νόσου ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης. Η μία αποκαλείται πρώιμης έναρξης (Early Onset AD- EOAD), και η δεύτερη όψιμης έναρξης (Late Onset AD- LOAD). Είναι αξιοσημείωτο ότι αυτή η κατηγοριοποίηση είναι μάλλον απλοϊκή, δεδομένου ότι υπάρχουν περιπτώσεις πρώιμης έναρξης ΝΑ χωρίς καμία αποδειξη μετάλλαξης κληρονομούμενης σύμφωνα με τους νόμους του Mendel, ενώ παράλληλα συχνά παρατηρούνται όψιμης έναρξης περιπτώσεις με ένα ισχυρό οικογενές πρότυπο κληρονομικότητας που προσομοιάζει με το μενδελικό [33]. Κάθε μία από τις παραπάνω σχετίζεται με ένα διαφορετικό γενετικό προφίλ (Εικόνα 1). Στην περίπτωση της πρώτης τα γονίδια έχουν συσχετιστεί αιτιολογικά με την έναρξη της νόσου, σε αντίθεση με τη δεύτερη που τα γονίδια αποτελούν απλά ένα προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου [34]. Εκτός από την ηλικία, το είδος της κληρονομικότητας θα μπορούσε να αποτελέσει μια άλλη μεταβλητή κατηγοριοποίησης σε αυτοσωμικό επικρατητικό τύπο, σε οικογενή και σποραδική ΝΑ [35] (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση της νόσου Alzheimer ανάλογα με την ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό [159]

Χαρακτηριστικά		Περιγραφή
Ηλικία Εμφάνισης	Πρώιμης έναρξης (~ 6-7%)	<60-65 έτη
	Όψιμης έναρξης (~ 93-94%)	>60-65 έτη
Οικογενειακό Ιστορικό	Αυτοσωμικός επικρατής τύπος (5%)	Εμφάνιση νόσου σε τουλάχιστον 3 μέλη μιας οικογένειας, σε 2 ή περισσότερες γενεές με 2 από τα μέλη να έχουν 1ου βαθμού συγγένεια με το 3ο.
	Οικογενής (15-25%)	Εμφάνιση νόσου σε >1 μέλη μιας οικογένειας και τουλάχιστον 2 από αυτούς να έχουν ≤ 3ου βαθμού συγγένεια
	Σποραδική (~ 75%)	Μεμονωμένα περιστατικά σε μια οικογένεια, ή ξεχωριστές περιπτώσεις ασθενών με > 3ου βαθμού συγγένεια

Νόσος Alzheimer πρώιμης έναρξης

Εμφανίζεται σε ηλικία μικρότερη των 65 χρόνων, η επίπτωσή της είναι 0-1% και ο επιπολασμός 6-7% επί του συνόλου των περιπτώσεων της Νόσου [36,37]. Παρά την κυρίαρχη άποψη ότι η ΕΟΑΔ συνδέεται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα κληρονομικότητας, αυτό δεν είναι απόλυτο. Στην πραγματικότητα, λιγότερες από το 13% των περιπτώσεων παρουσιάζουν ένα επικρατή τύπο κληρονομικότητας που εμφανίζεται σε πολυάριθμες γενιές [37]. Έχουν προταθεί πάνω από 200 μεταλλάξεις που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της οικογενούς ΝΑ σε τρία γονίδια: της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP) στο χρωμόσωμα 21 (21q21.2-21q21.3), της πρεσενιλίνης 1 (PSEN1 14q24.3) στο χρωμόσωμα 14 και της πρεσενιλίνης 2 (PSEN2 1q31-q42) στο χρωμόσωμα 1. Η πλειοψηφία των πολυμορφισμών των παραπάνω γονιδίων, έχουν προσδιορισθεί κατά την αλληλομόρφωση του γονιδιώματος και παρουσιάζουν επικρατή χαρακτήρα κληρονομίας [38]. Ωστόσο η κλινική και η παθολογοανατομική εικόνα μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την ακριβή θέση της μετάλλαξης μέσα στο ίδιο γονίδιο [34].

APP (γονίδιο της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς)

Το γονίδιο της APP βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21 (21q21.2-21q21.3). Αποτελεί έναν από τους πρώτους γενετικούς αιτιολογικούς παράγοντες της νόσου που ταυτοποιήθηκαν. Έχει τουλάχιστον 10 ισομορφές και η ακριβής λειτουργία της πρωτεΐνης δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη. Έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες για τον τρόπο δράσης της [39,40]. Το σίγουρο είναι πως από αυτήν, με πρωτεολυτική δράση προκύπτουν τα μόρια του β αμυλοειδούς (Αβ), συμπεριλαμβανομένου του Αβ42, το οποίο αφού παραχθεί συσσωρεύεται και δημιουργεί τις νευρικές ή γεροντικές πλάκες. Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 25 μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο, μέσα ή δίπλα στο τμήμα που εκφράζει το Αβ (<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>). Ανάλογα με τη μετάλλαξη τα επίπεδα του Αβ 42 μπορεί να αυξάνονται, παράλληλα ή μη με τα επίπεδα του Αβ40 ή να μειώνεται η συνολική παραγωγή του Αβ, όπως στην περίπτωση της «Αρκτικής μετάλλαξης» [41-44]. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της APP ευθύνονται για το 13-16% των περιπτώσεων της πρώιμης μορφής της ΝΑ.

PSEN1 (Το γονίδιο της Πρεσενιλίνης 1)

Το γονίδιο της πρεσενιλίνης 1 εδράζεται στο χρωμόσωμα 14 (14q24.3) και έχει 2 τουλάχιστον ισομορφές. Η πρεσενιλίνη 1 αποτελεί υπομονάδα της γ-σεκρετάσης, ένα από τα υπεύθυνα ένζυμα για το «κόψιμο» της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της ενοχοποιούνται για

τις περισσότερες περιπτώσεις πρώιμης έναρξης της νόσου (18-50%) [45-47]. Συμβάλλουν στην εκδήλωση της νόσου τροποποιώντας τον τρόπο δράσης της γ-σεκρετάσης, αυξάνοντας τόσο τα επίπεδα του Αβ42 όσο και το λόγο Αβ42/Αβ40 [48]. Σήμερα είναι γνωστές τουλάχιστον 185 μεταλλάξεις [49]. Παρά το γεγονός όμως ότι κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα, εμφανίζουν ποικιλία στην ηλικία εμφάνισης, το ρυθμό εξέλιξης, τη σοβαρότητα της νόσου και την επιβίωση [34]. Οι μεταλλάξεις της PSEN1 χωρίζονται σε δυο ομάδες. Αυτές που βρίσκονται πριν τη θέση 200 της πρωτεΐνης και αυτές μετά. Έχει παρατηρηθεί πως αυτές που βρίσκονται πριν τη θέση 200 έχουν παρόμοια κλινική εικόνα με τη σποραδική μορφή της ΝΑ. Αντίθετα όσες έπονται έχουν βαρύτερη πρόγνωση [50].

PSEN2 (Το γονίδιο της Πρεσενιλίνης 2)

Το γονίδιο της πρεσενιλίνης 2 εδράζεται στο χρωμόσωμα 1 (1q31-q42) και έχει 2 γνωστές ισομορφές. Αποτελεί σχετικά σπάνιο αιτιολογικό γενετικό παράγοντα της ΝΑ πρώιμης έναρξης. Ενοχοποιείται για μορφές της νόσου με έναρξη σε λίγο μεγαλύτερη ηλικία (μέσος όρος 53,7 έτη) συγκριτικά με τις περιπτώσεις που οφείλονται στη PSEN1 και με μακρύτερη επιβίωση [51,52]. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί 12 μεταλλάξεις του γονιδίου. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της δεν είναι γνωστός. Πιθανολογείται ωστόσο πως είναι παρόμοιος με αυτόν της PSEN1 και ως εκ τούτου συμβάλλει στην εκδήλωση της νόσου αυξάνοντας τα επίπεδα του Αβ42.

Νόσος Alzheimer όψιμης έναρξης

Πολλά γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί ως προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου: APOEε4, BIN1, ERHA1, CD33, ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, CD2AP, CLU, PICALM, EXOC3L2, και CR1 [53-55]. Από αυτά μόλις 10 πληρούν τα κριτήρια που όρισε η ερευνητική επιτροπή ALZGENE [56], συσχετίζοντάς τα θετικά ή αρνητικά με τη νόσο. Από αυτά το αλληλομόρφο ε4 της απολιπορωτεΐνης Ε (APOE) παραμένει ο πιο σημαντικός πολυμορφισμός που προδιαθέτει στην ανάπτυξη της ΝΑ [33].

Τα γονίδια αυτά μπορούν να ομαδοποιηθούν ανάλογα με τη λειτουργία των πρωτεϊνών που κωδικοποιούν ή την οικογένεια στην οποία ανήκουν.

Απολιπορωτεΐνες και Ομοιόσταση των λιπιδίων

APOE ε4

Το κυριότερο από τα προδιαθεσικά γονίδια είναι αυτό της απολιπορωτεΐνης Ε (APOE) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 και έχει τρία αλληλομόρφο (ε2,ε3,ε4). Η συχνότητα των τριών αλληλομόρφων στον γενικό

πληθυσμό είναι περίπου 10% για το ε2 που θεωρείται πως έχει προστατευτική δράση, 70% για το ε3 που έχει ουδέτερο ρόλο και 20% για το ε4 που αποτελεί παράγοντα κινδύνου [57–59]. Πιο συγκεκριμένα τα αλληλομόρφα ε2 και ε3 έχουν συσχετιστεί με τη νευρωνική συντήρηση και επανόρθωση [57]. Εκφράζεται σε διάφορους περιφερικούς ιστούς με υψηλότερο ποσοστό έκφρασης στο ήπαρ και τον εγκέφαλο [60]. Το προϊόν έκφρασης του γονιδίου είναι μια γλυκοπρωτεΐνη 34kDA, 317 αμινοξέων [34]. Οι τρεις ισομορφές της διαφέρουν μόνον ως προς δύο αμινοξέα. Η ισομορφή ε2 έχει κυστεΐνη στις θέσεις 112 και 158, η ε3 έχει κυστεΐνη στην 112 αλληλ άργινίνη στην 158 και η ε4 έχει αργινίνη και στις θέσεις 112 και 158 [61].

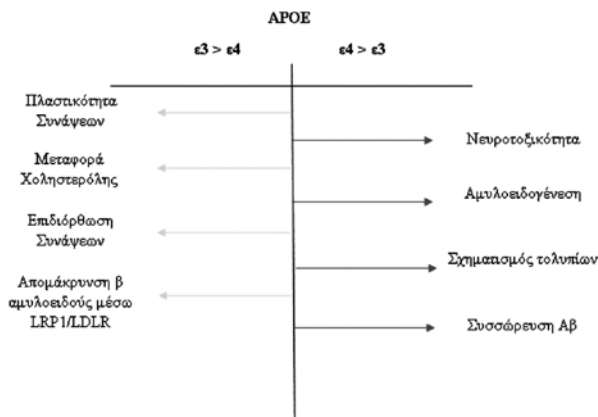
Η απολιποπρωτεΐνη E (ApoE) σχετίζεται με τη μεταφορά της χοληστερόλης και το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα [62]. Στον εγκέφαλο συμμετέχει στη συναπτογένεση [63] και τη ρύθμιση της πλαστικότητας των συνάψεων [64,65], όπως επίσης στη νευρογένεση [66,67] και την ανάπτυξη των δενδριτών [68]. Τέλος παίρνει μέρος και στη διαδικασία της φλεγμονής στο νευρικό σύστημα [69]. Η σύνθεσή της μάλιστα, αυξάνεται μετά τον τραυματισμό προάγοντας την επιδιόρθωση και την αναδιοργάνωση του νευρικού συστήματος [70].

Το αλληλομόρφο ε4 (APOE ε4) αρχικά, το 1993 χαρακτηρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης NA [71,72]. Σύμφωνα με μελέτες που έχουν γίνει, το APOE ε4 σχετίζεται με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της NA, και μάλιστα εξαρτώμενο ποσοτικά από την ύπαρξη του αλληλομόρφου ε4. Συγκεκριμένα οι ομοζυγώτες για το ε4 (ε4ε4) παρουσίασαν 15 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της NA, ενώ οι ετεροζυγώτες ε4 (ε4ε3/ε4ε2) 2-4 φορές συγκρινόμενοι με ομοζυγώτες για το ε3 (ε3ε3) που θεωρητικά έχει ουδέτερο ρόλο. Το APOE ε4 έχει επίσης συσχετισθεί με τους βιολογικούς δείκτες της νόσου όπως η εναπόθεση του αμυλοειδούς Αβ [73–76], με μεγαλύτερου βαθμού και ταχύτερη νευροεκφύλιση [77–79], με αλληλαγή στη λειτουργία του εγκέφαλου και το μεταβολισμό της γλυκόζης [80–82], με μεταβολές στους βιολογικούς δείκτες του ENY (τ πρωτεΐνη και Αβ-42) [76,83,84] και τέλος με αλληλαγές στην νοτική κατάσταση τόσο υγιών, όσο και ατόμων με ΗΝΔ και NA [76,85–88] (Εικόνα 2).

Η αδυναμία κατανόησης του ακριβούς μηχανισμού δράσης και συσχέτισης της APOE με τη NA οδήγησε κάποιους ερευνητές να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι αυτή καθαυτή η γονιδιακή προδιάθεση μπορεί να οφείλεται σε άλλα γονίδια/πρωτεΐνες εντός του ίδιου χρωμοσώματος που πιθανά να συμπεριλαμβάνουν την APOE [89].

Η συχνότητα εμφάνισης των αλληλομόρφων στον ελληνικό πληθυσμό είναι: ε2: 5.3%, ε3: 88.2% και ε4: 6.5%. Η συχνότητα του ε4 στον ελληνικό πληθυσμό και η όμοια συχνότητα του στην Κίνα, συμπεριλαμβάνονται στις χαμηλότερες συχνότητες εμφάνισης παγκοσμίως

Εικόνα 2: Λειτουργίες των ισομορφών της Απολιπρωτεΐνης E, στον υγιή εγκέφαλο (AP) και στη NA (ΔΕ) [59]



[90]. Μια πιο πρόσφατη μελέτη παρουσίασε επίσης την κατανομή των αλληλομόρφων της APOE σε ασθενείς με NA και σε φυσιολογικούς ηλικιωμένους στον ελληνικό πληθυσμό. Βάσει αυτής της μελέτης το ε4 βρέθηκε σε ποσοστό 32,4% στην ομάδα των ασθενών ενώ σε ποσοστό 11,1% στην ομάδα των φυσιολογικών ηλικιωμένων. Αξίζει επίσης να σημειωθεί πως η συχνότητα εμφάνισης του «προστατευτικού» ε2 αλληλομόρφου ήταν πολύ χαμηλή στους ασθενείς (3,3%) και λίγο υψηλότερη στους μάρτυρες (5,5%) [91].

CLU (κλαστερίνη, Clusterin)

Το γονίδιο της κλαστερίνης (Clusterin CLU), η οποία ονομάζεται επίσης απολιποπρωτεΐνη J, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 8. Η Κλαστερίνη αποτελεί ένα βασικό αντιφλεγμονώδη παράγοντα που εκφράζεται σε όλους τους ιστούς των θηλαστικών. Σε φυσιολογικές συνθήκες προστατεύει τα κύτταρα από βλάβες και το οξειδωτικό στρες αποτρέποντας την απόπτωσή τους [92]. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι η πρόσληψη και η αποδόμηση του Αβ γίνεται με τη βοήθεια της κλαστερίνης [93]. Έχει εμπλακεί στη NA καθώς η έκφρασή της είναι αυξημένη στις προσβεβλημένες φλοιϊκές περιοχές και ανιχνεύεται τόσο στις αμυλοειδικές πλάκες όσο και στο ENY [94–97]. Φαίνεται πως ελέγχει την τοξικότητα του Αβ ρυθμίζοντας την απομάκρυνση του μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, διατηρώντας το στην διαλυτή του μορφή [98,99]. Σε ασθενείς με NA τα αυξημένα επίπεδα της CLU στο πλάσμα έχουν συσχετιστεί με αυξημένη εναπόθεση Αβ [100], εγκεφαλική ατροφία, καθώς επίσης και με τη σοβαρότητα- πρόγνωση της νόσου [101]. Τέλος φαίνεται να σχετίζεται και με το σύστημα του συμπληρώματος. Σε φυσιολογικές συνθήκες αναστέλλει φλεγμονώδεις διεργασίες στις οποίες εμπλέκεται το συμπλήρωμα. Συνεπώς η αλληλαγή στην έκφραση ή τη λειτουργία της προάγει τη φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος και την παθογένεση της NA [101].

ABCA7

Το γονίδιο ABCA7 ανήκει στην οικογένεια των ATP-binding cassette transporter (ABC) που ως κύρια λειτουργία έχουν την διαμεμβρανική μεταφορά διαφόρων μορίων μεταξύ των οποίων και λιπίδια [102,103]. Η μέγιστη έκφρασή του στον εγκέφαλο παρουσιάζεται στη μικρογλοία και σχετίζεται με την απομάκρυνση των προϊόντων της νευρωνικής απόπτωσης [103–105]. Παράλληλα ο ρόλος του στη σύνδεση της χοληστερόλης με την απολιποπρωτεΐνη E και η δράση του στη λειτουργία της APP, αναστέλλοντας την παραγωγή του Αβ [106], το συνδέσαν στενά με την εμφάνιση της ΝΑ [54,101]. Συνεπώς παρά το γεγονός ότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης των προϊόντων του ABCA7 είναι ελάχιστα κατανοητός αποτελεί παράγοντα κινδύνου της ΝΑ. Φαίνεται ότι συμβάλλει στην παθογένεια της ΝΑ είτε μέσω του μηχανισμού μεταφοράς χοληστερόλης στην ΑΡΟΕ, είτε μέσω της μειωμένης κάθαρσης του Αβ. Τέλος έχει συσχετισθεί με το φορτίο των νευριτικών πλάκων καθώς και την προϊούσα νοητική έκπτωση [101].

LRP6

Το συγκεκριμένο γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 12, και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη 6 που σχετίζεται με τον υποδοχέα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein receptor-related protein 6). Γενετικές μελέτες υποστηρίζουν συσχέτιση με τη ΝΑ. Η μετάλλαξη του γονιδίου οδηγεί σε δυσλειτουργία της ΑΡΟΕ στο πλάσμα και της σηματοδοτικής οδού Wnt [107].

Γονίδια που συμμετέχουν στην ενδοκύττωση

CR1 (υποδοχέας του συμπληρώματος 1, Complement Receptor 1)

Ο υποδοχέας του συμπληρώματος 1 (Complement Receptor 1 CR1) εδρεύει στο χρωμόσωμα 1 (1q32) και είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που συμμετέχει στη ρύθμιση του συστήματος του συμπληρώματος. Έχει βρεθεί ότι μπορεί να μεταβάλλει την απομάκρυνση του Αβ και συνεπώς αποτρέπει τη συσσώρευσή του [95,108], μια διαδικασία που είναι μειωμένη σε ασθενείς με ΝΑ [109,110]. Η παρουσία του έχει συσχετισθεί με τη ΝΑ [95,111], τα νευροαπεικονιστικά ευρήματά της, το φορτίο των νευριτικών πλάκων και την προϊούσα νοητική έκπτωση [101]. Τέλος η μετάλλαξη (rs3818361) στο γονίδιο του έχει συσχετισθεί με ταχύτερη εξέλιξη της νόσου, καθιστώντας τον έτσι προγνωστικό δείκτη της ΝΑ [112].

PICALM

Το γονίδιο της PICALM (Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein) προκύπτει από μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 10 και 11

που παρατηρείται σε ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία καθώς και οξεία μυελοειδή λευχαιμία και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11 [113]. Η δράση της πρωτεΐνης έχει συσχετισθεί με την ενδοκυττάρωση της APP και τη ρύθμιση της παραγωγής του Αβ [114,115], καθώς και με τη λειτουργία των νευρώνων γενικότερα [116]. Συνεπώς αποτελεί ένα παράγοντα ρύθμισης της τοξικότητας και της κάθαρσης του Αβ [101]. Το PICALM αποτελεί ένα ακόμη προδιαθεσικό γονίδιο για την όψιμη μορφή της ΝΑ [94,111].

BIN1 (αμφιφυσίνη 2)

Το BIN1 (Bridging integrator 1) είναι μια ογκοκαταστατική πρωτεΐνη και είναι γνωστή και ως αμφιφυσίνη 2. Εμπλέκεται στην οργάνωση των μεμβρανών των νευρώνων και στη ενδοκύττωση συναπτικών κυστιδίων, στην ομοιοστάση του ασβεστίου, την ανοσοποιητική απόκριση και τέλος στην απόπτωση των νευρικών κυττάρων [101]. Διαφοροποιημένη εμφανίζεται η έκφραση του γονιδίου σε διαγονιδιακά ποντίκια με ΝΑ [55]. Μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός δράσης του γονιδίου στη ΝΑ [117–119] ωστόσο συσχέτιση του γονιδίου αυτού με την εμφάνιση της νόσου έχει υποστηριχθεί από πολλές μελέτες [54,55,120,121]. Έχει συσχετισθεί με την πυκνότητα του ενδορρινικού φλοιού καθώς και του κροταφικού λοβού. Τέλος, η μελέτη εγκεφάλων ασθενών με ΝΑ κατέδειξε ότι η αυξημένη έκφρασή του BIN1 σχετίζεται με όψιμη έναρξη της νόσου καθώς επίσης και με μικρή διάρκεια αυτής [101].

CD2AP

Η πρωτεΐνη CD2AP (CD2 Adhesion Protein) εκφράζεται στην επιφάνεια των NK-κυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων, για την σωστή διαμόρφωση (πόληση) των οποίων θεωρείται απαραίτητη, ρυθμίζει την ενδοκύττωση και τη μεταφορά κυστιδίων [122,123] καθώς επίσης και την οργάνωση του κυτταροσκελετού [101]. Η φυσιολογική πρωτεΐνη συμβάλλει στην κάθαρση του Αβ δρώντας προστατευτικά έναντι της ΝΑ. Το 2011 επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση μετάλλαξης του γονιδίου CD2AP με την αύξηση της εναπόθεσης του Αβ και με την όψιμη μορφή της ΝΑ [54,118,124].

EPHA1

Είναι το γονίδιο ενός υποδοχέα κινάσης τυροσίνης που ανήκει στους υποδοχείς εφρίνης (ephrin type-A receptor 1) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7 (7q34) [125]. Το σύστημα των ephrin-ephrin υποδοχέων εμπλέκεται στην κυτταρική μορφολογία, την μετανάστευση και στη ρύθμιση του κυτταροσκελετού των νευρώνων καθώς επίσης και στην πλαστικότητα των συνάψεων [101]. Εκφράζεται στα λεμφοκύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα [118]. Το γονίδιο της EPHA1 συνδέθηκε με την εμφάνιση της ΝΑ [53–55,124]. Ωστόσο

δεν υπάρχουν αποδείξεις μεταβολής του mRNA του γονιδίου στον εγκέφαλο. Πιθανολογείται λοιπόν ότι μια μετάλλαξη αυτού ίσως επηρεάζει έμμεσα μέσω της αλληλαγής της έκφρασης γειτονικών γονιδίων [101].

SORL1 (sortilin related gene)

Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 11 (11q23-24) και κωδικοποιεί ένα νευρωνικό υποδοχέα για τη σορτιλίνη που σχετίζεται με την ενδοκυττάρια κυκλοφορία της APP. Έχει συσχετισθεί με την παθολογία της ΝΑ, πιθανά μέσω της ρύθμισης των επιπέδων του Αβ, καθώς η υπό- έκφρασή του αυξάνει τα επίπεδα του Αβ [101,126,127]. Ωστόσο η επίδρασή του στον κίνδυνο εκδήλωσης ΝΑ φαίνεται να είναι μέτρια [126].

Γονίδια που σχετίζονται με την ανοσοποιητική απάντηση

MS4A4/MS4A6E

Η οικογένεια membrane-spanning 4-domain A (MS4A) έχει πάνω από 26 μέλη και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Οι πρωτεΐνες αυτές κατά βάση εκφράζονται από κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος και ειδικότερα τα γονίδια MS4A4E και MS4A6E εκφράζονται κυρίως κατά την εμβρυογένεση και την ογκογένεση [128]. Η έκφρασή τους φάνηκε να σχετίζεται με το κατά «Braak» σκορ της ΝΑ. Ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός του γονιδίου (rs670139) που φάνηκε να σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΝΑ, αυξάνει την έκφραση της MS4A4A [118]. Το 2011, τα MS4A4/MS4A6E χαρακτηρίστηκαν ως προδιαθεσικά γονίδια στη ΝΑ [54,124]. Η ακριβής λειτουργία του γονιδίου τόσο σε φυσιολογικές όσο και στη ΝΑ παραμένει άγνωστη, ωστόσο μάλλον σχετίζεται με την φλεγμονώδη απόκριση του ΚΝΣ [101].

CD33

Το CD33 ή αλλιώς SIGLEC3 είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας που εκφράζεται σε κύτταρα της μυελικής αλληλαγής και λεμφικής σειράς, του οποίου το γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 [129]. Πυροδοτεί μια σειρά κυτταρικών αλληλεπιδράσεων με σκοπό την ενδοκύττωση. Στη ΝΑ η έκφρασή του εμφανίζεται αυξημένη στα κύτταρα της μικρογλοίας [118]. Αποτελεί προδιαθεσικό γονίδιο για την ΝΑ, δεδομένου ότι η μετάλλαξή του αναστέλλει την πρόσληψη του Αβ από τα κύτταρα της μικρογλοίας και εμποδίζει έτσι την απομάκρυνσή του [53,54,118]. Επιπλέον φαίνεται να επηρεάζει και τους μηχανισμούς της φλεγμονής που διενεργούνται μέσω της μικρογλοίας [101].

TREM2

Το γονίδιο TREM2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 (6p21.1) και κωδικοποιεί τον υποδοχέα ενεργοποίησης-2 των μυελοειδών κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα

ενεργοποιεί μία μονής διόδου διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου 1. Η πρωτεΐνη αυτή συνδεδεμένη με μια πρωτεΐνη σύνδεσης τυροσινικής κινάσης (TYROBP) σχηματίζει ένα σύμπλοκο ενεργοποίησης των μακροφάγων και των δενδριτών [130]. Το TREM2 εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη πολλών ανοσοποιητικών κυττάρων όπως τα μακροφάγα, οι δενδρίτες, οι οστεοκλάστες και η μικρογλοία [131]. Εκφράζεται σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις εντοπίζονται στη λευκή ουσία [132].

Έχουν παρατηρηθεί πολλές μεταλλάξεις του γονιδίου. Ομοζυγες μεταλλάξεις που οδηγούν στην απενεργοποίηση του γονιδίου έχουν ήδη συσχετιστεί με την εμφάνιση μιας πρώιμης μορφής άνοιας που εμφανίζεται παράλληλα με μια οστική νόσο που ονομάζεται «πολυκυστική λιπομεμβρανώδης οστεοδυσπλασία ή νόσος Nasu- Hakola [130]. Σε πρόσφατη μελέτη πολυμορφισμών του γονιδίου σε ασθενείς με ΝΑ και φυσιολογικά άτομα βρέθηκε ότι κάποιοι πολυμορφισμοί εμφανίζονται μόνο στους ασθενείς (π.χ. H157Y, R98W, D87N), ενώ κάποιοι άλλοι μόνο στα φυσιολογικά άτομα (π.χ. N68K, L211P). Πολυμορφισμός με την ισχυρότερη συσχέτιση με τη ΝΑ διαπιστώθηκε ο rs75932628 (R47H). Ο πολυμορφισμός αυτός οφείλεται στην αντικατάσταση μια ιστιδίνης από μια αργινίνη στη θέση 47 [132,133]. Ο πολυμορφισμός rs75932628 του TREM2 έχει προταθεί ως ισχυρός γενετικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης της ΝΑ [134] και εμπλέκεται τόσο στην πρώιμη όσο και στην όψιμη μορφή της ΝΑ [135]. Σε μια πρόσφατη μελέτη μάλιστα σε ισπανικό πληθυσμό βρέθηκε πως ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός εμφανίζεται σε εξαπλάσια συχνότητα σε άτομα με ΝΑ (0.6%) από ότι σε φυσιολογικά (0.1%) [134]. Παρόμοια ήταν και η συχνότητα εμφάνισης στον Ισλανδικό πληθυσμό (0.63%) [133].

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι μόνο ετεροζυγώτες του TREM2 παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΝΑ. Οι ομοζυγώτες, των αυτοσωματικών υπολειπόμενων μεταλλάξεων στο TREM2 αναπτύσσουν τη νόσο Nasu- Hakola [130], ενώ σε μερικούς μπορεί να εμφανιστεί και ως μετωποκρατική άνοια χωρίς οστική νόσο [136]. Ωστόσο και οι ετεροζυγώτες φορείς της υπεύθυνης μετάλλαξης για τη νόσο Nasu- Hakola παρουσίασαν έκπτωση στη οπτικοχωρική μνήμη καθώς και μειωμένη αιματική ροή στα βασικά γάγγλια, σε λειτουργική νευροαπεικόνιση (99mTc-ECD SPECT) [137].

Σύμφωνα με τη μελέτη των Jonsson και συν. στον ισλανδικό πληθυσμό, η συχνότητα του παραπάνω πολυμορφισμού σε υγιείς άνω των 85 ετών χωρίς ιστορικό ΝΑ (0.46%) ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτήν των υγιών κάτω των 85 ετών (0.64% p= 0,0007). Αυτή η διαφορά που παρατηρείται θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως αναμενόμενη για αλληλομόρφα που σχετίζονται με τη συχνότερη, όψιμη έναρξης, μορφή της ΝΑ.

Η ισλανδική μελέτη υποστηρίζει επίσης πως ο κίνδυ-

ως ανάπτυξης ΝΑ στους φορείς του πολυμορφισμού rs75932628 είναι παρόμοιος με αυτόν στους φορείς του APOE ε4. Μεταξύ υγιών ατόμων άνω των 85 ετών ο κίνδυνος ανάπτυξης ΝΑ βρέθηκε 2.92 για τον rs75932628 και 3.08 για το APOE ε4, παρά το γεγονός ότι διαφέρουν αισθητά στη συχνότητα εμφάνισης τους στον ισλανδικό πληθυσμό (0.63% rs75932628 και 17.3% APOE ε4) σε σχέση με τον Ισπανικό [133]. Υπάρχει, ωστόσο μια διχογνωμία στη βιβλιογραφία σχετικά με το βαθμό γενετικής επιβάρυνσης των φορέων του TREM2 ως προς την εμφάνιση της ΝΑ. Οι ήδη υπάρχουσες μελέτες παρουσιάζουν παρουσιάζουν από 1,7 έως 3,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ [101]

Ο πολυμορφισμός rs75932628 συσχετίστηκε επίσης με την ηλικία έναρξης της ΝΑ, που ήταν κατά μέσο όρο 3.18 έτη μικρότερη από την ηλικία υγιών μη φορέων. Αυτή η συσχέτιση είναι παρόμοια με την σχέση του APOE ε4 με την ηλικία, δεν ήταν όμως στατιστικά σημαντική λόγω της χαμηλής συχνότητας του πολυμορφισμού στον ισλανδικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά παρόμοια ήταν και η συσχέτιση σε δείγμα γερμανικού πληθυσμού με μέσο όρο επίδρασης στην ηλικία έναρξης τα 3.4 έτη / αλληλόμορφο [133]

Αξίζει να αναφερθεί επίσης η επίδραση του rs75932628 στη νοτική κατάσταση του ατόμου. Φάνηκε λοιπόν πως οι φορείς του rs75932628 είχαν χειρότερη επίδοση στις νοτικές δοκιμασίες [133]. Η ΝΑ χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση των νοτικών λειτουργιών προϊόντος του χρόνου. Συνεπώς η έκπτωση που παρατηρείται στους φορείς rs75932628 μπορεί να σηματοδοτεί την πρώιμη νοτική έκπτωση που θα οδηγήσει στην ΝΑ. Εναλλακτικά θα μπορούσε απλά να είναι αποτέλεσμα του γήρατος χωρίς να σχετίζεται με τη ΝΑ, άποψη που συνάδει με τη θεωρία πως η ΝΑ δεν είναι κάτι άλλο παρά η ακραία νοτική έκπτωση λόγω γήρατος, έχοντας τον ίδιο βιοχημικό μηχανισμό [138].

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα του TREM2 στη μικρογλοία έχει δύο σημαντικές συνέπειες. 1) ενεργοποιεί τη διαδικασία της φαγοκύττασης [139] και 2) μειώνει την προφλεγμονώδη απάντηση, περιορίζοντας την παραγωγή και έκκριση κυτοκινών [132, 133, 140, 141]. Με άλλα λόγια το TREM2 θεωρείται μια πύλη ελέγχου των μικρογλοιακών απαντήσεων.

Σε φυσιολογικές συνθήκες η έκφραση του TREM2 αυξάνει παράλληλα με την αύξηση των επιπέδων του Αβ στον εγκεφαλικό φλοιό [142]. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου που μειώνουν τη δράση του προϊόντος έκφρασής του, πιθανά να επηρεάζουν την εκκαθάριση των κυτταρικών «απορριμμάτων» και την απομάκρυνση των εναποθέσεων του Αβ στην ΝΑ. Παράλληλα, η απώλεια ελέγχου των επιπέδων των κυτοκινών, συνέπεια των μεταλλάξεων του γονιδίου, πυροδοτεί καταρράκτες φλεγμονωδών αντιδράσεων που οδηγούν σε συστηματική φλεγμονώδη απόκριση και νευρωνικό κυτταρικό θάνατο [136]. Μέσω αυτών των μηχανισμών

αιτιολογείται η συσχέτιση των πολυμορφισμών του TREM2 με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΝΑ. Το γονίδιο του TREM2 έχει εμπλακεί και στην ΝΑ μετά από μελέτες που υποδεικνύουν συσχέτιση μεταλλάξεων του γονιδίου με την εμφάνιση της νόσου [132, 133].

Η επιβεβαίωση των παραπάνω υποθέσεων, επήλθε όταν εξετάστηκαν 5 εγκεφαλικά παρασκευάσματα ασθενών με ΝΑ, οι οποίοι έφεραν πολυμορφισμούς σχετιζόμενους με την παθογένεια της νόσου όπως :Q33X, R47H, D87N. Όλοι οι εγκέφαλοι ήταν σταδίου 6 κατά Braak (πλήρους αναπτυγμένης ΝΑ) [132].

Σε μια ακόμη μεγάλη μελέτη συσχέτισης του γονιδιώματος (Genome Wide Association study) με τους βιολογικούς δείκτες του ENY, την τ πρωτεΐνη και τη φωσφορυλιωμένη-τ πρωτεΐνη, βρέθηκε συσχέτιση του πολυμορφισμού rs6922617 ($p = 3.58 \times 10^{-8}$ για ENY φωσφορυλιωμένη-τ) στο χρωμόσωμα 6 (6p21.1), μέσα δηλαδή στο γονίδιο TREM2, με την φωσφορυλιωμένη τ πρωτεΐνη. [143].

Παρόλα αυτά, επειδή ο μηχανισμός δράσης του TREM2 είναι ακόμη ελάχιστα κατανοητός, είναι δύσκολο να αποσαφηνίσουμε με ποιο μηχανισμό εμπλέκεται στην εξέλιξη της ΝΑ. Υπάρχει ανάγκη λοιπόν περαιτέρω διερεύνησης των μηχανισμών δράσης του γονιδίου TREM2 [144].

Άλλα γονίδια

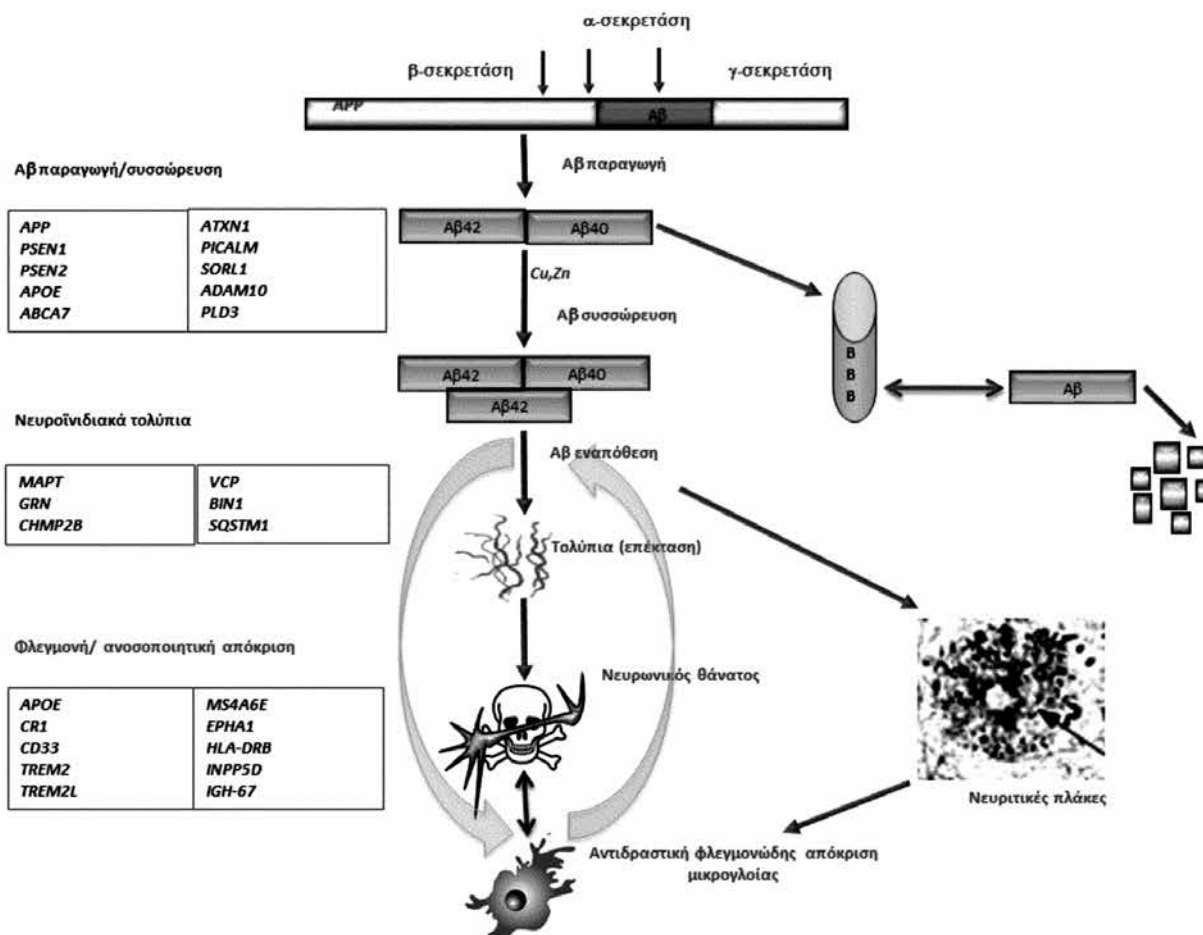
TOMM40 (A poly-T repeat gene loci = γονιδιακός τόπος πολυ-T επαναλήψεων)

Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 19 και έχει συσχετισθεί με την πρώιμη εμφάνιση της ΝΑ όψιμης έναρξης σε ασθενείς με APOE γονότυπο ε3/ε3 και ε3/ε4. Ο πολυμορφισμός rs10524523 απομονώθηκε στο εξόνιο 6 της τρανσλοκάσης (exon 6 of the translocase of outer mitochondrial membrane 40 homolog) της εξωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων. [34, 143]. Η θεωρία της συμμετοχής των μιτοχονδριακών ενζύμων στην παθογένεια της νόσου, έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών και πιθανά να εμπλέκεται στην εμφάνιση ΝΑ όψιμης έναρξης [34].

CTNNA3 (cadherin associated protein alpha 3 = πρωτεΐνη άλφα 3 συνδεδεμένη με καντερίνη)

Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 10 και κωδικοποιεί την α-T κατενίνη. Είναι μια πρωτεΐνη κλειδί στην προσκόλληση συμπλόκων στην κυτταρική μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων και την κυτταρική «σύνδεση-επικοινωνία». Είναι ένα εξαιρετικά σύνθετο γονίδιο [145]. Έχουν βρεθεί 7 πολυμορφισμοί στο εσόνιο 9 του CTNNA3 που σχετίστηκαν με τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ όψιμης μορφής στις γυναίκες που ήταν φορείς του APOE γονότυπου ε3 και όχι ε4 [146].

Εικόνα 3: Ομαδοποίηση παλαιών και νέων προδιαθεσικών γονιδίων για τη ΝΑ, ανάλογα με το παθογενετικό μηχανισμό στον οποίο συμμετέχουν [158]



GAB2 (growth factor receptor- bound protein 2 - associated - binding protein 2 = συνδεδεμένη στον υποδοχέα αυξητικού παράγοντα δεσμεύουσα πρωτεΐνη 2)

Το γονίδιο του GAB2 εδράζεται στο χρωμόσωμα 11. Είναι πιθανό να σχετίζεται με την παθογένεια της νόσου καθώς φαίνεται να σχετίζεται με τον έλεγχο-περιορισμό της φωσφορυλίωσης της τ πρωτεΐνης και τη σύσταση των νευροϊνιδιακών τοιλιπίων. Έχει βρεθεί συσχέτιση με απλότυπους του GAB2 και του αλληλομόρφου ε4 της APOE [147–149]. Φαίνεται να υπερεκφράζεται σε προσβεβλημένους από τη ΝΑ νευρώνες. Έχει χαρακτηριστεί ως παράγοντας κινδύνου για τη ΝΑ όψιμης έναρξης στους φορείς του APOE ε4 [148,150]

DNMBP

Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 10 και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη σύνδεσης της δυναμίνης (ή Tubα πρωτεΐνη). Είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά της δυναμίνης σε άλλες ενεργοποιημένες ρυθμιστικές πρωτεΐνες. Δύο μονονουκλεοτιδικόι πολυμορφισμοί του DNMBP έχουν συσχετιστεί με την ΝΑ όψιμης έναρξης [151]

PLD3 (Φωσφολιπάση D3)

Το γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 19 (19q13,2) και σε μεγάλες μελέτες αλληλοποίησης των εξονίων του γονιδιώματος σε οικογένειες με ΝΑ όψιμης έναρξης προσδιορίστηκε ο πολυμορφισμός του γονιδίου V232M ως παράγοντας κινδύνου για τη νόσο. Δεδομένου ότι οι φωσφολιπάσες υδρολύουν την φωσφατιδυλοχολίνη σε φωσφατιδικό οξύ, το οποίο αποτελεί διαμεσοληβητή της ενδοκύττωσης, πιθανά η συσχέτισή του με τη νόσο να είναι μέσω της διατάραξης αυτού του μηχανισμού. Φαίνεται να εκφράζεται στον ενδορρινικό φλοιό, τον ιππόκαμπο και το μετωπιαίο φλοιό [101].

Συζήτηση

Στην προσπάθεια διεύρυνσης των γνώσεων μας για τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν στη νευροεκφύλιση και την άνοια, τις τελευταίες τρεις δεκαετίες έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην έρευνα σχετικά με τα γενετικά αίτια της ΝΑ. Πρόσφατες γονιδιακές μελέτες προτείνουν πληθώρα πιθανών προδιαθεσικών πολυμορφισμών για τη ΝΑ, οι οποίες είναι συχνές στο γενικό πληθυσμό, σχετίζονται όμως με ένα πολύ μικρό κίνδυνο [33]. Παράλληλα, μεγάλες

μελέτες GWAS (Genome Wide Association Studies) περιγράφουν νέους πολυμορφισμούς. Παρά το γεγονός ότι γνωρίζουμε ελάχιστα για το ρόλο αυτών των γονιδίων, φαίνεται ότι αρκετά από αυτά ταιριάζουν σε κάποιον από τους ήδη γνωστούς παθογενετικούς μηχανισμούς της ΝΑ, όπως για παράδειγμα στο μεταβολισμό της πρωτεΐνης, την ανοσοποιητική απόκριση ή τη λειτουργικότητα της νευρικής σύναψης.

Η ΝΑ είναι ένα ιδιαίτερα πολυπαραγοντικό σύνδρομο, επομένως αρκετά γονίδια σε διαφορετικά χρωμοσωμάτων σχετίζονται με την εμφάνισή του [152]. Οι γονιδιακές μελέτες, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με τους ειδικούς για τη ΝΑ βιοηολογικούς δείκτες, συνεισφέρουν ιδιαίτερος στην κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στη νευροεκφύλιση και στα συμπτώματα της νόσου, ενώ παράλληλα συνεισφέρουν στη διαφοροδιάγνωση των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων [34,115,153]. Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο ότι μη γενετικοί παράγοντες παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της νόσου [154], όπως αποδεικνύουν οι μελέτες σε δίδυμα αδέρφια, ομοζυγωτικά ή διζυγωτικά. Την υπεροχή όμως του γενετικού παράγοντα αποδεικνύει το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης της νόσου στους μονοζυγωτικούς διδύμους σε σύγκριση με τους διζυγωτικούς. Εν τούτοις το γεγονός ότι το ποσοστό αυτό δεν φτάνει στο 100% φανερώνει τη σημασία της επίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων [155].

Η τεχνολογική πρόοδος που έχει σημειωθεί την τελευταία τριετία διευκολύνει αυτές τις μελέτες. Οι τεχνολογίες αλληλοτύχισης νέας γενιάς μάλιστα, μπορούν να προσφέρουν ταχύτερα, φθηνότερα και με μεγαλύτερο εύρος αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα μπορούν να δώσουν στοιχεία όχι μόνο για τη θέση της μετάλλαξης αλλά και για την ανάλυση του μεταγραφόμενου RNA (transcriptome analysis) και των επιγενετικών παραγόντων [156,157].

Τέλος, το επόμενο βήμα είναι ο σχεδιασμός γενετικών θεραπειών της νόσου. Πιστεύεται πως αυτού του είδους οι θεραπείες θα είναι αποτελεσματικότερες σε πρώιμα στάδια της νόσου ή ακόμη καλύτερα σε προκλινικά στάδια [115].

Βιβλιογραφία

- Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11:111–28.
- Plassman BL, Langa KM, McCammon RJ, Fisher GG, Potter GG, Burke JR, et al. Incidence of dementia and cognitive impairment, not dementia in the United States. *Ann Neurol* 2011;70:418–26.
- Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 2007;29:125–32.
- Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000;54:S10–5.
- Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2012;8:131–68.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112–7.
- Tsolaki M, Fountoulakis C, Pavlopoulos I, Chatzi E, Kazis A. Prevalence and incidence of Alzheimers disease and other dementing disorders in Pylea, Greece. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 1999;14:138–48.
- Tsolaki M, Kakoudaki T, Tsolaki A, Verykouki E, Pattakou V. Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Individuals Aged over 65 in a Rural Area in North Greece. *Adv Alzheimer's Dis* 2014;3:11–9.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263–9.
- Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:257–62.
- American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Corrada MM, Brookmeyer R, Berlau D, Paganini-Hill A, Kawas CH. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology* 2008;71:337–43.
- Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998;51:728–33.
- Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. *EURODEM Incidence Research Group. Neurology* 1999;53:1992–7.
- Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002;97:15–28.
- Gupta S, Warner J. Alcohol-related dementia:

- a 21st-century silent epidemic? *Br J Psychiatry* 2008;193:351–3.
17. Anttila T, Helkala E-L, Viitanen M, Kåreholt I, Fratiglioni L, Winblad B, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ* 2004;329:539.
 18. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:776–81.
 19. Tsolaki M, Fountoulakis K, Chantzi E, Kazis A. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of a Greek population. *Int Psychogeriatr* 1997;9:327–41.
 20. Alperovitch A, Blachier M, Soumaré A, Ritchie K, Dartigues J-F, Richard-Harston S, et al. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study. *Alzheimers Dement* 2013.
 21. Debette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology* 2011;77:461–8.
 22. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. *Neurology* 2001;56:1683–9.
 23. Xiong GL, Plassman BL, Helms MJ, Steffens DC. Vascular risk factors and cognitive decline among elderly male twins. *Neurology* 2006;67:1586–91.
 24. Naço D, Dobi D, Zekja I, Mijo S, Kapisyzi M, Kruja J. Factors influencing mini-mental state (MMSE) score in stroke patients. *Med Arh* 2013;67:171–3.
 25. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013;369:540–8.
 26. Zilkens RR, Davis WA, Spilisbury K, Semmens JB, Bruce DG. Earlier age of dementia onset and shorter survival times in dementia patients with diabetes. *Am J Epidemiol* 2013;177:1246–54.
 27. Park SH, Kim JH, Choi KH, Jang YJ, Bae SS, Choi BT, et al. Hypercholesterolemia accelerates amyloid β -induced cognitive deficits. *Int J Mol Med* 2013;31:577–82.
 28. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 2011;12:e426–37.
 29. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476–83.
 30. Agarwal R. Vitamin B deficiency & cognitive impairment in elderly population. *Indian J Med Res* 2011;134:410–2.
 31. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184–5.
 32. Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. *J Alzheimers Dis* 2010;20 Suppl 2:S265–79.
 33. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron* 2010;68:270–81.
 34. Ridge PG, Ebbert MTW, Kauwe JSK. Genetics of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2013;2013:254954.
 35. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med* 2011;13:597–605.
 36. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006;368:387–403.
 37. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung G-YR, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008;178:548–56.
 38. Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum Mutat* 2012;33:1340–4.
 39. Priller C, Bauer T, Mitteregger G, Krebs B, Kretschmar HA, Herms J. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J Neurosci* 2006;26:7212–21.
 40. Young-Pearse TL, Bai J, Chang R, Zheng JB, LoTurco JJ, Selkoe DJ. A critical function for beta-amyloid precursor protein in neuronal migration revealed by in utero RNA interference. *J Neurosci* 2007;27:14459–69.
 41. Haass C, Hung AY, Selkoe DJ, Teplow DB. Mutations associated with a locus for familial Alzheimer's disease result in alternative processing of amyloid beta-protein precursor. *J Biol Chem* 1994;269:17741–8.
 42. Citron M, Vigo-Pelfrey C, Teplow DB, Miller C, Schenk D, Johnston J, et al. Excessive production of amyloid beta-protein by peripheral cells of symptomatic and presymptomatic patients carrying the Swedish familial Alzheimer disease mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:11993–7.
 43. Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, Axelman K, Forsell C, et al. The "Arctic" APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation. *Nat Neurosci* 2001;4:887–93.

44. Citron M, Oltersdorf T, Haass C, McConlogue L, Hung AY, Seubert P, et al. Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature* 1992;360:672-4.
45. Cruts M, van Duijn CM, Backhovens H, Van den Broeck M, Wehnert A, Serneels S, et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Hum Mol Genet* 1998;7:43-51.
46. Hutton M, Busfield F, Wragg M, Crook R, Perez-Tur J, Clark RF, et al. Complete analysis of the presenilin 1 gene in early onset Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1996;7:801-5.
47. Campion D, Flaman JM, Brice A, Hannequin D, Dubois B, Martin C, et al. Mutations of the presenilin I gene in families with early-onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1995;4:2373-7.
48. Citron M, Westaway D, Xia W, Carlson G, Diehl T, Levesque G, et al. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nat Med* 1997;3:67-72.
49. Cruts M, Van Broeckhoven C. Presenilin mutations in Alzheimer's disease. *Hum Mutat* 1998;11:183-90.
50. Ryan NS, Rossor MN. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med* 2010;4:99-112.
51. Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu C-E, et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain* 2010;133:1143-54.
52. Sherrington R, Froelich S, Sorbi S, Campion D, Chi H, Rogaeva EA, et al. Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant. *Hum Mol Genet* 1996;5:985-8.
53. Carrasquillo MM, Belbin O, Hunter TA, Ma L, Bisceglia GD, Zou F, et al. Replication of EPHA1 and CD33 associations with late-onset Alzheimer's disease: a multi-centre case-control study. *Mol Neurodegener* 2011;6:54.
54. Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert J-C, Carrasquillo MM, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2011;43:429-35.
55. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA* 2010;303:1832-40.
56. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007;39:17-23.
57. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:5644-51.
58. Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:768-78.
59. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:333-44.
60. Elshourbagy NA, Liao WS, Mahley RW, Taylor JM. Apolipoprotein E mRNA is abundant in the brain and adrenals, as well as in the liver, and is present in other peripheral tissues of rats and marmosets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:203-7.
61. Weisgraber KH, Rall SC, Mahley RW. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem* 1981;256:9077-83.
62. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988;240:622-30.
63. Mauch DH, Nägler K, Schumacher S, Göritz C, Müller EC, Otto A, et al. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 2001;294:1354-7.
64. Klein RC, Mace BE, Moore SD, Sullivan PM. Progressive loss of synaptic integrity in human apolipoprotein E4 targeted replacement mice and attenuation by apolipoprotein E2. *Neuroscience* 2010;171:1265-72.
65. Korwek KM, Trotter JH, Ladu MJ, Sullivan PM, Weeber EJ. ApoE isoform-dependent changes in hippocampal synaptic function. *Mol Neurodegener* 2009;4:21.
66. Yang C-P, Gilley JA, Zhang G, Kernie SG. ApoE is required for maintenance of the dentate gyrus neural progenitor pool. *Development* 2011;138:4351-62.
67. Li G, Bien-Ly N, Andrews-Zwilling Y, Xu Q, Bernardo A, Ring K, et al. GABAergic interneuron dysfunction impairs hippocampal neurogenesis in adult apolipoprotein E4 knockin mice. *Cell Stem Cell* 2009;5:634-45.
68. Dumanis SB, Tesoriero JA, Babus LW, Nguyen MT, Trotter JH, Ladu MJ, et al. ApoE4 decreases spine density and dendritic complexity in cortical neurons in vivo. *J Neurosci* 2009;29:15317-22.
69. Bales KR, Du Y, Holtzman D, Cordell B, Paul SM. Neuroinflammation and Alzheimer's disease: critical roles for cytokine/Abeta-induced glial activation, NF-kappaB, and apolipoprotein E. *Neurobiol Aging* 2000;21:427-32; discussion 451-3.

70. Ignatius MJ, Gebicke-Härter PJ, Skene JH, Schilling JW, Weisgraber KH, Mahley RW, et al. Expression of apolipoprotein E during nerve degeneration and regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1125-9.
71. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1977-81.
72. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467-72.
73. Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, Mühlau M, Perneczky R, Miederer I, et al. Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;72:1487-94.
74. Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol* 2010;67:122-31.
75. Fleisher AS, Chen K, Liu X, Roontiva A, Thiyyagura P, Ayutyanont N, et al. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011;68:1404-11.
76. Risacher SL, Kim S, Shen L, Nho K, Foroud T, Green RC, et al. The role of apolipoprotein E (APOE) genotype in early mild cognitive impairment (E-MCI). *Front Aging Neurosci* 2013;5:11.
77. Moffat SD, Szekely CA, Zonderman AB, Kabani NJ, Resnick SM. Longitudinal change in hippocampal volume as a function of apolipoprotein E genotype. *Neurology* 2000;55:134-6.
78. Caroli A, Frisoni GB. The dynamics of Alzheimer's disease biomarkers in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort. *Neurobiol Aging* 2010;31:1263-74.
79. Samaranch L, Cervantes S, Barabash A, Alonso A, Cabranes JA, Lamet I, et al. The effect of MAPT H1 and APOE ε4 on transition from mild cognitive impairment to dementia. *J Alzheimers Dis* 2010;22:1065-71.
80. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000;343:450-6.
81. Bondi MW, Houston WS, Eyster LT, Brown GG. fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64:501-8.
82. Langbaum JBS, Chen K, Lee W, Reschke C, Bandy D, Fleisher AS, et al. Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Neuroimage* 2009;45:1107-16.
83. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al. Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2010;67:308-16.
84. Tosun D, Schuff N, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW. Relationship between CSF biomarkers of Alzheimer's disease and rates of regional cortical thinning in ADNI data. *J Alzheimers Dis* 2011;26 Suppl 3:77-90.
85. Mayeux R, Small SA, Tang M, Tycko B, Stern Y. Memory performance in healthy elderly without Alzheimer's disease: effects of time and apolipoprotein-E. *Neurobiol Aging* 2001;22:683-9.
86. Farlow MR, He Y, Tekin S, Xu J, Lane R, Charles HC. Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:1898-901.
87. Caselli RJ, Dueck AC, Locke DEC, Hoffman-Snyder CR, Woodruff BK, Rapcsak SZ, et al. Longitudinal modeling of frontal cognition in APOE ε4 homozygotes, heterozygotes, and noncarriers. *Neurology* 2011;76:1383-8.
88. Ramakers IHGB, Visser PJ, Aalten P, Bekers O, Slegers K, van Broeckhoven CL, et al. The association between APOE genotype and memory dysfunction in subjects with mild cognitive impairment is related to age and Alzheimer pathology. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:101-8.
89. Roses AD. An inherited variable poly-T repeat genotype in TOMM40 in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2010;67:536-41.
90. Sklavounou E, Economou-Petersen E, Karadima G, Panas M, Avramopoulos D, Varsou A, et al. Apolipoprotein E polymorphism in the Greek population. *Clin Genet* 1997;52:216-8.
91. Τσοῦῶῶκῶῶ Μ, Μῶῶοῶζῶῶκῶῶ Μ, Μῶῶηῶῶβῶῶ Δ, Πῶῶτῶῶσαῶῶλῶῶδῶῶς Χ, Κῶῶῶζῶῶς Δ, Παῶῶπῶῶσῶῶωῶτῶῶρῶῶπῶῶυῶῶλῶῶοῶς Α. Καῶῶτῶῶνοῶμῶῶ ἁῶῶληῶῶηῶῶλων ἁῶῶποῶηῶῶπῶῶρωῶτῶῶεῶῶιῶῶν Ε σε ἁῶῶσῶῶθῶῶνῶῶι με ῶῶσο Alzheimer και σε φυσῶῶιοῶλοῶγῶῶκοῶυς ἠῶῶλικῶῶ-μῶῶνῶῶυς σε δῶῶιῶῶγμα ἑῶῶληῶῶνῶῶκοῶυ ἠῶῶληῶῶθῶῶσῶῶμοῶυ. *Νεῶῶροῶλοῶγῶῶ* 2006;15:96-108.
92. Calero M, Rostagno A, Matsubara E, Zlokovic B, Frangione B, Ghiso J. Apolipoprotein J (clusterin) and Alzheimer's disease. *Microsc Res Tech* 2000;50:305-15.
93. Hammad SM, Ranganathan S, Loukinova E, Twal WO, Argraves WS. Interaction of apolipoprotein

- J-amyloid beta-peptide complex with low density lipoprotein receptor-related protein-2/megalin. A mechanism to prevent pathological accumulation of amyloid beta-peptide. *J Biol Chem* 1997;272:18644–9.
94. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41:1088–93.
 95. Lambert J-C, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *CR1* associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41:1094–9.
 96. Lord J, Turton J, Medway C, Shi H, Brown K, Lowe J, et al. Next generation sequencing of *CLU*, *PICALM* and *CR1*: pitfalls and potential solutions. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2012;3:262–75.
 97. Ferrari R, Moreno JH, Minhajuddin AT, O'Bryant SE, Reisch JS, Barber RC, et al. Implication of common and disease specific variants in *CLU*, *CR1*, and *PICALM*. *Neurobiol Aging* 2012;33:1846.e7–18.
 98. Yerbury JJ, Poon S, Meehan S, Thompson B, Kumita JR, Dobson CM, et al. The extracellular chaperone clusterin influences amyloid formation and toxicity by interacting with prefibrillar structures. *FASEB J* 2007;21:2312–22.
 99. Zlokovic B V, Martel CL, Mackic JB, Matsubara E, Wisniewski T, McComb JG, et al. Brain uptake of circulating apolipoproteins J and E complexed to Alzheimer's amyloid beta. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;205:1431–7.
 100. Thambisetty M, Simmons A, Velayudhan L, Hye A, Campbell J, Zhang Y, et al. Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:739–48.
 101. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biol Psychiatry* 2014.
 102. Kelly BL, Ferreira A. Beta-amyloid disrupted synaptic vesicle endocytosis in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience* 2007;147:60–70.
 103. Kim WS, Weickert CS, Garner B. Role of ATP-binding cassette transporters in brain lipid transport and neurological disease. *J Neurochem* 2008;104:1145–66.
 104. Kim WS, Guillemain GJ, Glaros EN, Lim CK, Garner B. Quantitation of ATP-binding cassette subfamily-A transporter gene expression in primary human brain cells. *Neuroreport* 2006;17:891–6.
 105. Kim WS, Fitzgerald ML, Kang K, Okuhira K, Bell SA, Manning JJ, et al. *Abca7* null mice retain normal macrophage phosphatidylcholine and cholesterol efflux activity despite alterations in adipose mass and serum cholesterol levels. *J Biol Chem* 2005;280:3989–95.
 106. Chan SL, Kim WS, Kwok JB, Hill AF, Cappai R, Rye K-A, et al. ATP-binding cassette transporter A7 regulates processing of amyloid precursor protein in vitro. *J Neurochem* 2008;106:793–804.
 107. De Ferrari G V, Papassotiropoulos A, Biechele T, Wavrant De-Vrieze F, Avila ME, Major MB, et al. Common genetic variation within the low-density lipoprotein receptor-related protein 6 and late-onset Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:9434–9.
 108. Crehan H, Holton P, Wray S, Pocock J, Guerreiro R, Hardy J. Complement receptor 1 (*CR1*) and Alzheimer's disease. *Immunobiology* 2012;217:244–50.
 109. Rogers J, Li R, Mastroeni D, Grover A, Leonard B, Ahern G, et al. Peripheral clearance of amyloid beta peptide by complement C3-dependent adherence to erythrocytes. *Neurobiol Aging* 2006;27:1733–9.
 110. Rogers J, Strohmeyer R, Kovelowski CJ, Li R. Microglia and inflammatory mechanisms in the clearance of amyloid beta peptide. *Glia* 2002;40:260–9.
 111. Corneveaux JJ, Myers AJ, Allen AN, Pruzin JJ, Ramirez M, Engel A, et al. Association of *CR1*, *CLU* and *PICALM* with Alzheimer's disease in a cohort of clinically characterized and neuropathologically verified individuals. *Hum Mol Genet* 2010;19:3295–301.
 112. Schmidt C, Wolff M, von Ahnen N, Lange K, Friede T, Zerr I. *CR1* is potentially associated with rate of decline in sporadic Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci* 2014.
 113. Carey RM, Balcz BA, Lopez-Coviella I, Slack BE. Inhibition of dynamin-dependent endocytosis increases shedding of the amyloid precursor protein ectodomain and reduces generation of amyloid beta protein. *BMC Cell Biol* 2005;6:30.
 114. Tebar F, Bohlander SK, Sorkin A. Clathrin assembly lymphoid myeloid leukemia (*CALM*) protein: localization in endocytic-coated pits, interactions with clathrin, and the impact of overexpression on clathrin-mediated traffic. *Mol Biol Cell* 1999;10:2687–702.
 115. Bagyinszky E, Youn YC, An SSA, Kim S. The genetics of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* 2014;9:535–51.
 116. Harel A, Wu F, Mattson MP, Morris CM, Yao PJ. Evidence for *CALM* in directing *VAMP2* trafficking. *Traffic* 2008;9:417–29.
 117. Holler CJ, Davis PR, Beckett TL, Platt TL, Webb RL, Head E, et al. Bridging Integrator 1 (*BIN1*)

- Protein Expression Increases in the Alzheimer's Disease Brain and Correlates with Neurofibrillary Tangle Pathology. *J Alzheimers Dis* 2014.
118. Rosenthal SL, Kamboh MI. Late-Onset Alzheimer's Disease Genes and the Potentially Implicated Pathways. *Curr Genet Med Rep* 2014;2:85–101.
 119. Tan L, Yu J-T, Zhang W, Wu Z-C, Zhang Q, Liu Q-Y, et al. Association of GWAS-linked loci with late-onset Alzheimer's disease in a northern Han Chinese population. *Alzheimers Dement* 2013;9:546–53.
 120. Wechsler-Reya R, Sakamuro D, Zhang J, Duhadaway J, Prendergast GC. Structural analysis of the human BIN1 gene. Evidence for tissue-specific transcriptional regulation and alternate RNA splicing. *J Biol Chem* 1997;272:31453–8.
 121. Wigge P, Köhler K, Vallis Y, Doyle CA, Owen D, Hunt SP, et al. Amphiphysin heterodimers: potential role in clathrin-mediated endocytosis. *Mol Biol Cell* 1997;8:2003–15.
 122. Lynch DK, Winata SC, Lyons RJ, Hughes WE, Lehrbach GM, Wasinger V, et al. A Cortactin-CD2-associated protein (CD2AP) complex provides a novel link between epidermal growth factor receptor endocytosis and the actin cytoskeleton. *J Biol Chem* 2003;278:21805–13.
 123. Dustin ML, Olszowy MW, Holdorf AD, Li J, Bromley S, Desai N, et al. A novel adaptor protein orchestrates receptor patterning and cytoskeletal polarity in T-cell contacts. *Cell* 1998;94:667–77.
 124. Naj AC, Jun G, Beecham GW, Wang L-S, Vardarajan BN, Buross J, et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2011;43:436–41.
 125. Hirai H, Maru Y, Hagiwara K, Nishida J, Takaku F. A novel putative tyrosine kinase receptor encoded by the eph gene. *Science* 1987;238:1717–20.
 126. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 2007;39:168–77.
 127. Reitz C, Tokuhira S, Clark LN, Conrad C, Vonsattel J-P, Hazrati L-N, et al. SORCS1 alters amyloid precursor protein processing and variants may increase Alzheimer's disease risk. *Ann Neurol* 2011;69:47–64.
 128. Liang Y, Buckley TR, Tu L, Langdon SD, Tedder TF. Structural organization of the human MS4A gene cluster on Chromosome 11q12. *Immunogenetics* 2001;53:357–68.
 129. Peiper SC, Ashmun RA, Look AT. Molecular cloning, expression, and chromosomal localization of a human gene encoding the CD33 myeloid differentiation antigen. *Blood* 1988;72:314–21.
 130. Paloneva J, Manninen T, Christman G, Hovanes K, Mandelin J, Adolfsson R, et al. Mutations in two genes encoding different subunits of a receptor signaling complex result in an identical disease phenotype. *Am J Hum Genet* 2002;71:656–62.
 131. Colonna M. TREMs in the immune system and beyond. *Nat Rev Immunol* 2003;3:445–53.
 132. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368:117–27.
 133. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson P V, Snaedal J, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368:107–16.
 134. Ruiz A, Dols-Icardo O, Bullido MJ, Pastor P, Rodríguez-Rodríguez E, López de Munain A, et al. Assessing the role of the TREM2 p.R47H variant as a risk factor for Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging* 2013.
 135. Pottier C, Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Richard A-C, Rollin-Sillaire A, et al. TREM2 R47H variant as a risk factor for early-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013;35:45–9.
 136. Guerreiro RJ, Lohmann E, Brás JM, Gibbs JR, Rohrer JD, Gurunlian N, et al. Using exome sequencing to reveal mutations in TREM2 presenting as a frontotemporal dementia-like syndrome without bone involvement. *JAMA Neurol* 2013;70:78–84.
 137. Montalbetti L, Ratti MT, Greco B, Aprile C, Moglia A, Soragna D. Neuropsychological tests and functional nuclear neuroimaging provide evidence of subclinical impairment in Nasu-Hakola disease heterozygotes. *Funct Neurol* 2005;20:71–5.
 138. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson P V, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 2012;488:96–9.
 139. Hsieh CL, Koike M, Spusta SC, Niemi EC, Yenari M, Nakamura MC, et al. A role for TREM2 ligands in the phagocytosis of apoptotic neuronal cells by microglia. *J Neurochem* 2009;109:1144–56.
 140. Takahashi K, Rochford CDP, Neumann H. Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *J Exp Med* 2005;201:647–57.

141. Klesney-Tait J, Turnbull IR, Colonna M. The TREM receptor family and signal integration. *Nat Immunol* 2006;7:1266–73.
142. Neumann H, Takahashi K. Essential role of the microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) for central nervous tissue immune homeostasis. *J Neuroimmunol* 2007;184:92–9.
143. Cruchaga C, Kauwe JSK, Harari O, Jin SC, Cai Y, Karch CM, et al. GWAS of cerebrospinal fluid tau levels identifies risk variants for Alzheimer's disease. *Neuron* 2013;78:256–68.
144. Rohn TT. The triggering receptor expressed on myeloid cells 2: "TREM-ming" the inflammatory component associated with Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:860959.
145. Smith JD, Meehan MH, Crean J, McCann A. Alpha T-catenin (CTNNA3): a gene in the hand is worth two in the nest. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:2493–8.
146. Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Matsubara E, Shoji M, et al. Genetic association of CTNNA3 with late-onset Alzheimer's disease in females. *Hum Mol Genet* 2007;16:2854–69.
147. Pan X-L, Ren R-J, Wang G, Tang H-D, Chen S-D. The Gab2 in signal transduction and its potential role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 2010;26:241–6.
148. Reiman EM, Webster JA, Myers AJ, Hardy J, Dunckley T, Zismann VL, et al. GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. *Neuron* 2007;54:713–20.
149. Liang WS, Chen K, Lee W, Sidhar K, Corneveaux JJ, Allen AN, et al. Association between GAB2 haplotype and higher glucose metabolism in Alzheimer's disease-affected brain regions in cognitively normal APOEε4 carriers. *Neuroimage* 2011;54:1896–902.
150. Jin C, Wu C-Z, Liu X, Zhang F, Tian L, Yuan J, et al. GAB2 polymorphism rs2373115 confers susceptibility to sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2013;556:216–20.
151. Bettens K, Brouwers N, Engelborghs S, De Pooter T, De Deyn PP, Sleegers K, et al. DNMBP is genetically associated with Alzheimer dementia in the Belgian population. *Neurobiol Aging* 2009;30:2000–9.
152. Russell MB. Genetics of dementia. *Acta Neurol Scand Suppl* 2010:58–61.
153. Aisen PS, Vellas B, Hampel H. Moving towards early clinical trials for amyloid-targeted therapy in Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:324.
154. Traynor BJ, Singleton AB. Nature versus nurture: death of a dogma, and the road ahead. *Neuron* 2010;68:196–200.
155. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:168–74.
156. Marguerat S, Wilhelm BT, Bähler J. Next-generation sequencing: applications beyond genomes. *Biochem Soc Trans* 2008;36:1091–6.
157. Lill CM, Bertram L. Towards unveiling the genetics of neurodegenerative diseases. *Semin Neurol* 2011;31:531–41.
158. Tanzi RE. Alzheimer's Disease: From Genes to Therapies in the Whole Genome Era. 13th Int. Geneva/springf. Symp. *Adv. Alzheimer's Ther.*, 2014.
159. Alves L, Correia ASA, Miguel R, Alegria P, Bugalho P. Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. *Front Neurol* 2012;3:63.

«ΘΑ ΑΠΟΦΑΣΙΖΑΤΕ ΤΗ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΤΗΣ ΓΑΣΤΡΟΣΤΟΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΑΝΟΙΑ;». ΜΙΑ ΚΡΙΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Βιρβιδάκη Ι.-Ε.¹, Λιόκου Λ.², Νάσιος Γρ.³

¹ Παθολόγος Λόγου-Ομιλίας, Ειδικός Διαταραχών Σίτισης-Κατάποσης, Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων (2017), Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων, Τομέας Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

² Απόφοιτος Τμήματος Λογοθεραπείας ΤΕΙ Ηπείρου

³ Νευρολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Λογοθεραπείας ΤΕΙ Ηπείρου

Περίληψη

Στο σύνολό τους, οι ασθενείς με άνοια οι οποίοι χαρακτηρίζονται από προοδευτική έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, εντάσσονται σε μία ομάδα «υψηλού κινδύνου» για αφυδάτωση, υποσιτισμό και για ανάπτυξη πνευμονίας από εισρόφηση. Η αντιμετώπιση των διαταραχών σίτισης-κατάποσης που ταλανίζουν τους ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer στα μεσαία και τελικά στάδια της νόσου είναι μείζονος σημασίας, ενώ η διατήρηση της ελάχιστης απαιτούμενης διατροφικής λήψης αποτελεί καθημερινή πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς και άλλους επαγγελματίες υγείας. Για το μεγαλύτερο διάστημα του 20ού αιώνα η παροχή τεχνητής εντερικής διατροφής και κυρίως η διαδερμική ενδοσκοπική γαστροστομία (PEG) εθεωρείτο πως έληνε τα προβλήματα σίτισης-κατάποσης στην προχωρημένη άνοια, ενώ παράλληλα συνέβαλε στην επιμήκυνση της ζωής αυτών των ατόμων, χωρίς όμως να είναι αποδεδειγμένα τα οφέλη από τη χρήση της στον πληθυσμό αυτό.

Η συνεχής διαμάχη σχετικά με την τοποθέτηση ή μη διατροφικών καθετήρων στους ασθενείς με άνοια, υπογραμμίζει την ανάγκη για κατανόηση των μειονεκτημάτων και πλεονεκτημάτων αυτών καθώς επίσης και για τον προσδιορισμό του όρου «ποιότητα ζωής» και πώς ο κάθε εμπλεκόμενος την αντιλαμβάνεται. Απαραίτητη κρίνεται η ενημέρωση και η εκπαίδευση του ιατρικού προσωπικού και των συγγενών στην διαχείριση των προβλημάτων σίτισης και κατάποσης σε ασθενείς με άνοια προκειμένου να ελαττωθεί η τοποθέτηση μη αναγκαίων καθετήρων σίτισης και οι πιθανές επιπλοκές τους, να βελτιωθεί η φροντίδα του ασθενή και να μειωθεί το εκτεταμένο κόστος για το υγειονομικό σύστημα.

Λέξεις ευρητηρίου: Προχωρημένη άνοια, διαταραχές σίτισης-κατάποσης, πνευμονική εισρόφηση, διαδερμική ενδοσκοπική γαστροστομία (PEG), μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

“WOULD YOU DECIDE IN FAVOR OF A GASTROSTOMY TUBE IN PATIENTS WITH ADVANCED DEMENTIA?”. A CRITICAL REVIEW OF THE LITERATURE

Virvidaki I.-E.¹, Liokou L.², Nasios Gr.³

¹ Speech-Language Pathologist, Dysphagia Specialist, Department of Speech-Language Therapy, Technological Educational Institute of Epirus, Ioannina, Greece

² Speech Language Pathologist, Bachelor Degree from Technological Educational Institute of Epirus, Ioannina Greece, Department of Speech-Language Therapy

³ Neurologist, Professor at the Technological Educational Institute of Epirus, Ioannina Greece, Department of Speech-Language Therapy

Abstract

Overall, patients with dementia who are characterized by a progressive cognitive decline, are at “high risk” for dehydration, malnutrition and aspiration pneumonia. The management of feeding and swallowing disorders afflicting patients with dementia of the Alzheimer type in the middle and late stages of the disease, is critical while maintaining the minimum required nutrition poses a daily challenge for clinicians and other health professionals. For most of the 20th century, the provision of artificial enteral nutrition, especially percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG), was considered a “solution” in combating the problems of feed-

ing and swallowing in advanced dementia, while it was thought that it contributed to prolonging the life of these individuals. However, the benefits of its use in this population have not been proven.

The continuing controversy over the placement of food catheters in patients with dementia, highlights the need for understanding their advantages and disadvantages and for defining the term "quality of life" and how everyone involved sees it. It is deemed necessary to provide information and training to the medical staff and relatives to manage feeding and swallowing problems in patients with dementia in order to minimize the unnecessary placement of feeding tubes and their associated possible complications, improve patient care and reduce the extensive cost to the health system.

Key words: Advanced dementia, feeding and swallowing difficulties, aspiration pneumonia, percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG), non-pharmaceutical intervention

Εισαγωγή

Η άνοια αποτελεί μάστιγα για την κοινωνία ως μία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας των ηλικιωμένων ατόμων (1). Ασθενείς με προχωρημένη άνοια συχνά βιώνουν δυσκολίες σίτισης που συνοδεύουν την έκπτωση σε γνωστικές, γλωσσικές και λειτουργικές δεξιότητες. Από το 60-80% των ατόμων με άνοια που βρίσκονται σε μακροχρόνια φροντίδα, το 85% εμφανίζει αποδεδειγμένη άρνηση σίτισης. Υπολογίζεται πως περίπου οι μισοί από όλους τους ασθενείς με άνοια, θα χάσουν την ικανότητα αυτό-σίτισης εντός 8 χρόνων από τη διάγνυσή τους (2). Η υποθρεψία συμβάλλει στην αλληλοίωση της γενικής κατάστασης της υγείας και στην ταχύτερη απώλεια της ανεξαρτησίας, γεγονός που επιβαρύνει ιδιαίτερα την οικογένεια και τους φροντιστές οι οποίοι έρχονται αντιμέτωποι με δύσκολες αποφάσεις σχετικά με την συνέχιση της θρέψης δια του στόματος ή μέσω ενός καθετήρα (3).

Η χρήση σωλήνων σίτισης και κυρίως η διαδερμική ενδοσκοπική γαστροστομία, γνωστή και στην χώρα μας με το ξενόγλωσσο ακρωνύμιό της (PEG), είναι ευρέως διαδεδομένη στους ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο άνοιας (4). Μάλιστα, η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα ή γαστροστομίας αποτελεί προϋπόθεση ένταξης ατόμων με σοβαρές γνωστικές διαταραχές σε πολυοίους οίκους ευγηρίας προκειμένου η σίτιση να πραγματοποιείται απροβλημάτιστα και γρήγορα (5). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, έχουν διεξαχθεί αρκετές εμπειρικές έρευνες, τα αποτελέσματα των οποίων δεν υποστηρίζουν τα ορθολογικά πλεονεκτήματα που μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν πως πρόσφεραν στους ασθενείς αυτούς οι συγκεκριμένες παρεμβάσεις. Ως εκ τούτου, οι εμπλεκόμενοι παρoχείς υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να είναι έτοιμοι να συζητήσουν με τις οικογένειες τα πιο πρόσφατα δεδομένα που αφορούν στην αποτελεσματικότητα, τις επιπλοκές και άλλα ηθικά και νομικά ζητήματα σχετικά με την τοποθέτηση διατροφικών καθετήρων σε ασθενείς με άνοια (6).

Η υψηλή συσχέτιση της άνοιας με τις διαταραχές σίτισης-κατάποσης που συνολικά επονομάζονται ως «δυσφαγία», φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα όχι μόνο των φυσιολογικών αλλαγών στην αισθητικοκινητική λειτουργία αλληλά και των επιδράσεων της νευροπα-

θολογίας (7). Η κατανόηση των προβλεπόμενων αλλαγών στον μηχανισμό της μάσησης-κατάποσης με την πάροδο του χρόνου μπορεί να μας βοηθήσει να κατευθύνουμε τους ασθενείς με άνοια και τις οικογένειές τους καλύτερα.

Μεταβολές στο μηχανισμό μάσησης-κατάποσης με την πάροδο της ηλικίας

Στο στοματικό στάδιο η ελλιπή οδοντοστοιχία, η ξηρότητα των βλεννογόνων και η μειωμένη μυϊκή ισχύς μπορούν να επηρεάσουν τον χρόνο επεξεργασίας της τροφής και την προώθησή της προς τον φάρυγγα (8). Συχνά παρατηρείται μικρή καθυστέρηση στην έκλυση του αντανακλαστικού της κατάποσης καθώς και αυξημένη προσπάθεια διέλευσης του βλωμού κατά μήκος του φάρυγγα (9). Οι αρθρικές αλλαγές στους αυχενικούς σπονδύλους μπορούν επιπρόσθετα να ενοχοποιηθούν για την μειωμένη ελαστικότητα των φαρυγγικών τοιχωμάτων και την μειωμένη δύναμη των φαρυγγικών συσπάσεων. Στο οισοφαγικό στάδιο παρατηρείται δυσκολία στην διέλευση του βλωμού από την κρικοφαρυγγική περιοχή (10), αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης εκκολλημάτων σε αυτό τον πληθυσμό (11). Ο αυξημένος χρόνος διάβασης του βλωμού από το ένα στάδιο στο άλλο, σε συνδυασμό με το μειωμένο προστατευτικό αντανακλαστικό του βήχα, θέτουν σε κίνδυνο την ασφάλεια του αεραγωγού κατά τη σίτιση (12). Η τελευταία ένδειξη πιθανώς να εξηγεί το γεγονός πως αρκετά άτομα τρίτης ηλικίας συχνότερα εκδηλώνουν εισχώρηση του βλωμού στον λάρυγγικό προθάλαμο κατά την κατανάλωση βλωμού μεγαλύτερου όγκου.

Ανέκδοτα ακόμη αποτελέσματα από πρόσφατη μελέτη μας στην επίδραση της ηλικίας στον μηχανισμό μάσησης-κατάποσης ορίζουν την «πρεσβυφαγία» ως ξεχωριστή κλινική οντότητα αποδεικνύοντας πως η γήρανση επιβαρύνει και τη λειτουργία του μηχανισμού κατάποσης.

Διαταραχές σίτισης και κατάποσης στην άνοια τύπου Alzheimer

Τα άτομα με άνοια τύπου Alzheimer σταδιακά αναπτύσσουν οπτική αγνωσία της τροφής εμφανίζοντας

δυσκολίες στην αναγνώριση του φαγητού ως βρώσιμο, γεγονός που πιθανά εξηγεί τη βραδύτητα με την οποία ανοίγουν το στόμα τους. Καθώς η άνοια εξελίσσεται, η απραξία σίτισης δυσχεραίνει τη χρήση σκευών σίτισης, ενώ η απραξία κατάποσης παρεμποδίζει την έναρξη του στοματικού σταδίου κατάποσης με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος πρώιμης διαφυγής μέρους του βήλωμου σε έναν «ανοιχτό» αεραγωγό (13). Τα συμπτώματα της αγνωσίας και της απραξίας κατάποσης σταδιακά επιδεινώνονται σε βαθμό που απειλούν τη συνολική επάρκεια σίτισης αφού αναφέρονται περιπτώσεις ασθενών όπου η ενεργοποίηση της κάθε καταποτικής κίνησης καθυστερεί έως και 3-4 λεπτά ενώ με τα υγρά, ξεπερνά τα 5 δευτερόλεπτα (14,15).

Στην πορεία της νόσου, το κίνητρο και η συμμετοχή του ασθενή μειώνονται αισθητά, με αποτέλεσμα να παρατηρείται συχνά η άρνηση ή/και η αποστροφή στο φαγητό (16). Ένας επιπλέον επιβαρυντικός παράγοντας είναι η λήψη αντιψυχωσικών. Ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer που βρίσκονται υπό αντιψυχωσική αγωγή είναι 3 φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν δυσλειτουργίες στην κατάποση σε σχέση με άτομα της ίδιας ηλικίας που δεν παίρνουν αντιψυχωσικά φάρμακα (17). Περίπου το 14% των ασθενών που λαμβάνουν για μακρύ χρονικό διάστημα αλοπεριδόλη, ή άλλα κλασικά αντιψυχωσικά, αναπτύσσουν όψιμη δυσκινησία της γλώσσας, πιθανή παραμόρφωσή της και/ή κινήσεις αθέτωσης, καταστάσεις που με βεβαιότητα οδηγούν σε σημαντικές διαταραχές κατάποσης (18).

Τέλος, η απώλεια βάρους η οποία παρατηρείται σε >40% των ασθενών με άνοια τύπου Alzheimer, συμβαίνει ακούσιως σε όλα τα στάδια της νόσου (19). Σύμφωνα με τα παρόντα διαγνωστικά δεδομένα η απώλεια βάρους θεωρείται διαγνωστικό κριτήριο για την άνοια και μπορεί να οδηγήσει σε υποθρεψία (20). Υποστηρίζεται μάλιστα πως η ακούσια απώλεια βάρους αυξάνει την πιθανότητα θνησιμότητας, μειώνει την αντίσταση σε λοιμώξεις και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κατακλίσεων (21).

Σχεδιάζοντας «συντηρητικά» προγράμματα αντιμετώπισης της δυσφαγίας

Συνυπολογίζοντας όλες τις προαναφερθείσες παραμέτρους που επηρεάζουν την σίτιση, το θεραπευτικό κέντρο βάρους εστιάζεται στην εκπαίδευση και στήριξη των φροντιστών-συγγενών, στον έλεγχο του περιβάλλοντος σίτισης και σε προσαρμοστικές μεθόδους με απώτερο στόχο τη διατήρηση της αυτονομίας και της ποιότητας ζωής (22).

Ο ρόλος της αισθητηριακής ενίσχυσης

Πληθώρα αντισταθμιστικών και θεραπευτικών στρατηγικών έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιορίσουν τα προβλήματα σίτισης-κατάποσης στους ασθενείς με νευροεκφυλιστικές διαταραχές και συνοδό στο-

ματοφαρυγγική δυσφαγία. Ωστόσο, τα γνωστικά και επικοινωνιακά ελλείμματα που παρατηρούνται στους πάσχοντες με άνοια δυσχεραίνουν την αποκατάσταση της δυσφαγίας και υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα για εύρεση αντιρροπιστικών παρεμβάσεων που απαιτούν λιγότερες σωματικές και γνωστικές ικανότητες (23). Με αυτό το σκεπτικό, η παροχή ερεθισμάτων που διαφέρουν σε όγκο, γεύση, θερμοκρασία και υφή φαίνεται να επιταχύνει τη διαδικασία επεξεργασίας και προώθησης της τροφής σε ασθενείς που επιδεικνύουν καθυστερημένη έναρξη στοματικού σταδίου, απραξία και καθυστερημένη έκλυση του φαρυγγικού αντανακλαστικού (24).

Σε πρόσφατη έρευνά τους, οι Steele και Miller μελέτησαν τον ρόλο και την επίδραση των αισθητηριακών ερεθισμάτων στον μηχανισμό μάσησης-κατάποσης (25).

Αυτές παρατίθενται ακολούθως:

Πίεση: Αισθητηριακές πληροφορίες που αφορούν στην πίεση και το άγγιγμα από την γλώσσα και την υπερώα «ενημερώνουν» το κεντρικό νευρικό σύστημα για τη θέση του βήλωμου μέσα στη στοματική κοιλότητα, γεγονός που είναι σημαντικό για την έναρξη του στοματικού σταδίου της κατάποσης (26).

Θερμική-απτική διέγερση: Πειραματικές έρευνες καταδεικνύουν πως η διέγερση των πρόσθιων παρίσθμιων καμάρων με αποστειρωμένο κρύο εργαλείο ερεθισμού αυξάνει τον αριθμό των φαρυγγικών καταπόσεων (25). Συνήθως παρατηρείται έκλυση της κατάποσης μετά την απομάκρυνση του ερεθίσματος από το στόμα. Η απουσία του αντανακλαστικού κατάποσης καθιστά αδύνατη τη στοματική σίτιση.

Χημική διέγερση: Η Logemann και οι συνεργάτες της μέτρησαν τη διαφορά στην κατάποση ενός κανονικού βήλωμου κι ενός βήλωμου που το 50% του περιείχε χυμό λεμονιού, σε ασθενείς με νευρογενή δυσφαγία (27). Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως οι χρόνοι της στοματοφαρυγγικής μεταφοράς ήταν μικρότεροι στον ξινό βήλωμο. Σε παρόμοια έρευνα των Hamdy και των συνεργατών οι οποίοι χρησιμοποίησαν στον ξινό βήλωμο μόνο 10% κιτρικό οξύ, διαπιστώθηκε μικρή ή καθόλου διαφορά στην κατάποση (28). Αυτό αποδεικνύει πως για να επιτευχθεί η απαιτούμενη διέγερση, σημαντικό ρόλο έχει η ποσότητα του ξινού περιεχομένου στον βήλωμο (25).

Αεριούχα υγρά: Σε έρευνα που διεξήγαγε ο Nixon, διαπιστώθηκε πως τα ανθρακούχα υγρά μειώνουν σημαντικά το χρόνο της στοματικής και φαρυγγικής διέλευσης του βήλωμου, τη κατακράτηση του βήλωμου και τα επεισόδια εισρόφησης σε σύγκριση με μη αεριούχα υγρά (29). Οι Miura και συνεργάτες συμπέραναν πως τα ξινά και αεριούχα ερεθίσματα πιθανά αντικατοπτρίζουν μία πιο οργανωμένη ενεργοποίηση των υπογνάθιων μυών, στέλνοντας πιο κατάλληλες πληροφορίες στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας του εγκεφαλικού στελέχους (30). Η υπόθεση αυτή υποστηρίχθηκε περαιτέρω από τους Sdravou και συ-

νεργάτες οι οποίοι διαπίστωσαν σημαντική μείωση των επεισοδίων λαρυγγικής διείσδυσης και εισρόφησης με τη χρήση των αεριούχων βηλωμών στα άτομα με νευρογενή δυσφαγία. Αποδεικνύεται πως ένας αεριούχος βηλωμός δρα τόσο ως ερέθισμα πίεσης όσο και ως δυναμικό ερέθισμα γεύσης, συντελώντας σε πιο ασφαλή και αποτελεσματική κατάποση (23,29).

Συμπεριφορικές προσεγγίσεις στη σίτιση ασθενών με άνοια

Οι Watson και Green προέβησαν σε μία εκτεταμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατά το χρονικό διάστημα 1993-2003 σχετικά με μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις που προάγουν τη διαστοματική λήψη τροφής των ηλικιωμένων ατόμων με άνοια και προβλήματα σίτισης (31). Ανάμεσα σε αυτές, ανέδειξαν τη θετική επίδραση της λεκτικής παρότρυνσης (παροχή άμεσων λεκτικών νύξεων) και θετικής ενίσχυσης κατά τη διάρκεια των γευμάτων από τους φροντιστές (32).

Οι Athlin και Norberg μελέτησαν ασθενείς που σιτίζονταν από διαφορετικούς φροντιστές και ασθενείς που σιτίζονταν πάντα από τον ίδιο φροντιστή σε 14 γεύματα. Παρατηρήθηκε αυξημένη αλληλεπίδραση στην ώρα του γεύματος από τους ασθενείς που σιτίζονταν από σταθερό τροφό (33).

Οι Biernacki και Barratt ερεύνησαν την εξέλιξη 20 τροφίμων με άνοια σε οίκο ευγηρίας για περίοδο 6 χρόνων έπειτα από παροχή διαφορετικών συστάσεων τροφής, λήψη στοματικών θρεπτικών προσθέτων και εκπαίδευση του προσωπικού υγείας (34). Τα ευρήματα περιλάμβαναν βελτιωμένο διατροφικό επίπεδο σε όλους τους ασθενείς όπως διαπιστώθηκε από την αύξηση της σωματικής μάζας, την διατήρηση του βάρους, τη μεγαλύτερη διάρκεια συμπεριφορών αυτοσίτισης, και την μείωση της άρνησης για σίτιση και άλλων αρνητικών συμπεριφορών που σχετίζονται με την κατάποση.

Αξιοποιώντας το περιβάλλον για τη βελτίωση της θρέψης σε πάσχοντες με άνοια (21, 22, 35-40)

Παρακάτω παρουσιάζονται κάποιες τεκμηριωμένες συμβουλές για τη διαμόρφωση κατάλληλων συνθηκών σίτισης χρήσιμες τους συγγενείς και τους επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με τη σίτιση των ασθενών με προχωρημένη άνοια:

- Σίτιση σε ήσυχο και ήπιό περιβάλλον, ελεύθερο από διασπάσεις, με κατάλληλο φωτισμό και ήρεμη μουσική.
- Χρήση σκευών σίτισης με διαφορετικό χρώμα από το φαγητό. Ενδείκνυται η χρήση απλών ποτηριών και πιάτων, χωρίς σχέδια.
- Τοποθέτηση τροφής στο οπτικό πεδίο του ασθενή.
- Σίτιση ατόμων με διακυμάνσεις επιπέδου εγρήγορης μαζί με άτομα που επικοινωνούν και ενθαρρύνουν τις διαδικασίες σίτισης.

- Χρήση απλών οδηγίων από τους φροντιστές.
- Εξασφάλιση της κατάλληλης στάσης για ασφαλή και αποτελεσματική κατάποση, ώστε να επιτυγχάνεται έλεγχος του κορμού, της κεφαλής αλλά και της γνάθου.
- Παραμονή του ασθενή σε ορθή θέση 90° για >30 λεπτά μετά το γεύμα προς αποφυγή πνιγμού από παλινδρόμηση τροφής.
- Προτροπή για μικρότερα και συχνότερα γεύματα (παροχή 5 με 6 μικρών γευμάτων την ημέρα, σε συγκεκριμένες ώρες).
- Ενθάρρυνση του ασθενή για αυτο-σίτιση.
- Ενίσχυση στοματικής υγιεινής για μείωση της πιθανότητας εισρόφησης αποξηραμένων εκκρίσεων και ανάπτυξης βακτηριδίων και μολύνσεων. Η ενδελεχής στοματική φροντίδα που περιλαμβάνει διαρκή αφαίρεση της πλάκας από τα δόντια, τα ούλα και τα μάγουλα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης πνευμονικής εισρόφησης σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Ο ρόλος των διατροφικών καθετήρων για τη θρέψη ασθενών με άνοια τύπου Alzheimer

Η κλινική απόφαση για το αν ένας ασθενής με άνοια πρέπει να συνεχίζει τη σίτιση *per os* ή πρέπει να παραπεμφθεί για τοποθέτηση γαστροστομίας γεννά έντονες συναισθηματικές αντιδράσεις και πρέπει να λαμβάνεται μεταξύ του ασθενή (που συνήθως δεν διατηρεί αυτή την ικανότητα), των φροντιστών και του θεράποντα ιατρού και να διέπεται από επιστημονικούς, ηθικούς και νομικούς κανόνες (41). Οι αποφάσεις αυτές επηρεάζονται από την κουλτούρα, τη θρησκεία, τα «πιστεύω» της οικογένειας και του ασθενή, τα ψυχικά αποθέματα των φροντιστών και δεν στηρίζονται απαραίτητα σε επιστημονικά τεκμήρια (42).

Ο ασθενής με δυσφαγία κινδυνεύει αφ' ενός από τις συνέπειες του υποσιτισμού και αφ' ετέρου, από τις τραχειοπνευμονικές επιπλοκές της εισρόφησης. Αποφασιστική για την δυνατότητα διατήρησης της στοματικής σίτισης κρίνεται α) η επάρκεια της προσλαμβανόμενης τροφής και β) ο βαθμός εισρόφησης. Ένα κλινικό μέτρο για την επαρκή σίτιση από το στόμα είναι το σωματικό βάρος και η διάρκεια της κατάποσης. Αν κάθε μεταφορά του βηλωμού διαρκεί πάνω από 10', προκύπτει η ανάγκη επιπρόσθετης σίτισης με καθετήρα. Αντίστοιχα, αν εισροφάται άνω του 10% του βηλωμού, παρά το διατηρημένο αντανάκλαστικό του βήχα, δε θα πρέπει να συνεχίζεται η σίτιση από το στόμα (43).

Συνεπώς, η απόφαση για την τοποθέτηση γαστροστομίας σε πάσχοντες με άνοια, επηρεάζεται από ένα πρόσθετο εύρος παραμέτρων που σχετίζονται με τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενή, τις εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης και τη προσωπική γνώμη των επαγγελματιών υγείας και των συγγενών, χωρίς να είναι εμφανές ποια παράμετρος είναι σημαντικότερη (44).

Πλεονεκτήματα της διαδερμικής ενδοσκοπικής γαστροστομίας (PEG)

Η PEG τα τελευταία χρόνια έχει εδραιωθεί ως ασφαλής και αποτελεσματική εναλλακτική λύση συγκριτικά με την ανοιχτή χειρουργική γαστροστομία και το ποσοστό χειρουργικών επιπλοκών για την τοποθέτησή της είναι μικρότερο από 2% με αποτέλεσμα να είναι εύκολη η τοποθέτησή της σχεδόν σε όλες τις κλινικές περιπτώσεις (45).

Οι Yorkson, Miller και Strad αναφέρουν πως η χειρουργική τοποθέτηση ενός διατροφικού καθετήρα, μπορεί πράγματι να παρατείνει την ικανότητα του ασθενή να ευχαριστιέται τη διαδικασία σίτισης, παρεμποδίζοντας συγχρόνως τις καταστροφικές δευτερεύουσες συνέπειες της σοβαρής αφυδάτωσης και της απώλειας βάρους (46). Η PEG παρουσιάζεται ως ο τρόπος για βελτίωση της θρέψης, ενυδάτωσης και διατήρησης της σωματικής ακεραιότητας μέσω ενίσχυσης της πρωτεϊνικής πρόσληψης, παρεμπόδισης της πνευμονίας από εισρόφηση, βελτίωσης της λειτουργικής κατάστασης και παράτασης της ζωής (47). Υποστηρίζεται πως οι ασθενείς με σωλήνες γαστροστομίας έχουν προσδόκιμο ζωής 1 με 4 μήνες περισσότερο από αυτούς που τους αρνούνται, ή που δεν κρίνονται κατάλληλοι υποψήφιοι για αυτούς. Το πλεονέκτημα επιβίωσης είναι μεγαλύτερο για τους ασθενείς όπου ο σωλήνας PEG τοποθετείται προτού παρουσιαστούσαν αναπνευστικά προβλήματα (46).

Τέλος, υποστηρίζεται πως το κόστος της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης για έναν ασθενή με άνοια που θρέφεται μέσω καθετήρα, είναι μικρότερο από αυτό της σίτισής του από το στόμα και απαιτεί λιγότερο χρόνο φροντίδας από το νοσηλευτικό προσωπικό ή τους συγγενείς (48).

Μειονεκτήματα της διαδερμικής ενδοσκοπικής γαστροστομίας (PEG)

Υποθρεψία (36,47): Οι ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer οι οποίοι σταματούν τη λήψη τροφής από το στόμα, εμφανίζουν άμεσα υποθρεψία. Εννέα από 40 ασθενείς που σιτίζονταν μακροχρόνια με σωλήνες σίτισης και είχαν φτωχή λειτουργική και γνωστική κατάσταση, εμφάνισαν απώλεια βάρους και υποθρεψία ακόμα κι όταν τους παρέχονταν αυξημένα θρεπτικά πρόσθετα. Άλλες έρευνες φανερώνουν πως η απώλεια βάρους αυξάνεται σε συχνότητα και ποσοστιαία καθώς επιμκύνεται η διάρκεια παραμονής των σωλήνων σίτισης. Η αρνητική έκβαση αυτών των ασθενών πιθανά να είναι αναπόφευκτη παρά την τοποθέτηση διατροφικού καθετήρα.

Πνευμονία από εισρόφηση (46,49,50): Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα δεδομένα που να πιστοποιούν πως οι διατροφικοί καθετήρες μειώνουν την πνευμονία από εισρόφηση στους ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer. Έρευνα που εξέταζε την πιθανότητα πνευμονίας σε 104 νοσηλευόμενους ασθενείς με προχωρημένη

άνοια, φανέρωσε πως οι ασθενείς με καθετήρες σίτισης εμφάνισαν συγκριτικά περισσότερα επεισόδια πνευμονίας από εισρόφηση (58%) από τους ασθενείς χωρίς καθετήρες σίτισης. Σε άρθρο του, ο Plonk συγκεκριμένα αναδεικνύει την πνευμονική εισρόφηση ως την πιο συνηθισμένη αιτία θανάτου ύστερα από την τοποθέτηση PEG λόγω πιθανώς αυξημένης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Οι Alvarez-Fernandez και συνεργάτες, σε έρευνά τους σε 67 ασθενείς με προχωρημένη άνοια ηλικίας άνω των 65 ετών, κατέληξαν πως η υποθρεψία και η πνευμονία συνδέονται άμεσα και θετικά με τη θνησιμότητα.

Λειτουργική κατάσταση (47): Επί του παρόντος, τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση των διατροφικών καθετήρων για τη βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης σε ασθενείς με προχωρημένη άνοια Alzheimer, είναι περιορισμένα. Σε μια ανασκοπική παρακολούθηση νοσηλευόμενων ασθενών με άνοια που σιτίζονταν μέσω καθετήρα, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στην εντερική λειτουργία, στη νοητική κατάσταση, στο λόγο, στις καθημερινές δραστηριότητες και τη βάρδια κατά τη διάρκεια των 18 μηνών μετά την τοποθέτηση γαστροστομίας. Μόνο σε μία κλινική περίπτωση παρατηρήθηκε μερική βελτίωση στην ανώτερη και κατώτερη σωματική λειτουργία σε περίοδο 4 μηνών.

Επιβίωση (41,47,48,51-54): Η πλειονότητα των ασθενών και των οικογενειών τους προσφεύγουν στη «λήση» της γαστροστομίας προσδοκώντας την παράταση της ζωής του ανθρώπου τους. Ωστόσο, σε έρευνά τους, οι Meier και συνεργάτες συμπέραναν πως οι σωλήνες σίτισης δεν σχετίζονται με την επιβίωση και πως στις περιπτώσεις ασθενών με προχωρημένη νόσο Alzheimer, ανεξαρτήτου τρόπου σίτισης, το μέσο ποσοστό θνησιμότητας στους 6 μήνες είναι 50%. Αντίστοιχα αποτελέσματα ανέδειξαν και οι Swaroor και Bergstrom στην μελέτη τους όπου από όλους τους ηλικιωμένους ασθενείς με PEG, η θνησιμότητα των πασχόντων με άνοια παραμένει πολύ υψηλή, αγγίζοντας το 54% μέσα σε ένα μήνα και το 90% μέσα σε ένα χρόνο. Διαπιστώνεται πως οι ασθενείς που σιτίζονται μέσω διατροφικού καθετήρα εμφανίζουν τις ίδιες πιθανότητες θνησιμότητας με αυτούς που σιτίζονται δια του στόματος, ευρήματα που επιβεβαιώνονται και από την μελέτη των Murphy και Lipman.

Επιπλοκές (46,49): Τα ποσοστά επιπλοκών των PEG μπορούν να ποικίλουν μεταξύ 15-70%. Οι διαρροές από το σωλήνα, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ο ειλεός και η διάρροια αποτελούν πιθανές δυσμενείς συνέπειες που σχετίζονται με την τοποθέτηση ενός σωλήνα σίτισης και προκαλούν μεγάλη δυσφορία στους ασθενείς. Η εμφάνιση κατακλίσεων στους ασθενείς που σιτίζονται από διατροφικούς καθετήρες μπορεί να φτάσει το 65%. Επιπρόσθετες επιπλοκές περιλαμβάνουν τον πόνο στην πλευρά του σωλήνα, τις μεταβολικές διαταραχές, την εστιακή αιμορραγία και το αιμάτωμα. Μέσα σε ένα χρόνο, περίπου το 33% των ασθενών θα ζητήσουν να απομακρύνουν

τον σωλήνα, 20% θα εμφανίσουν γαστρεντερικές επιπλοκές, 4-8% θα εμφανίσουν λοιμώξεις, αιμορραγία, διαρροές, ερυθρότητα ή ερεθισμό.

Άλλες σκέψεις (22,55): Υπάρχουν αρκετοί μη κλινικοί παράγοντες που σαφώς επηρεάζουν την τελική απόφαση τοποθέτησης σωλήνων σίτισης. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η απομόνωση ενός ασθενή που σιτίζεται από καθετήρα, καθώς στις περιπτώσεις αυτές, συνήθως αποφεύγεται από τους συγγενείς η σίτιση σε διαφορετικά μη οικεία κοινωνικά περιβάλλοντα. Η Lacey προσθέτει πως οι νεότεροι ερευνητές της άνοιας, αποθαρρύνουν την τοποθέτηση καθετήρων σίτισης στους ασθενείς με προχωρημένη άνοια.

Αποτελέσματα ερευνών ύστερα από τοποθέτηση PEG σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer

Οι Becker και συνεργάτες διεξήγαγαν έρευνα σε 222 ασθενείς με δυσφαγία στους οποίους υπήρχαν και ασθενείς με άνοια (56). Από αυτούς οι 117 σιτίζονταν μέσω PEG και οι υπόλοιποι 105 σιτίζονταν στοματικά. Και οι δυο ομάδες συμμετείχαν σε πρωτόκολλα συντηρητικής θεραπείας με χρήση συμπεριφορικών αντιρροπιστικών μεθόδων. Συμπέραναν πως όλοι οι ασθενείς επωφελήθηκαν από τη λειτουργική θεραπεία, είτε είχαν PEG, είτε όχι. Μία ομάδα ασθενών μάλιστα μπόρεσε επιτυχώς να επιστρέψει σε πλήρη στοματική θρέψη. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με PEG εμφάνισαν περισσότερες επιπλοκές και μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας, παράλληλη την έγκαιρη τοποθέτηση του σωλήνα σε αυτούς με σοβαρή δυσφαγία.

Οι Lubart και συνεργάτες διεξήγαγαν έρευνα σε 111 ασθενείς με άνοια και δυσφαγία. Οι 89 σιτίζονταν μέσω ρινογαστρικού καθετήρα και οι 22 μέσω γαστροστομίας (4). Οι συγγενείς των ασθενών και το προσωπικό υγείας αντιμάχονταν των σωλήνων σίτισης. Ωστόσο, ενώ οι περισσότεροι από αυτούς θεωρούσαν πως οι σωλήνες σίτισης αποτελούν σημαντικό τρόπο κάλυψης των βασικών διατροφικών αναγκών του ασθενή τόσο σε υγρά όσο σε θρεπτικά συστατικά, επίσης θεωρούσαν πως οι σωλήνες σίτισης οδηγούν στο να υποφέρουν περισσότερο οι ασθενείς. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές κατέληξαν πως οι σωλήνες σίτισης παρέχουν επαρκή θρέψη και ενυδάτωση στους ασθενείς με προχωρημένη άνοια και πρέπει να εισάγονται κατόπιν ενδελεχούς ενημέρωσης για τα οφέλη και τα κόστη μίας τέτοιας παρέμβασης. Εντυπωσιακά είναι τα ευρήματα στη μελέτη των Mont και Clark όπου η χρήση των σωλήνων σίτισης σε ασθενείς με άνοια μειώθηκε κατά 80% έπειτα από εκπαίδευση του προσωπικού και παροχή κατάλληλων συμβουλών διαχείρισης των ασθενών από τους συγγενείς (57).

Ο Chernoff σε άρθρο του αναφέρει έρευνα στην οποία αξιολογήθηκαν 40 ασθενείς με άνοια Alzheimer που παρακολουθούνταν σε μονάδες ειδικής φροντίδας στην Ιταλία, για τη διατροφική τους κατάσταση. Στην

αρχή της έρευνας, οι 19 από τους 40 εμφάνιζαν σημάδια υποσιτισμού. Έπειτα από 6 μήνες συστηματικής παρέμβασης (ανάληψη και ρύθμιση συνθηκών στο περιβάλλον, παροχή βοήθειας στη σίτιση και αλλαγές στη στάση της σίτισης), ο αριθμός των ασθενών που υποσιτίζονταν μειώθηκε σημαντικά, από τους 19 στους 10 (48). Σε έρευνα των Chouinard και συνεργατών σε 47 ασθενείς με νόσο Alzheimer στον Καναδά οι οποίοι απεβίωσαν σε χρονικό διάστημα 2,5 ετών, διαπιστώθηκε πως ενώ σε κανένα ασθενή δεν είχε εισαχθεί σωλήνας σίτισης, υπήρχε μια συσχέτιση μεταξύ απώλειας βάρους, δυσφαγίας και θανάτου από πνευμονία (58).

Οι Finucane και οι συνεργάτες του, σε έρευνα που έκαναν στην Αμερική, λαμβάνοντας υπόψη τους δεδομένα από το 1966 μέχρι το 1999, ανακάλυψαν πως παρόλο που η αργή στοματική σίτιση μπορεί να αντικαταστήσει την αυξημένη, κατά τις δυο τελευταίες δεκαετίες, τοποθέτηση σωλήνων σίτισης σε ασθενείς με άνοια, δεν έγιναν προσπάθειες λήψης τροφής από το στόμα (59). Στο άρθρο τους, χρησιμοποιώντας βιβλιογραφικά δεδομένα και εστιάζοντας στον πληθυσμό των ασθενών με άνοια και δυσφαγία, συμπέραναν πως οι σωλήνες σίτισης δεν μειώνουν τον κίνδυνο εισρόφησης στοματικών εκκρίσεων, ή την εισρόφηση αναμασημένων γαστρικών υπολειμμάτων. Παρατήρησαν μάλιστα, σε άλλη μελέτη τους πως οι ασθενείς με στοματοφαρυγγική δυσφαγία που θρέφονταν από το στόμα, εμφάνισαν σημαντικά λιγότερα περιστατικά εισρόφησης από εκείνους που σιτίζονταν μέσω γαστροστομίας. Ακόμη, αναδεικνύεται από την ανάλυση βιοδεικτών πως οι σωλήνες σίτισης δεν βελτιώνουν την θρέψη στους ασθενείς με άνοια. Η επιβίωση των ασθενών με διατροφικούς καθετήρες δεν ήταν μεγαλύτερη από αυτούς που σιτίζονταν στοματικά. Οι κατακλίσεις δεν βελτιώθηκαν με την τοποθέτηση σωλήνων σίτισης, ούτε μειώθηκε ο κίνδυνος ανάπτυξης λοιμώξεων. Δεν παρατηρήθηκε αποδεδειγμένη βελτίωση στη λειτουργική κατάσταση των ασθενών με σωλήνες σίτισης. Τέλος, δεν υπήρξαν δεδομένα βελτίωσης της άνεσης των ασθενών που λάμβαναν τροφή μέσω καθετήρα.

Συμπεράσματα

Η σίτιση και η κατάποση στερεών και υγρών αποτελεί μια καθημερινή δραστηριότητα, που συνήθως παραβλέπεται στα τελικά στάδια της άνοιας τύπου Alzheimer. Η συνεχής νομική, επιστημονική και ηθική διαμάχη σχετικά με την τοποθέτηση ή μη καθετήρων σίτισης στους διαταραγμένους γνωστικά ασθενείς υπογραμμίζει την ανάγκη για κατανόηση των μειονεκτημάτων και πλεονεκτημάτων αυτών, καθώς επίσης και για τον προσδιορισμό του όρου «ποιότητα ζωής» και πώς ο καθένας την αντιλαμβάνεται.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με άνοια τελικού σταδίου, οι κίνδυνοι από τη θρέψη και ενυδά-

τωση μέσω σωλήνων σίτισης, υπερτερούν των πλεονεκτημάτων όπως έδειξαν τα αποτελέσματα αρκετών ερευνών. Άλλωστε η σίτιση μέσω PEG, αν και είναι επιβλαβής, συνδέεται με σημαντικές επιβαρύνσεις, ενώ ελάχιστα εμπειρικά στοιχεία αναφέρουν βελτίωση σε διατροφικές και λειτουργικές παραμέτρους σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

Συνεπώς, στις περιπτώσεις ασθενών με προχωρημένη άνοια, είναι απαραίτητη η εκπαίδευση τόσο του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, όσο και των συγγενών και φροντιστών για τα πιθανά προβλήματα σίτισης που επιπολάζουν στο συγκεκριμένο πληθυσμό και τις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην διαχείριση αυτών των προβλημάτων. Τέτοιου είδους συντηρητικές, υποστηρικτικές κατευθύνσεις μπορούν να βελτιώσουν τη φροντίδα του ασθενή και να μειώσουν το εκτεταμένο κόστος για το υγειονομικό σύστημα ώστε να αποφεύγονται οι τοποθετήσεις μη αναγκαίων καθετήρων σίτισης και οι πιθανές επακόλουθες επιπλοκές στον ηλικιωμένο πληθυσμό στον οποίο ανήκει αυτή η ομάδα ασθενών.

Τελικά, εσείς θα αποφασίζετε την τοποθέτηση γαστροστομίας σε ασθενείς με προχωρημένη άνοια; Αν κάποιος όφειλε να δώσει μία μονολεκτική απάντηση, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας θα τον οδηγούσε στο «όχι». Η γαστροστομία δεν πρέπει να διενεργείται με την ελπίδα ότι θα μειώσει τον κίνδυνο της εισρόφησης, ενώ διαφαίνεται από την βιβλιογραφική ανασκόπηση πως ο κλινικός δεν απαλλάσσεται από την έγκαιρη υιοθέτηση μίας προσέγγισης που θέτει την ενημέρωση και εκπαίδευση των φροντιστών στο επίκεντρο.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Pilotto A., Samcarlo D., Panza F., Paris F., D'Onofrio G., Cascavilla L. "The multidimensional prognostic index (MPI), based on a comprehensive geriatric assessment predicts short- and long-term mortality in hospitalized older patients with dementia". *Journal of Alzheimer's Disease* 18(1): 191-199, 2009.
- Detweiler M. B., Kim Y. K., Bass J. "Percutaneous endoscopic gastrostomy in cognitively impaired older adults: A geropsychiatric perspective". *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 19: 24-30, 2004.
- Pivi GA, Bertolucci PH, Scultz RR. "Nutrition in severe dementia". *Current Gerontology and Geriatrics Research*: 983056, 2012.
- Lubart E., Leibovitz A., Habot B. "Attitudes of relatives and nursing staff toward tube enteral feeding in severely demented patients". *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 19:31-34, 2004.
- Shanley C & O'Loughlin G. "Dysphagia among nursing home residents: an assessment and management protocol". *Journal of Gerontology Nursing* 26: 35-48, 2000.
- McNamara EP and Kennedy NP. "Tube feeding patients with advanced dementia: an ethical dilemma". *Proceedings of the Nutrition Society* 60(2): 179-185, 2001.
- Easterling C.S. & Robbins, E. "Dementia and Dysphagia". *Geriatric Nursing* 29 (4): 275-285, 2008.
- Cassolato, S.F., & Turnbull, R.S. "Xerostomia: Clinical aspects and treatment". *Gerontology* 20(2), 64-77, 2003.
- Yokoyama, M., Mitomi, N., Tetsuka, K., Tayama, N., & Nimi, S. "Role of laryngeal movement and effect of aging on swallowing pressure in the pharynx and upper esophageal sphincter". *Laryngoscope* 110(3), 434-439, 2000.
- Kawamura, O., Easterling, C., Aslam, M., Rittmann, T., Hoffmann C., & Shaker, R. "Laryngo-upper esophageal sphincter contractile reflex in humans deteriorates with age". *Gastroenterology* 127(1), 57-64, 2004.
- Leonard, R. "Swallowing in the Elderly: Evidence from Fluoroscopy". *Perspectives on Swallowing and Swallowing Disorders (Dysphagia)*, 19(4): 103-114, 2010.
- Allen, J.E., White, C.J., Leonard, R.J., & Belafsky, P.C. "Prevalence of penetration and aspiration on videofluoroscopy in normal individuals without dysphagia". *Otolaryngology Head Neck Surgery* 142(2), 208-213, 2010.
- Logemann, J.A. (1998). *Evaluation and treatment of swallowing disorders (2nd ed.)*. Austin, TX: Pro-Ed.
- Suski, N. S. & Nielsen, C.C. "Factors affecting food intake of women with Alzheimer's type dementia in long-term care". *Journal of the American Dietetic Association* 89: 1770-1773, 1989.
- Suh MK, Kim H, Na DL. Dysphagia in patients with dementia: Alzheimer versus vascular. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 23(2): 178-84, 2009.
- Steele, C.M., Greenwood C., Ens I., Robertson C., Seidman-Carlson R. "Mealtime difficulties in a home for the aged: not just dysphagia". *Dysphagia* 12(1): 43-50, 1997.
- Chheda N., Postma G., Johns M. "Geriatric Dysphagia". *Principles and Practice of Geriatric Surgery*, 44:539-551, 2011.
- Murry T., Carrau R. (2013). *Clinical Management of Swallowing Disorders, (3rd ed.)*. United Kingdom: Plural Publishing Inc.
- Albanese E, Taylor C, Siervo M, Stewart R, Prince MJ, Acosta D. "Dementia severity and weight loss: A comparison across eight cohorts. The 10/66 study". *Alzheimer's Dementia* 9(6): 649-656, 2013.
- Aziz A. N., Pijl H., Bloem R. AC. "Weight loss in neurodegenerative disorders". *Journal of Neurology* 255(12): 1872-1880, 2008.

21. Dorner B.: Nutrition for the dementia resident: How to handle common challenges. *Nursing Homes Long Term Care Management* 54(5): 29-30, 2005.
22. Amella J. E., Grant P. A., Mulloy C. "Eating Behaviour in Persons with Moderate to Late-stage Dementia: Assessment and Interventions". *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, 13(6): 360-367, 2008.
23. Sdravou K., Walshe M., Dagdilelis L. "Effects of carbonated liquids on oropharyngeal swallowing measures in people with neurogenic dysphagia". *Dysphagia* 27(2):240-250, 2012.
24. Logemann JA. "Dysphagia and Dementia:The challenge of dual diagnosis". *The ASHA Leader*, 2003.
25. Steele C., Miller A. "Sensory input pathways and mechanisms in swallowing: A review". *Dysphagia* 25: 323-333, 2010.
26. Stephen J., Taves D., Smith R., Martin R. "Bolus location at the initiation of pharyngeal stage of swallowing in healthy older adults". *Dysphagia* 20:266-272, 2005.
27. Logemann JA, Pauloski BR, Colangelo L, Lazarus C, Fujii M, Kahrilas PJ. "Effects of a sour bolus on oropharyngeal swallowing measures in patients with neurogenic dysphagia. *Journal of Speech and Hearing Research* 38(3): 556-63, 1995.
28. Hamdy S, Jilani S, Price V, Parker C, Hall N, Power M. "Modulation of human swallowing behavior by thermal and chemical stimulation in health and after brain injury". *Neurogastroenterology & Motility* (15): 69-77, 2003.
29. Nixon TS. "Use of carbonated liquids in the treatment of dysphagia. Network: a newsletter of dietetics in physical medicine and rehabilitation". New York: American Dietetic Association, 1997.
30. Miura Y, Morita Y, Koizumi H, Shingai T. "Effects of taste solutions, carbonation, and cold stimulus on the power frequency content of swallowing submental surface electromyography". *Chemical Senses* 34(4):325-31, 2009.
31. Watson R., Green S. "Feeding and dementia: a systematic literature review". *Journal of Advanced Nursing* 54(1):86-93, 2006.
32. Coyne ML, Hoskins L. "Improving eating behavior in dementia using behavioral strategies". *Clinical Nursing Research* (3): 275-90, 1997.
33. Athlin E., Norberg A. "Interaction between patients with severe dementia and their caregivers during feeding in a task assignment versus a patient-assignment care system". *European Nurse* 3(4): 215-227, 1998.
34. Biernacki C., Barratt J. "Improving the nutritional status of people with dementia". *British Journal of Nursing* 10(7): 1104-14, 2001.
35. Brush JA Meehan RA, Calkins MP. "Using the environment to improve intake for people with dementia". *Alzheimer's Care Quarterly* 3(4): 330-338, 2002.
36. Lejeune B., Kurfuerst Sh. "Collaboration with OT in treatment of dysphagia in severe dementia", 2009. Retrieved from www.asha.org/Events/convention/handouts/2009/2544_LeJeune_Joseph/.
37. Campbell-Taylor I. "Oropharyngeal Dysphagia in Long-Term Care: Misperceptions of Treatment Efficacy". *Journal of American Medical Directors Association* 9: 523-531, 2008.
38. Chang Ch., Roberts BL. "Strategies for feeding patients with dementia". *American Journal of Nursing* 111(4):36-44, 2011.
39. Hicks-Moore SL. "Relaxing music at mealtime in nursing homes: effects on agitated patients with dementia". *Journal Gerontology Nursing* 31(12):26-32, 2005.
40. Chalmers J, Pearson A. "Oral hygiene care for residents with dementia: a literature review". *Journal of Advanced Nursing* 52 (3): 410-9, 2005.
41. Sampson EL. "Palliative care for people with dementia". *British Medical Bulletin* 96: 160-174, 2010.
42. DeLegge HM. "Tube Feeding in Patients With Dementia; Where Are We?" *Nutrition Clinical Practice* 24:214-217, 2009.
43. Bigenzahn, W. & Denk, D. M. (2007). *Στοματοφαρυγγικές Δυσφαγίες: Αιτιολογία, Κλινική εικόνα και Θεραπεία Διαταραχών Κατάποσης*. (Αναγνώστου Ε., Μοσχοβάκης Ε., Μεταφ.). Αθήνα: Πασχαλίδης.
44. Jones E., Kaldjian L., Forman-Hoffman V. "Factors associated with gastrostomy tube feeding in dementia: A structured literature review". *Alzheimer's & Dementia* 2:234-242, 2006.
45. Plonk WM. "To PEG or not to PEG". *Practical Gastroenterology* 29(7): 16, 2005.
46. Yorkson, M. K., Miller, M. R., Strad A. E. (2004). *Management of Speech and Swallowing in Degenerative Diseases, (2nd ed)*. United States: Pro-Ed.
47. Li I. "Feeding tubes in persons with severe dementia". *American Family Physician*, 659(8):1605-1610, 2002.
48. Chernoff R. "Tube Feeding Patients With Dementia". *Nutrition Clinical Practice* 21: 142-146, 2006.
49. Plonk W. "PEG tubes in adults: Use, overuse and the SLP's role". In: ASHA Professional Development, 2008.
50. Alvarez-Fernandez B., Garcia-Ordóñez MA, Martínez-Manzanares C, Gómez-Huelgas R. "Survival of a cohort of elderly patients with advanced dementia: nasogastric tube feeding as a risk factor for mortality". *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20 (4): 363-70, 2005.
51. Shah S. "A Patient with dementia and cancer: to

- feed via percutaneous endoscopic gastrostomy tube or not?" *Palliative Medicine*, 20:711-714, 2006.
52. Meier DE, Ahronjeim JL, Morris J, Basking-Lyons S, Morrison RS. "Feeding tubes in patients with severe dementia". *American Family Physician* 65(8): 1605-1611, 2002.
53. Swaroop S, Bergstrom LR. "PEG in patients with dementia". *American Journal of Gastroenterology* 98: 1904, 2003.
54. Murphy LM, Lipman TO. "Percutaneous endoscopic gastrostomy does not prolong survival in patients with dementia". *Archives Internal Medicine* 163(9): 2397, 2003.
55. Lacey D. "Tube feeding, antibiotics and hospitalization of nursing home residents with end-stage dementia: Perceptions of key medical decision-makers". *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 20:211-218, 2005.
56. Becker R., Nieczaj R., Egge K. "Functional Dysphagia Therapy and PEG Treatment in a Clinical Geriatric Setting". *Dysphagia* 26: 108-116, 2011.
57. Mont C, Clark E. "Using rapid-cycle quality improving methodology to reduce feeding tubes in patients with advanced dementia: before and after study". *British Medical Journal* 329(7464):491-4, 2004.
58. Chouinard J, Lavigne E & Villeneuve C. "Weight loss, dysphagia and outcome in advanced dementia". *Dysphagia* 13:151-155, 1998.
59. Finucane TE, Christmas E & Travis K. "Tube feeding in patients with advanced dementia: A review of the evidence". *Journal of American Medical Association* 282:1365-70, 1999.

Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΩΝ ΠΑΓΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΩΝ ΣΕ ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΙΑΤΡΕΙΟΥ

Κερασνούδης Α.

Κλινική Άγιος Λουκάς, Πανόραμα, Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Οι παγιδευτικές νευροπάθειες αποτελούν ένα από τα συχνότερα αίτια αναζήτησης νευρολογικής βοήθειας στο γενικό πληθυσμό. Ανάμεσα σε αυτές, σημαντικότερη θέση καταλαμβάνουν το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα, η νευροπάθεια του ωλενίου νεύρου στον αγκώνα, αλλά και του περονιαίου νεύρου στο ύψος της κεφαλής της περόνης.

Μία ολοκληρωμένη προσέγγιση στις παγιδευτικές νευροπάθειες απαιτεί την εκτίμηση τόσο του είδους και της βαρύτητας τους, όσο και την αποκάλυψη της γενεσιουργού αιτίας τους. Με τη τεχνολογική ανάπτυξη της υψίσυχνης υπερηχογραφίας, απέκτησε ο νευρολόγος ένα νέο διαγνωστικό εργαλείο, το οποίο ήρθε να προστεθεί δίπλα στον νευροφυσιολογικό έλεγχο, για την εκτίμηση των ασθενών με σημεία προσβολής του περιφερικού νευρικού συστήματος.

Στόχος της παρούσας εργασίας αποτελεί η παράθεση μίας σειράς περιστατικών από την καθημερινή πρακτική, όπου ο συνδυασμός νευροφυσιολογικού και υπερηχογραφικού ελέγχου συνέβαλε αποφασιστικά στην αποκάλυψη της αιτίας της περιφερικής νευροπάθειας.

Λέξεις ευρετηρίου: Νευρομυϊκός υπέρηχος, περιφερικές νευροπάθειες, μέσο νεύρο, κερκιδικό νεύρο

THE CONTRIBUTION OF NEUROMUSCULAR ULTRASOUND IN THE DIAGNOSTIC OF ENTRAPMENT NEUROPATHIES IN AN OUTPATIENT SETTING

Kerasnoudis A.

St Luke Hospital, Panorama, Thessaloniki

Abstract

Entrapment neuropathies are one of the most common causes for seeking special neurological care in general population. Among them, the most frequent are the carpal and cubital tunnel syndrome, followed by the radial neuropathy in spiral groove and fibular entrapment at the fibular head.

A holistic approach to peripheral nerve impairment requires not only the assessment of the type and severity of the nerve damage, but also the discovery of the underlying cause of the neuropathy. The recent development of high frequency ultrasound provided the neurologist with a new diagnostic tool to evaluate patients with signs of peripheral nerve disease.

Aim of this manuscript is to provide a series of cases from everyday practice, where the combination of electrophysiology and neuromuscular ultrasound contributed determinantly to the discovery of the underlying cause of entrapment neuropathy.

Key words: Neuromuscular ultrasound, peripheral neuropathies, median nerve, radial nerve

Εισαγωγή

Η υπερηχογραφία των ενδοκράνιων και εξωκράνιων τμημάτων των εγκεφαλικών αγγείων κατέχει τα τελευταία 30 χρόνια σημαντική θέση στη διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με αγγειακές βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η ανάπτυξη ωστόσο τα τελευταία χρόνια της υψίσυχνης υπερηχογραφίας (> 12MHz) προσέφερε στο νευρολόγο ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τη λεπτομερή απεικονιστική μελέτη των δομών του περιφερικού νευρικού συστήματος (ΠΝΣ).

Οι πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές παθολογικών υπερηχογραφικών ευρημάτων στο ΠΝΣ δημοσιεύθηκαν το 1985 από τους Solbiati και συν., οι οποίοι κατέγραψαν τις αλλοιώσεις του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου σε πτωματικά ανατομικά παρασκευάσματα¹. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα του συνδρόμου του καρπιαίου σωλήνα παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά από τους Fornage και Rifkin, ανοίγοντας ουσιαστικά το δρόμο σε μια καινοτόμο διαγνωστική προσέγγιση των παγιδευτικών νευροπαθειών². Τη τεχνολογική πρόοδο των υπερηχογραφικών συσκευών ακολούθησε πληθώρα δημοσιεύσεων γύρω από τα υπερηχογραφικά ευρήματα των κλινικά πιο συχνών νευροπαθειών (σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα, νευροπάθειες του ωληνίου, κερκιδικού ή περονιαίου νεύρου) με απώτερο στόχο την αξιόπιστη απεικονιστική αποσαφήνιση της αιτιολογίας τους³⁻¹⁰.

Στόχος της παρούσας εργασίας αποτελεί η παράθεση μίας σειράς περιστατικών από την καθημερινή πρακτική, όπου ο νευρομυϊκός υπέρηχος συνέβαλε αποφασιστικά στην αποκάλυψη της αιτίας της περιφερικής νευροπάθειας.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

Αντρας 25 ετών, σιδηρουργός, προσήλθε στο ιατρείο, με στόχο τη νευρολογική εκτίμηση μίας πτώσης του άκρου ποδός από 3ημέρου. Στο ιστορικό αναφερόταν τραυματική κάκωση του ανωτέρου τμήματος της αριστερής περόνης προ 7ημέρου, η οποία προκλήθηκε ύστερα από πτώση βαρέος αντικειμένου σιδήρου. Ο απεικονιστικός έλεγχος με ακτινογραφία της κνήμης και της περόνης δεν ανέδειξε στοιχεία κατάγματος, ενώ στην περιοχή της κάκωσης διαπιστώθηκε μακροσκοπικά η ύπαρξη αιματώματος (Εικόνα 1α).

Κατά τη **νευρολογική εξέταση** διαπιστώθηκε πάρεση του προσθίου κνημιαίου (MRC Scale II), του βραχέος και μακρού εκτείνοντα το μεγάλο δάκτυλο (MRC Scale II), του βραχέος και μακρού εκτείνοντα τους δακτύλους μύς (MRC Scale III), ενώ ο μακρύς και βραχύς περονιαίος μύς ελέγχθηκαν με φυσιολογική μυϊκή ισχύ (MRC Scale V). Κατά την εξέταση της αισθητικότητας διαπιστώθηκε υπαισθησία στην ανατομική περιοχή ανάμεσα στο I-II δάκτυλο. Με βάση την κλινική εικόνα θεωρήθηκε εντοπιστικά η βλάβη στο εν τω βάθει περονιαίο νεύρο.

Εικόνα 1α. Μακροσκοπική εμφάνιση αιματώματος της κατά γόναυ άρθρωσης με επέκταση προς την κεφαλή της περόνης



Ο **νευροφυσιολογικός έλεγχος** ανέδειξε μπλοκ αγωγιμότητας του περονιαίου νεύρου στο ύψος της περόνης, με φυσιολογικό αισθητικό δυναμικό (sNAP) του επιπολής περονιαίου νεύρου. Ο ηλεκτρομυογραφικός έλεγχος του προσθίου κνημιαίου και βραχέος περονιαίου μύς αναμενόμενα δεν ανέδειξε παθολογική αυτόματη δραστηριότητα.

Η **υπερηχογραφική εξέταση** του περονιαίου νεύρου στο ύψος της αριστερής περόνης ανέδειξε ανατομική συνέχεια του νεύρου, με οίδηματώδη ωστόσο ανάπτυξη κυρίως του εν τω βάθει κλάδου και εξωγενή πίεση από το ανεπτυγμένο τοπικά αιμάτωμα. Ο αντίστοιχος επιπολής κλάδος ελέγχθηκε με φυσιολογική ηχογένεια και εμβαδό (Εικόνα 1β). Στον ασθενή συ-

Εικόνα 1β. Υπερηχογράφημα περονιαίου νεύρου στο ύψος της κεφαλής της περόνης



Υπερηχογραφική απεικόνιση του οίδηματος του εν τω βάθει περονιαίου νεύρου καθώς και του αιματώματος περίξ αυτού.

Εικόνα 1γ. Υπερηχογραφική επανεξέταση περιονιαίου νεύρου στο ύψος της κεφαλής της περόνης



Υπερηχογραφική απεικόνιση της αποκατάστασης της νχογένειας και του εμβαδού του εν τω βάθει περιονιαίου νεύρου καθώς και της εξάλειψης του αιματώματος

στήθηκε επείγουσα χειρουργική αποσυμπίεση του νεύρου, η οποία και διενεργήθηκε από το θέρáποντα ορθοπεδικό.

Follow up: Ο ασθενής εμφάνισε 3 μήνες μετά φυσιολογική μυϊκή ισχύ του κάτω άκρου, εξάλειψη του μπλοκ αγωγιμότητας, αλλά και αποκατάσταση της νχοδομής του νεύρου (Εικόνα 1γ).

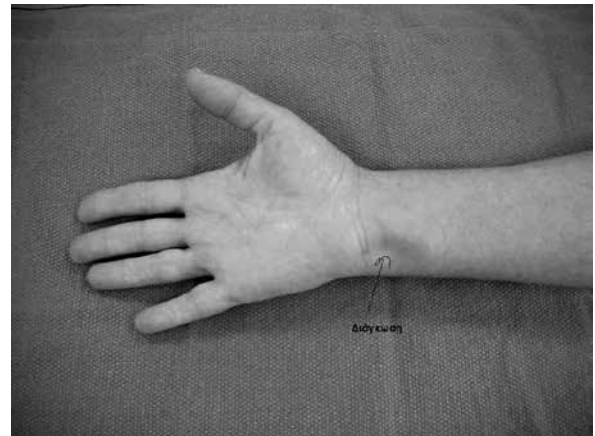
Συμπέρασμα: Στη συγκεκριμένη περίπτωση ο νευροφυσιολογικός έλεγχος βοήθησε στη διάγνωση του είδους και της βαρύτητας της νευροφυσιολογικής διαταραχής (μπλοκ αγωγιμότητας), προσφέροντας σημαντικές θετικές προγνωστικές πληροφορίες στο νευρολόγο. Η υπερηχογραφική εξέταση συνέβαλε δε αποφασιστικά στην αποκάλυψη της ανατομικής συνέχειας του νεύρου (θετικό προγνωστικό εύρημα), τη διαπίστωση της βαρύτητας της δομικής βλάβης του νεύρου, αλλά και της αιτίας της εν λόγω νευροπάθειας. Σε μία συνεδρία κατέστη δυνατή η αποσαφήνιση της αιτίας και η λήψη της ενδεδειγμένης θεραπευτικής απόφασης.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

Άντρας 20 ετών, φυσικοθεραπεύτης, προσήλθε στο ιατρείο με στόχο τη νευρολογική εκτίμηση μίας αιμωδίας του αριστερού IV-Vου δακτύλου από 3μήνου. Ο ασθενής ανέφερε στο απώτερο αναμνηστικό τη βραδεία ανάπτυξη μίας ανώδυνης διόγκωσης στο ωλένιο τμήμα του κατώτερου αντιβραχίου από 6μήνου. Κινητικά ελλείμματα δεν αναφέρονταν.

Κατά τη **νευρολογική εξέταση** διαπιστώθηκε μακροσκοπικά η ύπαρξη ανώδυνης, μαλακής στην υφή, διόγκωσης στο ωλένιο τμήμα του κατώτερου αντιβραχίου (Εικόνα 2α). Σημεία πάρεσης των μυών του ωλενίου νεύρου δε διαπιστώθηκαν, ενώ καταγράφηκε υπαισθησία στην κατανομή του ίδιου νεύρου, χωρίς

Εικόνα 2α. Εμφάνιση διόγκωσης του κατώτερου τμήματος της δεξιάς ωλένης



συμμετοχή ωστόσο του ραχιαίου αισθητικού κλάδου (ramus dorsalis). Με βάση την κλινική εικόνα θεωρήθηκε εντοπιστικά η βλάβη στο κανάλι του Loge ή περιφερικότερα αυτού.

Ο **νευροφυσιολογικός έλεγχος** ανέδειξε φυσιολογική κινητική απάντηση του ωλενίου νεύρου (cMAP), με στοιχεία αξονικής προσβολής των αισθητικών ινών αυτού προς τον IV και V δάκτυλο. Η αντίστοιχη μελέτη του ραχιαίου αισθητικού κλάδου (ramus dorsalis) ανέδειξε φυσιολογικά ευρήματα.

Η **υπερηχογραφική εξέταση** του ωλενίου νεύρου στο ύψος του καναλιού Guyon ανέδειξε φυσιολογικό εμβαδό του νεύρου, με διαταραχή ωστόσο της φυσιολογικής του νχογένειας. Πέριξ του νεύρου αποκαλύφθηκε εντός του ωλενίου καμπήτρα του καρπού η ύπαρξη υπερηχογενούς, ομοιογενούς χωροκατακτητικής εξεργασίας, χωρίς αγγειοβρίθεια, σε ανατομική συνέχεια με το ωλένιο νεύρο (Εικόνα 2β). Η εν λόγω χωροκατακτητική εξεργασία εμφάνιζε υπερηχογραφι-

Εικόνα 2β. Υπερηχογράφημα του ωλενίου νεύρου στο ύψος του καναλιού του Loge



Υπερηχογραφική απεικόνιση της παγίδευσης του ωλενίου νεύρου (1) από λίπωμα (2) του ωλενίου καμπήτρα του καρπού (ΩΚ). ΕΚΔ = εν τω βάθει καμπήτρα των δακτύλων

Εικόνα 2γ. Υπερηχογραφική επανεξέταση του ωληνίου νεύρου στο ύψος του καναλιού του Loge



Υπερηχογραφική απεικόνιση της αποκατάστασης της νχογένειας και του εμβαδού του ωληνίου νεύρου (1) 3 μήνες μετά την αφαίρεση του λιπώματος του ωληνίου καμπήρα του καρπού (ΩΚ)

κά χαρακτήρες ενδομυϊκού λιπώματος. Στην ασθενή συστήθηκε χειρουργική αποσυμπίεση του νεύρου, η οποία και διενεργήθηκε από το θεράποντα νευροχειρουργό. Η βιοψία της βλάβης επιβεβαίωσε την ύπαρξη λιπώματος.

Follow up: Η ασθενής εμφάνισε 3 μήνες μετά το χειρουργείο μερική αποκατάσταση της υπαισθησίας, με σαφή βελτίωση της νχοδομής του νεύρου (Εικόνα 2γ).

Συμπέρασμα: Στη συγκεκριμένη περίπτωση ο νευροφυσιολογικός έλεγχος βοήθησε στη διάγνωση της βαρύτητας της νευροφυσιολογικής διαταραχής (αξονική βλάβη), προσφέροντας σημαντικές εντοπιστικές πληροφορίες (μέσω της μέτρησης του ραχιαίου αισθητικού κλάδου) στο νευρολόγο. Η υπερηχογραφική εξέταση συνέβαλε δε αποφασιστικά στην αποκάλυψη της βαρύτητας της δομικής βλάβης του νεύρου, αλλιλά και της αιτίας της εν λόγω νευροπάθειας. Σε μία συνεδρία κατέστη δυνατή η αποσαφήνιση της αιτίας και η λήψη της ενδεδειγμένης θεραπευτικής απόφασης.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 3

Γυναίκα 27 ετών, επαγγελματίας γυμνάστρια, προσήλθε στο νευρολογικό ιατρείο με στόχο τη νευρολογική εκτίμηση μίας αιμωδίας του δεξιού I-III δακτύλου από 6μήνου. Η ασθενής ανέφερε στο απώτερο αναμνηστικό την εμφάνιση της αιμωδίας, ιδιαίτερα ύστερα από την έναρξη τακτικών ασκήσεων ενδυνάμωσης του αντιβραχίου με ελατήρια χειρός. Κινητικά ελλείμματα δεν αναφερόταν.

Κατά τη **νευρολογική εξέταση** διαπιστώθηκε: αρνητικό σημείο Tinnel και Phanel πάνω από τον καρπιαίο σωλήνα, υπαισθησία στην κατανομή του δεξιού μέσου νεύρου, με συμμετοχή ωστόσο και του παλαμιαίου

Εικόνα 3α. Μακροσκοπική απεικόνιση της ανατομικής περιοχής της υπαισθησίας της αριστερής άκρας χειρός



αισθητικού κλάδου του θέναρος, ενώ η εξέταση της μυϊκής ισχύος δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα (Εικόνα 3α). Με βάση την κλινική εικόνα η βλάβη θεωρήθηκε εντοπιστικά κεντρικότερα του ύψους του καρπιαίου σωλήνα.

Ο **νευροφυσιολογικός έλεγχος** ανέδειξε φυσιολογική κινητική απάντηση (cMAP), ενώ η συγκριτική μελέτη της αισθητικής ταχύτητας αγωγής (sCV) προς τον IV δάκτυλο, ανέδειξε σημαντική μείωση της ταχύτητας του μέσου σε σχέση με το ωλήνιο νεύρο (>10m/s) ως ένδειξη αρχόμενης προσβολής του μέσου νεύρου. Ο ηλεκτρομυογραφικός έλεγχος με ηλεκτρόδιο βελόνας του βραχέος απαγωγού του αντίχειρα, του βραχέος καμπήρα του αντίχειρα, του εν τω βάθει καμπήρα των δακτύλων και του στρογγύλου πρηνιστή μυός δεν ανέδειξε παθολογική αυτόματη δραστηριότητα ή χρόνιες νευρογενείς αλλοιώσεις.

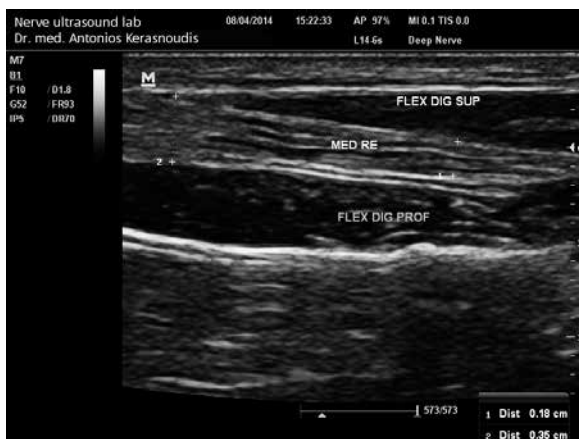
Η **υπερηχογραφική εξέταση** του μέσου νεύρου

Εικόνα 3β. Υπερηχογράφημα του μέσου νεύρου στο ύψος του κατώτερου αντιβραχίου



Υπερηχογραφική απεικόνιση του οιδήματος του μέσου νεύρου και της παγίδευσης του στο ανατομικό διάστημα μεταξύ του επιπολής (FDS) και του εν τω βάθει καμπήρα των δακτύλων (FDP)

Εικόνα 3γ. Υπερηχογράφημα του μέσου νεύρου στο ύψος του κατώτερου αντιβραχίου



Επιμήκης υπερηχογραφική απεικόνιση του οιδήματος του μέσου νεύρου και της παγίδευσης του στο ανατομικό διάστημα μεταξύ του επιπολής (FDS) και του εν τω βάθει καμπήρα των δακτύλων (FDP)

ανέδειξε φυσιολογικό εμβαδό και ηχογένεια στο ύψος του καρπιαίου σωλήνα. Κατά τη μελέτη ωστόσο του νεύρου στο κατώτερο αντιβράχιο διαπιστώθηκε οίδηματώδης ανάπτυξη του στο ανατομικό διάστημα μεταξύ του επιπολής και εν τω βάθει καμπήρα των δακτύλων (Εικόνα 3β). Η αναπαράσταση της άσκησης με το ελατήριο του γυμναστηρίου υπό υπερηχογραφική παρακολούθηση ανέδειξε στις επιμήκεις τομές παγίδευση του νεύρου λόγω σύσπασης των καμπήρων μυών των δακτύλων (Εικόνα 3γ). Στην ασθενή συστήθηκε συμπτωματική αγωγή per os με κορτικοστεροειδή και αποχή από τις ασκήσεις με ελατήριο.

Follow up: Η ασθενής εμφάνισε 3 μήνες μετά την

Εικόνα 3δ. Υπερηχογράφημα του μέσου νεύρου στο ύψος του κατώτερου αντιβραχίου μετά θεραπεία



Υπερηχογραφική απεικόνιση της αποκατάστασης του οιδήματος του μέσου νεύρου στο ανατομικό διάστημα μεταξύ του επιπολής (FDS) και του εν τω βάθει καμπήρα των δακτύλων (FDP)

παύση των ασκήσεων πλήρη αποκατάσταση της υπαισθησίας, αλλά και της ηχοδομής του νεύρου (Εικόνα 3δ).

Συμπέρασμα: Στη συγκεκριμένη περίπτωση ο νευροφυσιολογικός έλεγχος βοήθησε στη διάγνωση της βαρύτητας της νευροφυσιολογικής διαταραχής (απομυελινωτική βλάβη), μη προσφέροντας ωστόσο εντοπιστικές της βλάβης πληροφορίες. Η υπερηχογραφική εξέταση συνέβαλε δε αποφασιστικά στην αποκάλυψη της βαρύτητας της δομικής βλάβης του νεύρου, αλλά και της αιτίας της εν λόγω νευροπάθειας. Σε μία συνεδρία κατέστη δυνατή η αποσαφήνιση της αιτίας και η λήψη της ενδεδειγμένης θεραπευτικής απόφασης.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 4

Γυναίκα 62 ετών, καθαρίστρια, προσήλθε στο νευρολογικό ιατρείο με στόχο τη νευρολογική εκτίμηση μίας πτώσης της άκρας χειρός (drop hand) δεξιά από 2ημέρου. Η ασθενής ανέφερε στο αναμνηστικό της τη διαπίστωση της αδυναμίας έκτασης του καρπού, του αντίχειρα και των λοιπών δακτύλων μετά την πρωινή αφύπνιση. Σαφή αισθητικά ελλείμματα δεν αναφερόταν.

Κατά τη **νευρολογική εξέταση** διαπιστώθηκε: πάρεση του βραχέος και μακρού κερκιδικού εκτείνοντα μύς του καρπού, του ωληνίου εκτείνοντα μύς του καρπού, του βραχέος και μακρού εκτείνοντα μύς του αντίχειρα, του μακρού απαγωγού του αντίχειρα (όλοι MRC Scale II) και σε ηπιότερο βαθμό πάρεση του βραχιονοκερκιδικού μύς (MRC Scale III). Κλινική συμμετοχή του τρικεφάλου βραχιονίου μύς δε διαπιστώθηκε, ενώ καταγράφηκε υπαισθησία στην κατανομή του επιπολής αισθητικού κλάδου του κερκιδικού νεύρου (Εικόνα 4α). Με βάση την κλινική

Εικόνα 4α. Απεικόνιση της πτώσης της άκρας χειρός



εξέταση η βλάβη θεωρήθηκε εντοπιστικά στο ύψος του κατώτερου βραχίονα.

Ο **νευροφυσιολογικός έλεγχος** ανέδειξε μπλοκ αγωγιμότητας του κερκιδικού νεύρου στο ύψος του κατώτερου βραχίονα, με εξάλειξη της αισθητικής απάντησης (sNAP) του επιπολής αισθητικού κλάδου. Ηλεκτρομυογραφικός έλεγχος δε διενεργήθηκε λόγω της βραχείας διάρκειας της σημειολογίας (2 ημέρες).

Η **υπερηχογραφική εξέταση** του κερκιδικού νεύρου ανέδειξε στο κατώτερο αντιβράχιο, βαρύτητας μορφής οίδηματώδη ανάπτυξη του εν τω βάθει κινητικού κλάδου, με πλήρη απώλεια της ηχογενούς δομής του και σε μικρότερο βαθμό του επιπολής αισθητικού κλάδου του κερκιδικού νεύρου με σημεία παιγιδευσης εντός του υπτιαστή μυός (Εικόνα 4β, 4γ).

Στην ασθενή συστήθηκε αποιδηματική αγωγή per os με κορτικοστεροειδή για 1 μήνα και φυσικοθεραπεία.

Follow up: Η ασθενής εμφάνισε 2 μήνες μετά τη θεραπεία πλήρη αποκατάσταση της της λειτουργίας του κερκιδικού νεύρου, εξάλειψη του μπλοκ αγω-

Εικόνα 4β. Υπερηχογράφημα του κερκιδικού νεύρου στο ύψος του κατώτερου βραχίονα



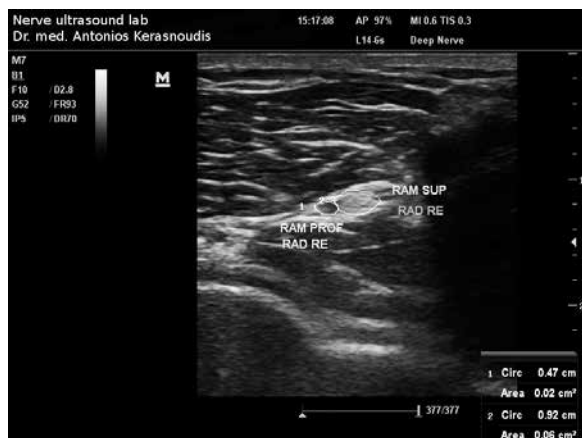
Υπερηχογραφική απεικόνιση του οιδήματος του εν τω βάθει κινητικού κλάδου του κερκιδικού νεύρου με φυσιολογική απεικόνιση του αντίστοιχου επιπολής αισθητικού κλάδου. TK = τρικέφαλος βραχιόνιος μυς

Εικόνα 4γ. Υπερηχογράφημα του εν τω βάθει κινητικού κλάδου του κερκιδικού νεύρου



Επιμήκης υπερηχογραφική απεικόνιση του οιδήματος και της παιγιδευσης του εν τω βάθει κινητικού κλάδου του κερκιδικού νεύρου στο ανατομικό διάστημα του υπτιαστή μυός (ΥΜ)

Εικόνα 4δ. Υπερηχογραφική επανεξέταση του κερκιδικού νεύρου στο ύψος του κατώτερου βραχίονα



Υπερηχογραφική επανεξέταση 2 μήνες μετά τη θεραπεία. Στην εν λόγω εξέταση επανελέγχεται αναληθίωτο το οίδημα του εν τω βάθει κινητικού κλάδου του κερκιδικού νεύρου (1) με φυσιολογική απεικόνιση του αντίστοιχου επιπολής αισθητικού κλάδου (2)

γιμότητας, αλλά χωρίς βελτίωση της ηχοδομής του νεύρου (Εικόνα 4δ).

Συμπέρασμα: Στη συγκεκριμένη περίπτωση ο νευροφυσιολογικός έλεγχος βοήθησε αποφασιστικά στη διάγνωση του είδους και της βαρύτητας της νευροφυσιολογικής διαταραχής (μπλοκ αγωγιμότητας). Ο υπερηχογραφικός έλεγχος συνέβαλε δε αποφασιστικά στην αποκάλυψη της βαρύτητας της δομικής βλάβης του νεύρου. Σε μία συνεδρία κατέστη δυνατή η αποσαφήνιση της αιτίας και η λήψη της ενδεδειγμένης θεραπευτικής απόφασης.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 5

Γυναίκα 73 ετών, αγρότισσα, προσήλθε στο νευρολογικό ιατρείο με στόχο τη νευρολογική εκτίμηση ενός εμμένουτος άλγους δεξιά ινιακά από 3μήνου. Η ασθενής ανέφερε στο αναμνηστικό ότι το άλγος ξεκίνησε βραδέως ύστερα από λανθασμένη στάση της κεφαλής κατά τη διάρκεια της νυχτερινής κατάκλισης. Το άλγος ξεκινούσε από τη δεξιά ινιακή και είχε σαφή αντανάκλαση προς τη δεξιά βρεγματική χώρα. Αισθητικά ελλείμματα δεν αναφερόταν. Η ασθενής προσκόμισε μαγνητική τομογραφία της κεφαλής και της ΑΜΣΣ χωρίς στοιχεία εστιακών αλλοιώσεων του εγκεφαλικού παρεγχύματος, χωροκατακτητικής εξεργασίας ή μυελιπάθειας/ριζοπάθειας.

Κατά τη **νευρολογική εξέταση** διαπιστώθηκε: τοπική ευαισθησία στη δεξιά ινιακή χώρα, ενώ το άλγος μπορούσε να αναπαραχθεί ύστερα από άσκηση πίεσης δεξιότερα της εξωτερικής ινιακής προεξοχής. Αισθητικά ελλείμματα δε διαπιστώθηκαν. Με βάση την κλινική εξέταση η βλάβη θεωρήθηκε εντοπιστικά στο μείζον ινιακό νεύρο.

Η **υπερηχογραφική εξέταση** του μείζονος ινιακού νεύρου δεξιά ανέδειξε παθολογική διεύρυνση του εμβადού του νεύρου, με συνοδή οιδηματώδη ανάπτυξη και διαταραχή της φυσιολογικής του ηχογένειας. Στις επιμήκεις τομές αποκαλύφθηκε ως αιτία η παγίδευση του νεύρου ανάμεσα στον ελάσσονα λοξό κεφαλικό (obliquus capeti inferior) και στον ημιακανθώδη κεφαλικό μυ (semispinalis capitis) (Εικόνα 5α, β). Στην ασθενή συστήθηκε φυσιοθεραπευτική αντιμετώπιση, ενώ διενεργήθηκε έγχυση Botulinum toxin στον ελάσσονα λοξό κεφαλικό (25U) και στον ημιακανθώδη κεφαλικό μυ (25U).

Εικόνα 5α. Υπερηχογράφημα του μείζονος ινιακού νεύρου



Υπερηχογραφική απεικόνιση της διόγκωσης του μείζονος ινιακού νεύρου στο ανατομικό διάστημα ανάμεσα στον ελάσσονα λοξό κεφαλικό (EAK, obliquus capeti inferior) και στον ημιακανθώδη κεφαλικό μυ (HKM, semispinalis capitis)

Εικόνα 5β. Υπερηχογράφημα του μείζονος ινιακού νεύρου



Επιμήκης υπερηχογραφική απεικόνιση της διόγκωσης του μείζονος ινιακού νεύρου στο ανατομικό διάστημα ανάμεσα στον ελάσσονα λοξό κεφαλικό (EAK, obliquus capeti inferior) και στον ημιακανθώδη κεφαλικό μυ (HKM, semispinalis capitis)

Εικόνα 5γ. Υπερηχογραφική επανεξέταση του μείζονος ινιακού νεύρου



Υπερηχογραφική απεικόνιση της αποκατάστασης της ηχογένειας και του εμβადού του μείζονος ινιακού νεύρου στο ανατομικό διάστημα ανάμεσα στον ελάσσονα λοξό κεφαλικό (EAK, obliquus capeti inferior) και στον ημιακανθώδη κεφαλικό μυ (HKM, semispinalis capitis)

Follow up: 1 μήνα μετά τη θεραπεία εμφάνισε η ασθενής πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων, ενώ η υπερηχογραφική επανεξέταση ανέδειξε πλήρη αποκατάσταση της ηχογένειας του μείζονος ινιακού νεύρου με (Εικόνα 5γ).

Συμπέρασμα: Στη συγκεκριμένη περίπτωση ο υπερηχογραφικός έλεγχος όχι μόνο επιβεβαίωσε απεικονιστικά την κλινική διάγνωση, ενώ συνέβαλε αποφασιστικά στην αποκάλιψη της βαρύτητας της δομικής βλάβης του νεύρου και στην ασφαλή διενέργεια της έγχυσης αλλαντικής εξωτοξίνης στην ανατομική περι-

οχή. Σε μία συνεδρία κατέστη δυνατή η αποσαφήνιση της αιτίας και η λήψη της ενδεδειγμένης θεραπευτικής απόφασης.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 6

Γυναίκα 43 ετών, υπάλληλος γραφείου, προσήλθε στο νευρολογικό ιατρείο με στόχο τη νευρολογική εκτίμηση μία αλλοδυνίας στην περιοχή του θένaros, αλλή και αιμωδίας του ΙΙου δακτύλου δεξιά από 3μήνου. Η ασθενής ανέφερε στο απώτερο αναμνηστικό τη διενέργεια προ 6μήνου χειρουργείου του καρπιαίου σωλήνα δεξιά, με στόχο τη βελτίωση της διαλείπουσας υπαισθησίας στην κατανομή του μέσου νεύρου αλλή και του νυκτερινού πόνου. Η νευρολογική σημειολογία εμφάνισε παροδική βελτίωση μετά τη διενέργεια του χειρουργείου, ωστόσο από 3μήνου διαπιστώθηκε η ανάπτυξη αλλοδυνία και τοπικής ευαισθησίας στην περιοχή του θένaros, αλλή και η επιδείνωση της αιμωδίας του ΙΙ δακτύλου.

Κατά τη **νευρολογική εξέταση** διαπιστώθηκε: τοπική ευαισθησία και αλλοδυνία στο θένar δεξιά, υπαισθησία της παλαμιαίας επιφάνειας του ΙΙου δακτύλου χωρίς κινητικά ελλείμματα των μυών του μέσου νεύρου (Εικόνα 6α).

Ο **νευροφυσιολογικός έλεγχος** ανέδειξε πλήρη εξάλειψη του αισθητικού δυναμικού του μέσου νεύρου προς τον ΙΙ δάκτυλο, με στοιχεία σημαντικής μείωσης της αισθητικής ταχύτητας αγωγής (sCV) του μέσου νεύρου προς τον ΙΙΙ-ΙV δάκτυλο. Η κινητική απάντηση (cMAP) εμφάνισε παράταση του τελικού λανθάνοντος χρόνου (DML) και μείωση της κινητικής ταχύτητας αγωγής (mCV). Σε σύγκριση με την παλαιότερη εξέταση προ του χειρουργείου (προ 6μήνου) δεν καταγράφηκαν αλλοιώσεις της κινητικής απάντησης, διαπιστώθηκε όμως επιδείνωση της αισθητικής απάντησης του νεύρου προς τον ΙΙ δάκτυλο.

Η **υπερηχογραφική εξέταση** του μέσου νεύρου στο επίπεδο του καρπιαίου σωλήνα ανέδειξε υπερτροφική ανάπτυξη του νεύρου, χωρίς στοιχεία ωστόσο οίδηματώδους προσβολής, με σαφή και πλήρη διατομή από το θεράποντα ορθοπεδικό όλhu του εγκαρσίου

Εικόνα 6α. Μακροσκοπική απεικόνιση της ανατομικής περιοχής της υπαισθησίας της δεξιάς άκρας χειρός



Εικόνα 6β. Υπερηχογράφημα των τελικών αισθητικών κλάδων του μέσου νεύρου



Υπερηχογραφική απεικόνιση του μετατραυματικού νευρώματος του τελικού αισθητικού κλάδου του μέσου νεύρου προς τον ΙΙ δάκτυλο. Στην εικόνα διακρίνεται και η φυσιολογική πχογένεια καθώς και το εμβαδό του τελικού αισθητικού κλάδου του μέσου νεύρου προς τον ΙΙΙ δάκτυλο

συνδέσμου. Κατά την περαιτέρω υπερηχογραφική εκτίμηση του τελικού αισθητικού κλάδου του μέσου νεύρου προς τον ΙΙ δάκτυλο διαπιστώθηκε στο ύψος του θένaros ανάπτυξη μίας εντοπισμένης διόγκωσης του νεύρου, με πλήρη απώλεια της πχογενούς δομής (Εικόνα 6β). Στην ασθενή χορηγήθηκε συμπτωματική αγωγή με αμιτριπτυλίνη, η οποία και οδήγησε σε ανακούφιση της αλλοδυνίας.

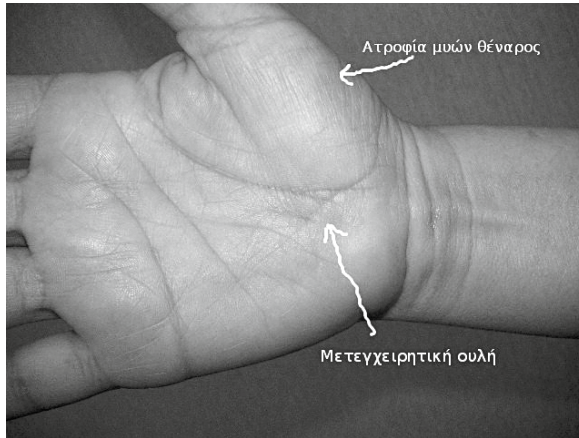
Follow up: 3 μήνες μετά τη συμπτωματική αγωγή εμφάνισε η ασθενής υποχώρηση της αλλοδυνίας όχι ωστόσο της υπαισθησίας. Η υπερηχογραφική επανεξέταση ανέδειξε αναλλοίωτα ευρήματα (Εικόνα 6γ).

Συμπέρασμα: Στη συγκεκριμένη περίπτωση ο νευροφυσιολογικός έλεγχος βοήθησε αποφασιστικά στη διάγνωση του είδους της νευροφυσιολογικής διαταραχής (βαρύτατης μορφής αξονική βλάβη). Η υπερηχογραφική εξέταση συνέβαλε δε αποφασιστικά στην αποκάλυψη της εντόπισης και της αιτίας της βλάβης (νεύρωμα). Σε μία συνεδρία κατέστη δυνατή η αποσαφήνιση της αιτίας και η λήψη της ενδεδειγμένης θεραπευτικής απόφασης.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 7

Άντρας 53 ετών, γραφέας, προσήλθε στο νευρολογικό ιατρείο με στόχο τη νευρολογική εκτίμηση μίας εμμένουσας αιμωδίας του ΙΙ-ΙV δακτύλου δεξιά από έτους. Ο ασθενής ανέφερε στο απώτερο αναμνηστικό τη διενέργεια προ 4ετίας και 2ετίας δύο χειρουργείων του καρπιαίου σωλήνα δεξιά, με στόχο τη βελτίωση της υπαισθησίας στην κατανομή του μέσου νεύρου αλλή και του νυκτερινού πόνου. Η νευρολογική σημειολογία εμφάνισε παροδική βελτίωση μετά τη διενέργεια του χειρουργείου (εξάλειψη του νυκτερινού

Εικόνα 7α. Μακροσκοπική απεικόνιση της ανατομικής περιοχής της υπαισθησίας της αριστερής άκρας χειρός

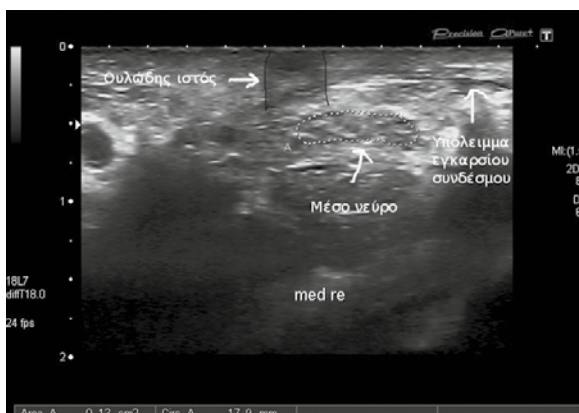


Εικόνα 7β. Υπερηχογράφημα του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα



Επιμήκης υπερηχογραφική απεικόνιση του σημείου παγίδευσης του μέσου νεύρου από τον μετεγχειρητικό ουλώδη ιστό

Εικόνα 7γ. Υπερηχογράφημα του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα



Εγκάρσια υπερηχογραφική απεικόνιση του οιδήματος του μέσου νεύρου καθώς και του σημείου μετεγχειρητικού σχηματισμού του ουλώδους ιστού

Εικόνα 7δ. Υπερηχογραφική επανεξέταση του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα



Μετεγχειρητική εγκάρσια υπερηχογραφική απεικόνιση του μέσου νεύρου. Το νεύρο απεικονίζεται με αναληθιώτη βαρύτητα διαταραχή της ηχογένειας και του εμβαδού του, ωστόσο διαπιστώνεται πλήρης καθαρισμός από τον υπερκείμενο ουλώδη ιστό και πλήρης διατομή του υπερκείμενου εγκαρσίου συνδέσμου

πόνου), ωστόσο από έτους διαπιστώθηκε εκ νέου επιδείνωση των αισθητικών ελλειμμάτων και του πόνου.

Κατά τη **νευρολογική εξέταση** διαπιστώθηκε: υπαισθησία στην κατανομή του μέσου νεύρου δεξιά, με στοιχεία αρχόμενης ατροφίας των μυών του θένaros και πάρεση του βραχέος απαγωγού και του αντιθετικού μύος του αντίχειρα (Εικόνα 7α).

Ο **νευροφυσιολογικός έλεγχος** ανέδειξε πλήρη εξάλειψη του αισθητικού δυναμικού του μέσου νεύρου προς τους δακτύλους II-IV δάκτυλο. Η κινητική απάντηση (cMAP) εμφάνισε παράταση του τελικού λανθάνοντος χρόνου (DML), μείωση της κινητικής ταχύτητας αγωγής (mCV), αλλά και μείωση του ύψους του δυναμικού (cMAP). Σε σύγκριση με την παλαιότερη εξέταση προ του τελευταίου χειρουργείου (προ 2ετίας) δεν καταγράφηκαν αλληλοιώσεις.

Η **υπερηχογραφική εξέταση** του μέσου νεύρου στο επίπεδο του καρπιαίου σωλήνα ανέδειξε οιδηματώδη ανάπτυξη, με πλήρη απώλεια της ηχογένειας τους, αλλά και σαφή και πλήρη διατομή από το θεράποντα ορθοπαιδικό όλθου του εγκαρσίου συνδέσμου. Στις επιμήκεις τομές αποκαλύφθηκε ως αιτία της νευροπάθειας η ανάπτυξη παχέος και συμπαγούς ουλώδους ιστού, με τοπική παγίδευση του μέσου νεύρου (Εικόνα 7β, 7γ). Στον ασθενή συστάθηκε λόγω των απαιτήσεων της εργασίας του, νευροχειρουργική μικροαποσυμπίεση του νεύρου από τον ουλώδη ιστό.

Follow up: 3 μήνες μετά τη μικροαποσυμπίεση του νεύρου εμφάνισε ο ασθενής βελτίωση του πόνου όχι ωστόσο και της υπαισθησίας. Η υπερηχογραφική επανεξέταση ανέδειξε αναληθιώτα ευρήματα (Εικόνα 7γ).

Συμπέρασμα: Στη συγκεκριμένη περίπτωση ο νευροφυσιολογικός έλεγχος βοήθησε αποφασιστικά στη

διάγνωση της βαρύτητας της νευροφυσιολογικής διαταραχής (αρχόμενη αξονική βλάβη), ενώ η υπερηχογραφική εξέταση συνέβαλε αποφασιστικά στην αποκάλυψη της αιτίας της νευροπάθειας. Σε μία συνεδρία κατέστη δυνατή η αποσαφήνιση της αιτίας και η λήψη της ενδεδειγμένης θεραπευτικής απόφασης.

Συμπέρασμα

Τα παραπάνω περιστατικά προσφέρουν μία σύνοψη των δυνατοτήτων της συνδυαστικής εφαρμογής του νευροφυσιολογικού και υπερηχογραφικού ελέγχου σε μία συνεδρία για την αποκάλυψη της βαρύτητας και της αιτίας των πιο συχνών παγιδευτικών νευροπαθειών.

Με βάση τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα¹¹⁻¹² ο παραπάνω συνδυασμός προσφέρει στον κλινικό νευρολόγο μία ταχεία και αξιόπιστη εκτίμηση του κλινικού προβλήματος, γλιτώνοντας τον ασθενή από περαιτέρω ταλαιπωρία και περιττές απεικονιστικές εξετάσεις.

Βιβλιογραφία

- Solbiati L, De Pra L, Ierace T, Bellotti E, Derchi LE. High-resolution sonography of the recurrent laryngeal nerve: anatomic and pathologic considerations. *AJR Am J Roentgenol.* 1985 Nov;145(5):989-93.
- Fornage BD, Rifkin MD. Ultrasound examination of the hand and foot. *Radiol Clin North Am.* 1988 Jan;26(1):109-29.
- Kele H, Verheggen R, Bittermann HJ, Reimers CD. The potential value of ultrasonography in the evaluation of carpal tunnel syndrome. *Neurology.* 2003 Aug 12;61(3):389-91.
- Beekman R, Wokke JH, Schoemaker MC, Lee ML, Visser LH. Ulnar neuropathy at the elbow: follow-up and prognostic factors determining outcome. *Neurology.* 2004 Nov 9;63(9):1675-80.
- Scheidt E, Böhm J, Farbaky Z, Simó M, Bereczki D, Arápnai Z. Ultrasonography of ulnar neuropathy at the elbow: axonal involvement leads to greater nerve swelling than demyelinating nerve lesion. *Clin Neurophysiol.* 2013 Mar;124(3):619-25.
- Tsukamoto H, Granata G, Coraci D, Paolasso I, Padua L. Ultrasound and neurophysiological correlation in common fibular nerve conduction block at fibular head. *Clin Neurophysiol.* 2014 Jul;125(7):1491-5.
- Meng S, Tinhofer I, Weninger WJ, Grisold W. Ultrasound and anatomical correlation of the radial nerve at FROHSE'S arcade. *Muscle Nerve.* 2014 Oct 9. doi: 10.1002/mus.24483.
- Kerasnoudis A. Neuromuscular ultrasound in carpal tunnel syndrome: a tool for cutting a gordian knot. *Pain Physician.* 2013 Jul-Aug;16(4):E446-8.
- Kerasnoudis A. Which ultrasound method has the upper hand in the follow-up of the patients with recurrent carpal tunnel syndrome? *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):e11.
- Kerasnoudis A, Yoon MS. Relapsing neuromas: a therapeutic challenge? *Clin J Pain.* 2013 Mar;29(3):280.
- Boon AJ1, Smith J, Harper CM. Ultrasound applications in electrodiagnosis. *PM R.* 2012 Jan;4(1):37-49.
- Goldberg G1, Bodor M. Electrosonodiagnosis: Neuromuscular Diagnosis Raised to the Power of 2. *PM R.* 2012 Jan;4(1):50-1.

ΣΠΑΣΤΙΚΗ ΠΑΡΑΠΑΡΕΣΗ «ΚΡΥΒΕΙ» ΑΟΡΤΙΚΟ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟ: Ο ΑΟΡΑΤΟΣ ΕΧΘΡΟΣ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΤΩΝ ΕΠΕΙΓΟΝΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Γερακούλης Ε., Μπουγέα Α., Αναγνώστου Ε., Καραρίζου Ε.
Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Οξύς διαχωρισμός της αορτής είναι σπάνια αλλά συχνά καταστροφική καρδιαγγειακή νόσος που οδηγεί σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Κλασικά, οξύς διαχωρισμός της αορτής εμφανίζεται ως διαξιφιστικό οπισθοσθερνικό, ή κοιλιακό άλγος και απουσία περιφερικών σφύξεων. Ωστόσο, η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να είναι ασαφής σε περίπτωση άτυπης εμφάνισης. Περιγράφουμε εδώ την ενδιαφέρουσα περίπτωση ανώδυνου αορτικού διαχωρισμού στα επείγοντα περιστατικά.

Λέξεις ευρετηρίου: Αορτικός διαχωρισμός, παραπληγία, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος οπισθοσθερνικό άλγος, επείγοντα

SPASTIC PARAPARESIS “HIDES” AORTIC DISSECTION: THE INVISIBLE ENEMY OF THE EMERGENCY DEPARTMENT. CASE REPORT AND BRIEF LITERATURE REVIEW

Gerakoulis E., Bougea A., Anagnostou E., Kararizou E.
First Department of Neurology, Medical School, University of Athens, Aeginition Hospital, Athens, Greece

Abstract

Acute dissection of the aorta can be one of the most dramatic cardiovascular emergencies. Classically, acute aortic dissection occurs as stabbing chest or abdominal pain. However, early diagnosis may be unclear in the event of atypical presentation. We describe the interesting case of painless aortic dissection in the emergency.

Key words: Aortic dissection, paraplegia, sudden cardiac arrest, chest pain, emergency

Εισαγωγή

Ο οξύς διαχωρισμός της αορτής αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου αγγειακής νόσου. Η ρήξη του εσωτερικού τοιχώματος της αορτής οδηγεί στην είσοδο του αίματος μέσα στο αορτικό τοίχωμα με τη δημιουργία ψευδοαυλού [1]. Μέσα σε διάστημα λίγων δευτερολέπτων από τη στιγμή του διαχωρισμού, η βλάβη μπορεί να επεκταθεί στο τοίχωμα κάθε αρτηρίας που εκφύεται από την αορτή και να αποφράξει τον αυλό της ή να προκαλέσει επικοινωνία της αρτηρίας με τον ψευδή αυλό της αορτής, μία δραματική κατάσταση που χρήζει άμεσης αντιμετώπισης. Παρόλη την σημαντική πρόοδο των διαγνωστικών και θεραπευτικών στρατηγικών, η θνησιμότητα παραμένει υψηλή αφού το 38% των περιστατικών δεν διαγιγνώσκεται στο χώρο των επείγοντων περιστατικών [2] είτε πεθαίνουν κατά τη

μεταφορά τους εκεί [3]. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς βιώνουν αιφνίδια έντονο πόνο, ο διαχωρισμός σπάνια μπορεί να είναι ανώδυνος. Στο 2% έως 5% των ασθενών, η παραπληγία αναπτύσσεται ταχέως καθώς οι μεσοπλευρίες αρτηρίες διαχωρίζονται από τον αορτικό αυλό μέσω του διαχωρισμού [4].

Σας παρουσιάζουμε την ασυνήθιστη περίπτωση ανώδυνου αορτικού διαχωρισμού που πρωτοεμφανίστηκε με χαλαρή παραπάρεση, η οποία στη συνέχεια μετέβη σε σπαστική.

Παρουσίαση Περιστατικού

Πρόκειται για γυναίκα 55 ετών με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης υπό τριπλή αντιυπερτασική αγωγή και καπνίσματος που προσήλθε στα επείγοντα του

Αιγιντιέου νοσοκομείου λόγω αιφνίδιας εγκατάστασης παραπάρεσης.

Από την αντικειμενική νευρολογική εξέταση εισόδου στα επειγόντα διαπιστώθηκε χαλαρή παραπληγία με μυική ισχύ 5/5 στα άνω άκρα άμφω, 3/5 περιφερικά και 0/5 κεντρομελικά στα κάτω άκρα, με κατηρημένα τενόντια αντανakλαστικά στα κάτω άκρα, χωρίς διαταραχές αισθητικότητας και χωρίς άλλη νευρολογική σημειολογία. Η ασθενής ήταν απύρετη με φυσιολογικά ζωτικά σημεία. Από την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και στα τέσσερα άκρα της ασθενούς δεν σημειώνονται σημαντικές διαφορές. Παρομοίως οι σφύξεις ήταν ψηλαφητές παντού χωρίς διαφορές στην ποιότητα του σφυγμού.

Ο παρακλινικός έλεγχος εισόδου στα επειγόντα περιελάμβανε τον βασικό μεταβολικό έλεγχο και την Αξονική Τομογραφία Εγκεφάλου που δεν ανέδειξαν κάποια παθολογία. Σημειώνεται ότι προ της εισόδου στα επειγόντα έγινε καρδιολογική εκτίμηση και υπερηχογράφημα καρδιάς για αποκλεισμό εμφράγματος μυοκαρδίου στα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα από όπου έγινε η παραπομπή. Ακολούθησε εκτεταμένος εργαστηριακός έλεγχος με πλήρη κολληγονικό κύκλο, ανοσοκαθίλιωση ορού και ηλεκτροφόρηση ηλεκτρολυτών, οσφυονωτιαία παρακέντηση, εξέταση για σύφιλη σε αίμα και εγκεφαλονωτιαίο υγρό, χωρίς να προκύψει κάποια παθολογία. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας η χαλαρή παραπάρεση μετέβη σε σπαστική παραπάρεση χωρίς επίπεδο αισθητικότητας και χωρίς άλγος. Τη 2^η ημέρα νοσηλείας διενεργήθηκε Μαγνητική Τομογραφία σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα (Εγκέφαλος-ΑΜΣΣ-ΘΜΣΣ) που ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Δεδομένου ότι από τις προαναφερθείσες εξετάσεις δεν ανευρέθηκε πρόσφατη ισχαιμική βλάβη ή χωροκατακτική εξεργασία, προχωρήσαμε και σε μαγνητικό ερεθισμό, μήπως μας διέφυγε η ελάχιστη βλάβη, οι τιμές του οποίου ήταν φυσιολογικές. Η Αξονική τομογραφία Θώρακος-Κοιλίας με σκιαγραφικό ανέδειξε διαχωριστικό ανεύρυσμα της θωρακικής αορτής με αύξηση της εγκάρσιας διαμέτρου της θωρακικής αορτής (4 εκ έναντι 3 της προηγούμενης αξονικής της εισαγωγής, χωρίς να μπορεί να αποκλειστεί συνύπαρξη συστηματικής αγγειίτιδας. Ο διαχωρισμός εκτείνεται από την θωρακική αορτή έως το ύψος του αλλήρειου τρίποδα. Περιφερικότερα και κεντρικότερα παρατηρείται πάχυνση του τοιχώματος της αορτής χωρίς παρουσία ψευδοαιλίου (Εικόνα 1). Ακολούθησε νέα αγγειοχειρουργική εκτίμηση και συνεστήθη συντηρητική αντιμετώπιση με διατήρηση της αρτηριακής πίεσης κάτω από 110 mmHg.

Η ασθενής διεκομίσθη σε αγγειοχειρουργική κλινική για περαιτέρω αντιμετώπιση. Την ημέρα της διακομίδης η ασθενής μπορεί να ορθοστατήσει και κάνει λίγα βήματα με ετερόπλευρη στήριξη. Από την αντικειμενική νευρολογική εξέταση διαπιστώνεται σπαστική παραπάρεση με μυική ισχύ 5/5 στα άνω άκρα άμφω, 4+/5 περιφερικά και 3/5 κεντρομελικά στα κάτω άκρα

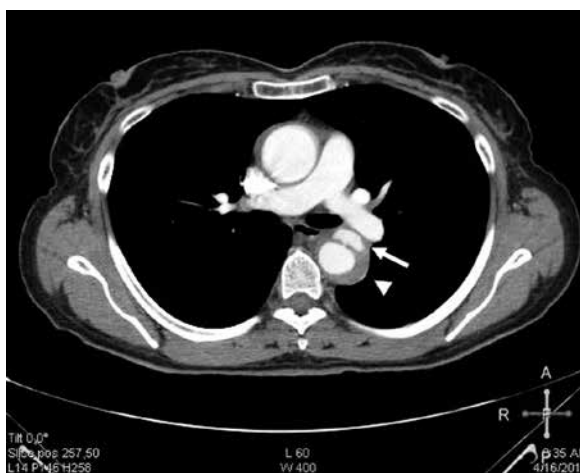
ενώ τα τενόντια αντανakλαστικά παράγονται κληνοειδή στα κάτω άκρα άμφω. Η ασθενής έδωσε την συγκατάθεσή της για την παρούσα δημοσίευση.

Συζήτηση

Ο οξύς διαχωρισμός της αορτής αρχίζει από τηνσχάση του έσω χιτώνα του τοιχώματος με αποτέλεσμα να εισέλθει με πίεση αίμα στο μέσο χιτώνα και διαχωρισμό αυτού σε έσω-μέσο και έξω-μέσο και τη δημιουργία ψευδούς αιλίου. Ο ψευδής και ο αληθής αιλός χωρίζονται από ένα λεπτό τοίχωμα ενδοθηλίου (intimal flap). Ο διαχωρισμός μπορεί να επεκταθεί κατά μήκος της αορτής και να προχωρήσει εντός των αορτικών κλάδων. Η επανείσοδος του αίματος στον αληθή αιλό γίνεται σε διάφορα σημεία, συνήθως στην έκφυση των παράπλευρων αρτηριών.

Οι δύο τύποι αορτικού διαχωρισμού σύμφωνα με τη σταδιοποίηση κατά Stanford είναι: ο τύπος Α ο οποίος περιλαμβάνει την ανιούσα αορτή και ο τύπος Β ο οποίος δεν περιλαμβάνει την ανιούσα αορτή. Υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ του διαχωρισμού τύπου Α και Β όσον αφορά την κλινική εικόνα, την πρόγνωση, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και την πορεία της νόσου [4].

Η συμπτωματολογία του οξέος διαχωρισμού της αορτής ποικίλει και χαρακτηρίζεται από την επέκταση του διαχωρισμού. Σε μικρό ποσοστό ο οξύς διαχωρισμός τύπου Α οδηγεί σε απόφραξη των στεφανιαίων στομίων και ισχαιμία του μυοκαρδίου, ενώ και μεσοκοιλιακή επικοινωνία έχει αναφερθεί ως πρώτη εκδήλωση [5]. Απόφραξη της αριστερής λαγόνιας αρτηρίας προκαλεί ισχαιμία των κάτω άκρων. Απόφραξη του στομίου των νεφρικών αρτηριών οδηγεί σε ολιγουρία και αρτηριακή υπέρταση η οποία αντιμετωπίζεται πολύ δύσκολα. Η ισχαιμία του εντέρου μπορεί να μιμηθεί στηθάγχη ή οξεία νέκρωση, ενώ σε μη έγκαιρη διάγνωση εγκαθίσταται εντερική γάγγραινα



Εικόνα 1. Axial, contrast-enhanced chest CT demonstrating the aortic dissection with true (arrowhead) and false (arrow) lumen

μετά παρέλευση 2-3 ημερών [6]. Τροποποιήσιμοι και μη παράγοντες κινδύνου είναι: η προχωρημένη ηλικία, μακροχρόνια υψηλή αρτηριακή πίεση, σύνδρομο Marfan, συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς, σύφιλη και άλλοι λοιμώδεις και φλεγμονώδεις παράγοντες.

Η διαφορική διάγνωση της οξείας χαλαρής παραπάρεσης (με ή χωρίς αισθητικές διαταραχές) περιλαμβάνει: 1) Χαλαρή τετραπληγία με αισθητικό επίπεδο (πρώιμη δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης): Εγκάρσια μυελίτιδα, συμπιεστική μυελόπαθεια. 2) Χαλαρή τετραπληγία (+/- συμμετοχή των προμηνικών και αναπνευστικών μυών) με κατάργηση αντανακλαστικών και ελάχιστη απώλεια αισθητικότητας: Guillain-Barré. 3) Χαλαρή, εμπύρετη, αμιγώς κινητική, ασύμμετρη, παράλυση (χωρίς ουροκυστική συμμετοχή) με συνοδά σημεία μηνιγγισμού: πολιομυελίτιδα που σχετίζεται με εντεροϊούς, ή εμβόλιο. 4) Χαλαρή κινητική-αισθητική μονοπάρεση των άκρων μετά από ενδομυϊκή ένεση. 5) Οφθαλμοπληγία, βλεφαρόπτωση, με κινητική αδυναμία: Miller Fischer παραλλαγή του συνδρόμου Guillain Barré, αλλαντίαση, βαρεία μυασθένεια. 6) εγγύς μυϊκή αδυναμία, ευαισθησία των μυών χωρίς αισθητικά σημεία και με διατηρημένα τα αντανακλαστικά: λογενείς μυοσίτιδες, φλεγμονώδεις μυοπάθειες (π.χ., δερματομυοσίτιδα)

Η αιφνίδια εμφάνιση χαλαρής παραπάρεσης, όπως στην ασθενή μας, μπορεί να προκύψει από την προσωρινή απόφραξη των μεσοπλευρίων και οσφυϊκών αρτηριών (Adamkiewicz). Σε μία σειρά 38 περιπτώσεων ισχαιμικής νέκρωσης του νωτιαίου μυελού σε έδαφος θανατηφόρου αορτικού διαχωρισμού, η παραπάρεση συνέβη κατά την απόφραξη των μεσοπλευρίων και οσφυϊκών αρτηριών από τον διαχωρισμό του αορτικού τοιχώματος, με επακόλουθο έμφραγμα του νωτιαίου μυελού. Ο Rosen αναφέρει ασθενή με κλινική εικόνα διαχωρισμού μόνο παροδική ισχαιμική μυελόπαθεια [7].

Η επίπτωση του ανώδυνου αορτικού διαχωρισμού ποικίλει στις διάφορες μελέτες, κυρίως όμως μικρές σειρές περιστατικών [8,9]. Σε μια μεταθανάτια σειρά, 24 από τους 44 ασθενείς είχαν αρνητικό ιστορικό άλγους [10]. Στην μεγαλύτερη ανασκόπηση, οι Hirst και συνεργάτες ανέφεραν ότι 57 από τους 409 ασθενείς δεν βίωναν πόνο [11]. Στον ασθενή μας με οξεία παραπληγία δεν υπήρχε ιστορικό τραυματισμού ή θωρακικού άλγους, αλλά από τη πρόσφατη βιβλιογραφία το κλασσικό προφίλ του θωρακικού ή κοιλιακού διαξιφιστικού άλγους συχνά απουσιάζει, αλλά ο συνδυασμός του με συμπτώματα όπως παραπληγία, περιφερική ισχαιμία παραμένει ιδιαίτερης κλινικής σημασίας (90% των περιπτώσεων έναντι 10% των άτυπων εκδηλώσεων) [5].

Η υποαιμάτωση των οργάνων που προκαλείται από τον αορτικό διαχωρισμό συσχετίζεται με σημαντική μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι Geirsson και συνεργάτες αξιολόγησαν 221 περιπτώσεις, όπου η υποαιμάτωση του νωτιαίου μυελού ήταν παρούσα

σε 5 ασθενείς (2,3%), ένας ασθενής πέθανε στο νοσοκομείο ενώ οι υπόλοιποι 4 εξήλθαν με παραπληγία. Η συνολική χειρουργική θνησιμότητα σε αυτή τη μελέτη ήταν 12,7%. Η υποομάδα των ασθενών με υποαιμάτωση είχε ποσοστό θνησιμότητας 30,5% εντός του νοσοκομείου, έναντι του 6,2% σε ασθενείς χωρίς υποαιμάτωση [12].

Εάν ο αορτικός διαχωρισμός παράγει ισχαιμία του νωτιαίου μυελού, απαιτείται ταχεία παρέμβαση λόγω της κακής πρόγνωσης (θνησιμότητα διαχωρισμού τύπου Α 58% vs 10% τύπου Β χειρουργική επέμβαση) [4,13]. Πλήρης αποκατάσταση της παραπληγίας που προκαλείται από αορτικό διαχωρισμό έχει αναφερθεί μετά από έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. Κλινικά, η ισχαιμία των κάτω άκρων αναγνωρίζεται με την απουσία περιφερικών σφύξεων. Στην παρούσα περίπτωση, λόγω της παρουσίας περιφερικών σφύξεων και απουσία άλγους διέφυγε αρχικά της διαφορικής μας διάγνωσης ο αορτικός διαχωρισμός κατά την μεταφορά του στα επείγοντα. Ωστόσο, στο 1/3 των περιπτώσεων απουσίαζαν οι περιφερικές σφύξεις και από αυτούς μόνο το 29% είχε ισχαιμία των κάτω άκρων [14], ενώ σε 30 περιπτώσεις υπήρξε ιστοπαθολογική επιβεβαίωση [15]. Η αποκατάσταση της ροής προς τον αληθινό αυλό μπορεί να συνέβαλε στη βελτίωση της αιμάτωσης του νωτιαίου μυελού και στην μειωμένη ισχαιμία των κάτω άκρων στην ασθενή μας – ενδεχομένως, αναδεικνύοντας, ικανοποιητική ροή από το υπόλοιπο άθικτο τμήμα των μεσοπλευρίων αρτηριών, και των πλευρικών ιερών αρτηριών στο εσωτερικό του αληθούς αυλού.

Στην ασθενή μας θεωρούμε ότι η κλινική εικόνα και η αντίστοιχη νευρολογική σημειολογία δικαιολογείται από την εμφάνιση νωτιαίου shock σε έδαφος αορτικού διαχωρισμού τύπου Β. Το γεγονός ότι η απεικόνιση του νωτιαίου μυελού με μαγνητική τομογραφία ήταν φυσιολογική δικαιολογείται από το γεγονός ότι δεν υπάρχει η ίδια ευαισθησία της μεθόδου στην απεικόνιση ισχαιμικών βλαβών στον νωτιαίο μυελό, όπως στον εγκέφαλο. Από την άλλη πλευρά, η απουσία αισθητικών συμπτωμάτων δικαιολογείται από το γεγονός ότι σε έμφρακτο της πρόσθιας νωτιαίας αρτηρίας οι κινητικοί νευρώνες είναι πιο ευαίσθητοι και παρουσιάζουν συχνά βλάβη μόνο αυτοί.

Συμπέρασμα

Πρόκειται για περίπτωση ανώδυνου αορτικού διαχωρισμού που πρωτοεμφανίστηκε ως σπαστική παραπληγία. Ο ασθενής έχει αναρρώσει πλήρως μετά την επέμβαση χωρίς υπολειμματική νευρολογική σημειολογία. Αν και η άτυπη κλινική εικόνα ανώδυνης παραπληγίας σε συνδυασμό με οξύ αορτικό διαχωρισμό είναι σπάνια, υψηλός δείκτης υποψίας είναι ζωτικής σημασίας για την διαφορική διάγνωση των ασθενών με αιφνίδια εγκατάσταση παραπληγίας (είτε επώδυνη ή ανώδυνη) και την απουσία των σφυγμών στις μηρι-

αίες αρτηρίες αμφότερες καθώς σχετίζεται με σοβαρή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Καθώς πρόκειται για επείγουσα νευρολογική κατάσταση θα πρέπει επειγόντως να αποκλείεται το ενδεχόμενο πιεστικής βλάβης επί του νωτιαίου μυελού ή ισχαιμικού εμφράκτου του ΝΜ συνεπεία διαχωρισμού, καθώς αυτό είναι ένδειξη για επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση.

Βιβλιογραφία

1. Sorensen HR, Olsen H. Ruptured and dissecting aneurysms of the aorta. Incidence and prospects of surgery, *Acta Chir Scand* 128:644-50, 1964.
2. Spittell PC, Spittell JA Jr, Joyce JW, Tajik AJ, Edwards WD, Schaff HV, et al. Clinical features and differential diagnosis of aortic dissection: experience with 236 cases (1980 through 1990), *Mayo Clin Proc*. 68(7):642-51, 1993.
3. Khan IA, Nair CK. Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection, *Chest* 122:311-28, 2002.
4. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease, *JAMA* 283(7):897-903, 2000.
5. Young J, Herd AM. Painless acute aortic dissection and rupture presenting as syncope, *J Emerg Med* 22:171-4, 2002.
6. Patel PD, Arora RR. Pathophysiology, diagnosis, and management of aortic dissection, *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2(6):439-68, 2008.
7. Rosen SA. Painless aortic dissection presenting as spinal cord ischemia. *Ann Emerg Med* 17(8):840-2, 1988.
8. Joo JB, Cummings AJ. Acute thoracoabdominal aortic dissection presenting as painless, transient paralysis of the lower extremities: a case report. *J Emerg Med* 19(4):333-7, 2000.
9. Inamasu J, Hori S, Yokoyama M, Funabiki T, Aoki K, Aikawa N. Paraplegia caused by painless acute aortic dissection. *Spinal Cord* 38(11):702-4, 2000.
10. Baer S, Goldburgh HL. The varied clinical syndromes produced by dissecting aneurysm. *Am Heart J* 35(2):198-211, 1948.
11. Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)* 37(3):217-79, 1958.
12. Geirsson A, Szeto WY, Pochettino A, McGarvey ML, Keane MG, Woo YJ, et al. Significance of malperfusion syndromes prior to contemporary surgical repair for acute type A dissection: outcomes and need for additional revascularizations. *Eur J Cardiothorac Surg* 32(2):255-62, 2007.
13. Karacostas D, Anthomelides G, Ioannides P, Psaroulis K, Psaroulis D. Acute paraplegia in painless aortic dissection. Rich imaging with poor outcome. *Spinal Cord* 48(1):87-9, 2010.
14. Bossone E, Evangelista A, Isselbacher E, Trimarchi S, Hutchison S, Gilon D, et al. Prognostic role of transesophageal echocardiography in acute type A aortic dissection. *Am Heart J* 153(6):1013-20, 2007.
15. Bode-Jänisch S, Schmidt A, Günther D, Stuhmann M, Fieguth AAortic dissecting aneurysms--histopathological findings. *Forensic Sci Int* 10;214(1-3):13-7, 2012.

27ο Πανελλήνιο Συνέδριο - Φωτογραφικά στιγμιότυπα



1.



2.



3.



4.



5.



1, 5. Τελετή έναρξης. 2, 4, 6. Χαιρετισμοί Πρύτανη ΔΠΘ, Καθηγητή Α. Καραμπίνη, Κοσμήτορα Σχολής Επιστημών Υγείας, Καθηγητή Π. Πασαδάκη, Προέδρου Ιατρικής ΔΠΘ, Καθηγητή Α. Πολυχρονίδη.
3. Ομιλία Σεβασμιωτάτου Μητροπολίτη κ.κ. Ανθίμου.

27ο Πανελλήνιο Συνέδριο - Φωτογραφικά στιγμιότυπα



1



2



3



4



5



6



7



8

1, 2. Miguel Gallofre - Ομιλία στα ελληνικά - Τελετή έναρξης. 3. Χαιρετισμός Προέδρου ESO V Caso. 4, 5, 6. Χαιρετισμοί Προέδρων Νευρολογικών Εταιρειών Τουρκίας, Γερμανίας, εκπρ. Βουλγαρίας - S. Ozturk, R. Gold, N. Toralon. 7. Από την εκδήλωση μνήμης στον Κώστα Σιτζόγλου και τους Νευρολόγους που «έφυγαν». 8. Ομιλία Προέδρου Κυπριακής Νευρολογικής Εταιρείας Κ. Μιχαηλίδη.

27ο Πανελλήνιο Συνέδριο - Φωτογραφικά στιγμιότυπα



1



2



3



1. Εναρκτήρια ομιλία Καθηγητή κ. Ι. Μυλωνά - Προεδρείο Καθηγ. Ν. Αρτέμης.
 2, 3. Υποδοχή των Συνέδρων και Βραβεύσεις στο Νομαρχείο από τον Αντιπεριφερειάρχη Έβρου κ. Δ. Πέτροβιτς - Δεξιά στήλη: Θεατρικό δεκάληπτο από την Ομάδα φοιτητών Ιατρικής ΔΠΘ & Φίλων «Σινέ ο εγκέφαλος».

27ο Πανελλήνιο Συνέδριο - Φωτογραφικά στιγμιότυπα

Αλεξανδρούπολη



27ο Πανελλήνιο Συνέδριο - Φωτογραφικά στιγμιότυπα

Σαμοθράκη

6-9 & 9-10 Ιουνίου

27ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

&

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΣΑΜΟΘΡΑΚΗ 2015



1, 2, 3. Αναχωρώντας για Σαμοθράκη. 4, 6. Πνευματικό Κέντρο Χώρα - Σαμοθράκης μαθήματα μέρα 1.
5. Χαιρετισμός Δημάρχου κ. Γ. Βίτσα. 7. Εισαγωγή στην Α' Συνεδρία.

27ο Πανελλήνιο Συνέδριο - Φωτογραφικά στιγμιότυπα



Επάνω: Φιδέλιο Συνεδριακό Κέντρο: Εκπαιδευτικά μαθήματα , 2η ημέρα

Κάτω: Εκδήλωση ενημέρωσης –συνεργασία Δήμος Σαμοθράκης– Εκπαιδευτικό Κέντρο ΔΠΘ (παλιό Δημοτικό Σχολείο Χώρας Σαμοθράκης)



Η αναχώρηση και



οι αναμνήσεις θα μένουν!

(φωτο Σαμοθράκη Κ Μισοίρας)



δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεο
ενημέρωση

Συνέδρια-Ημερίδες-Συμπόσια-Επιστημονικές Εκδηλώσεις

2015

- ❖ **25-27 Σεπτεμβρίου 2015: Ημέρες Κλινικής Νευρολογίας 2015**, Ναύπλιο. <http://www.onetoone-congress.gr/#!clinic-days-neurology-1820-09-2015/c1cvt>
- ❖ **30 Σεπτεμβρίου - 3 Οκτωβρίου 2015: The 15th European Congress on Clinical Neurophysiology**, Czech Republic. <http://www.eccn2015.eu>
- ❖ **7-10 Οκτωβρίου 2015: 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (Ectrimis)**, <http://www.ectrimis-congress.eu/2015/ectrimis-2015.html#&panel1-3>
- ❖ **7-10 Οκτωβρίου 2015: FENS-Featured Regional Meeting (FFRM)**, Θεσσαλονίκη. <http://www.ffrm2015.com>
- ❖ **15-17 Οκτωβρίου 2015: 3ο Συνέδριο Νεότερες εξελίξεις στη Νευρολογία και στα συναφή πεδία**, Θεσσαλονίκη. www.praxicon.gr/neurology.html
- ❖ **16-18 Οκτωβρίου 2015: 9th International Congress on Vascular Dementia ICVD 2015**, Ljubljana, Slovenia. <http://www.comtecmed.com/ICVD>
- ❖ **18-21 Οκτωβρίου 2015: European Association of Neurological Societies Annual Meeting – EANS 2015**. <http://www.eans2015.com/>
- ❖ **31 Οκτωβρίου - 5 Νοεμβρίου 2015: 22th World Congress of Neurology**, Santiago. <http://www.wcn-neurology.com/>
- ❖ **12-15 Νοεμβρίου 2015: 4th East European Psychiatric Congress & 3rd Preventive Psychiatric International Congress**, Αθήνα. <http://www.pco-convin.gr>
- ❖ **19-22 Νοεμβρίου 2015: 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας για την Πολλήμηλη Σκλήρυνση**, Αθήνα. <http://www.praxicon.gr/neuroimmunology15.html>
- ❖ **30 Νοεμβρίου - 3 Δεκεμβρίου 2015: 51th Congress of the Turkish Neurological Society**, Antalya - Turkey. <http://www.norokongre2015.com.tr>
- ❖ **11-12 Δεκεμβρίου 2015: The 2015 EHF Christmas Meeting on CGRP & Headache (10th European Headache Federation Congress)**, Αθήνα. <http://www.10ehfcongress-athens2015.com>
- ❖ **17-19 Φεβρουαρίου 2016: International Stroke Conference**, Los Angeles. http://my.americanheart.org/professional/Sessions/InternationalStrokeConference/Programming/Programming-International-Stroke-Conference_UCM_316971_Article.jsp
- ❖ **17-20 Μαρτίου 2016: 10th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)**, Lisbon, Portugal. <http://www.comtecmed.com/cony/2016/default.aspx>
- ❖ **8-10 Απριλίου 2016: 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας**, Αθήνα. www.epilepsycongress.gr
- ❖ **15-21 Απριλίου 2016: 68th American Academy of Neurology**. <https://www.aan.org/>



Συνέδρια-Ημερίδες-Συμπόσια-Επιστημονικές Εκδηλώσεις

aan.com/conferences/2016-annual-meeting/

- ❖ **10-12 Μαΐου 2016: 2nd European Stroke Organization Conference, Barcelona.** <http://esoc2016.com/>
- ❖ **28-31 Μαΐου 2016: 2nd Congress of the EAN, Copenhagen.** <http://www.eaneurology.org/Welcome-to-Copenhagen-2016.2122.0.html>
- ❖ **19-23 Ιουνίου 2016: 20th International Congress of Parkinsons Disease and Movement Disorders, Berlin, Germany.** http://www.neuroopenews.org/?ai1ec_event=20th-international-congress-of-parkinsons-disease-and-movement-disorders-2&instance_id=1469
- ❖ **11-15 Σεπτεμβρίου 2016: 12th European Congress on Epileptology, Prague.** <http://www.epilepsycongress.org/12th-european-congress-on-epileptology-prague-2016/>
- ❖ **14-17 Σεπτεμβρίου 2016: Ectrims Congress, London UK.** <http://www.ectrims.eu/annual-ectrims-congresses/>