

---

## Νόσος Alzheimer: Senium praecox;

---

Οι άνοιες αποτελούν ένα από τα μεγάλα προβλήματα δημόσιας υγείας, τα οποία αντιμετωπίζει σήμερα ο αναπτυγμένος, κυρίως, κόσμος. Το πρόβλημα των ανοιών ήταν ήδη ορατό από παλιά: ως «επιδημία που πλησιάζει» χαρακτηριζόταν πριν από 20 χρόνια.<sup>1</sup> Σήμερα είναι όντως οχληρό, αλλά όχι ως «σύγχρονη πανούκλα», όπως με υπερβολή σημειωνόταν μόλις προ τριετίας.<sup>2</sup> Το πρόβλημα δεν είναι μόνο ιατρικό. Απασχολεί έντονα ποικίλους χώρους, από το χώρο της υγείας και της βασικής νευροεπιστημονικής έρευνας μέχρι αυτόν της κοινωνίας και της οικονομίας.

Σήμερα, όμως, διατρέχουμε έναν άλλο, άμεσο, αν και όχι εκ πρώτης όψεως ορατό, κίνδυνο, την *αλτσχάϊμεροποίηση του γήρατος*. Δάνειος είναι αυτός ο καινοφανής όρος, από τον τίτλο πρόσφατου άρθρου του *Experimental Gerontology*,<sup>3</sup> που επαναλαμβάνει παλαιότερες διαμαρτυρίες του ίδιου αρθρογράφου στο *Gerontologist*<sup>4</sup> για δυσανάλογη υπέρ της νόσου Alzheimer κατανομή των ερευνητικών πιστώσεων στο πλαίσιο της Γεροντολογίας. Χρησιμοποιείται, όμως, από τον υπογράφοντα, για να δηλώσει μια άλλου τύπου αλτσχάϊμεροποίηση του γήρατος, δηλαδή την ευρύτατη διάχυση του φόβου της νόσου Alzheimer, που παρατηρείται εσχάτως μεταξύ των ηλικιωμένων (και όχι μόνο) ανθρώπων. Διότι σε εποχή πληθώρας νέων γνώσεων αλλά και άμετρης εκλαΐκευσής τους, σε εποχή αλόγιστης ιατρικοποίησης της καθημερινής ζωής, όπως πρόσφατα καταγγέλλεται,<sup>5</sup> εύκολα δημιουργείται στο ευρύ κοινό ο σχετικός πανικός, ακόμα και με την απλή υπόνοια ότι η μνήμη έχει διαταραχθεί. Είναι, βέβαια, γνωστό ότι τέτοιες «υποκειμενικές» διαταραχές μνήμης εμφανίζονται στο 50% των 50άρηδων ως αποτέλεσμα διαταραχών της προσοχής, που οφείλονται σε κατάθλιψη, άγχος, απλά προσωπικά προβλήματα, αλλά και αυτή καθεαυτή την πάροδο της ηλικίας.<sup>6</sup> Μερικές φορές, ο φόβος και ο πανικός δημιουργούνται και ιατρογενώς, από την παραγνώριση των διαγνωστικών δυσκολιών που παρουσιάζει, ιδίως κατά την έναρξή της, η άνοια

τύπου Alzheimer και την επιβεβλημένη σύγχρονη απαίτηση για έγκαιρη διάγνωση. Παρά την ανάπτυξη ειδικών δοκιμασιών με επαρκή εγκυρότητα,<sup>7,8</sup> η θετική προβλεπτική αξία της διάγνωσης μιας αμιγούς νόσου Alzheimer βρίσκεται γύρω στο 40%.<sup>9</sup> Είναι προφανές ότι όλα συντείνουν στην ανάγκη προσέγγισης του προβλήματος, χωρίς τις συγχύσεις που επικρατούν ακόμα γύρω από τις σχέσεις μεταξύ άνοιας τύπου Alzheimer, γήρατος και ηλικίας.

Στο 37ο Συνέδριο των Γερμανών Ψυχιάτρων, που έγινε το 1906 στο Tubingen, ο Alois Alzheimer παρουσίασε μια περίπτωση άνοιας σε γυναίκα 51 ετών. Είχε νοσηλευθεί στο Νοσοκομείο της Φρανκφούρτης από το 1901 μέχρι το θάνατό της, το 1905, και έμελε να τροφοδοτήσει την απαρχή μιας νέας νοσολογικής οντότητας. Πρόσφατα, οι Bowler et al ανακάλυψαν και δημοσίευσαν τα σχετικά αρχεία, παρουσιάζοντας την Auguste D ως πρώτη περίπτωση νόσου Alzheimer.<sup>10</sup> Καθώς είχε αμφισβητηθεί από παλιά το είδος της νόσου σε εκείνη την πρώτη ανακοίνωση του Alzheimer,<sup>11</sup> τα νέα ευρήματα επανέφεραν το θέμα στην επικαιρότητα. Έτσι, τονίστηκε και πάλι το γεγονός ότι στα παθολογοανατομικά ευρήματα του περιστατικού του Alzheimer υπήρχε και η αρτηριοσκλήρυνση, κριτήριο αποκλεισμού, σήμερα, από τη διάγνωση.<sup>2</sup> Οι ανακαλύψεις, όμως, συνεχίστηκαν από άλλη ομάδα Γερμανών νευροβιολόγων,<sup>12-14</sup> που εντόπισε 250 παθολογοανατομικά παρασκευάσματα του εγκέφαλου της Auguste D στο Μόναχο. Στον εγκέφαλό της υπήρχαν, όντως, «δύο από τα κλασικά παθολογοανατομικά σημεία της νόσου: οι αμυλοειδείς πλάκες και οι νευροϊνδιακοί κόμβοι (tangles)».<sup>15</sup>

Νέες λεπτομέρειες προστέθηκαν από την έρευνα του Mathias Weber. Σε εκείνο το Συνέδριο των Γερμανών Ψυχιάτρων, η ανακοίνωση του Alzheimer δεν προσέελκυσε κανένα ενδιαφέρον. Στα πρακτικά αναγράφεται ότι δεν ακολούθησε καμία συζήτηση, ενώ, σε αντίθεση με άλλες ανακοινώσεις, δημοσιεύτηκε μόνο σε περιληψη. Άλλωστε, πρόθεση του Alzheimer ήταν να περιγράψει μόνο μια μορφή «άτυπης γεροντικής ψύχωσης σε νέο άτομο» και όχι κάποια νέα κλινική οντότητα. Εντούτοις, μελετώντας τις άνοιες το 1898 (σε εποχή που δεν είχαν σαφή ψυχοπαθολογική και νευροπαθολογική σημασία ούτε συνδήλωναν την προχωρημένη ηλικία), είχε κιόλας

παρουσιάζει μια περίπτωση που «θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως προγεροντική άνοια (...) με ελάχιστη αθηρωμάτωση και κληρονομική αδυναμία του κεντρικού νευρικού συστήματος, λόγω πρώιμης ατροφίας των νευρώνων», καθώς έγραφε. Παρά το στοιχειώδες των πληροφοριών, εδώ βλέπει ο Weber την πρώτη περιγραφή της νόσου που θα πάρει το όνομά του· θα προσθέσει ότι ούτε ο ίδιος ο Alzheimer ούτε οι σύγχρονοί του διείδαν την «παραδειγματική σημασία των ευρημάτων».<sup>16</sup>

Η ανακοίνωση του Alzheimer στο προαναφερθέν Συνέδριο δημοσιεύτηκε το 1907 ως άρθρο με τίτλο: «Μια χαρακτηριστική νόσος του εγκεφαλικού φλοιού». Όπως παρατηρεί ο Beach, αυτή τη φορά σημείωνε: «νομίζουμε ότι (τα ευρήματα) αντιπροσωπεύουν μια μοναδική οντότητα». Η επισήμανση αυτή δεν είχε ούτε βάθος ούτε συνέχεια, μέχρι που ο Emil Kraepelin «δημιούργησε» τη νόσο Alzheimer. Η ονομασία δόθηκε το 1909, στην 8η έκδοση του διάσημου *Εγχειριδίου Ψυχιατρικής* του. Ο Kraepelin δεν βασίστηκε, βέβαια, σε κάποιο επαρκές πλήθος αντικειμενικών ευρημάτων (υπήρξαν πολύ λίγα άρθρα άλλων συγγραφέων, με ανάλογα περιστατικά), αλλά στην ιδέα του περί νοσολογικών οντοτήτων.<sup>17</sup> Ήταν αυτό που του επέτρεψε να δει διαφορετικά τα ευρήματα.

Διατυπώθηκε η άποψη πως, με τη δημιουργία μιας ξεχωριστής νοσολογικής οντότητας, ο Kraepelin ενίσχυσε τη θέση του οργανικισμού έναντι του φροϋδισμού. Υποστηρίχθηκε ακόμα ότι η πρόκριση του ονόματος εμπεριείχε ευθεία βολή εναντίων της Σχολής της Πράγας, που είχε επικεφαλής τον Arnold Pick<sup>18</sup> και μέλος της τον Otto Fischer. Ο τελευταίος δεν παραδεχόταν την ανεξάρτητη θέση της νόσου, χαρακτηρίζοντάς την *πρεσβυοφρενική άνοια* (κάποιοι, γι' αυτό, την είπαν *πρεσβυοφρενεία του Fischer*). Οι δύο αυτές υποθέσεις μάλλον δεν στέκουν. Η πρώτη δεν αντιστοιχεί στην πραγματική φάση των σχέσεων των δύο ψυχιατρικών ρευμάτων. Όσο για τη δεύτερη, είναι μεν γεγονός η αντιπαλότητα των δύο Σχολών και η εύνοια προς τον Alzheimer, πλην όμως στη σκέψη του Kraepelin υπήρχε κάτι το αντικειμενικό, για να υποστηρίξει την αυτόνομη οντότητα μιας νέας νόσου.<sup>21,22</sup>

Την απόδειξη εντοπίζει ο Beach στο ακόλουθο παράθεμα από το *Εγχειρίδιο Ψυχιατρικής* του Kraepelin. «Η κλινική εξήγηση αυτής της νόσου του Alzheimer είναι ακόμα αβέβαιη. Αν και τα ανατομικά ευρήματα μας υποδεικνύουν ότι η κατάσταση αυτή σχετίζεται με μια ιδιαίτερα βαριά μορφή γεροντικής άνοιας, εντούτοις, μερικά περιστατικά εναντιώνονται σ' αυτό· πρόκειται για το γεγονός ότι αυτή η νόσος μπορεί να εμφανίζεται ακόμα και στο τέλος της

πέμπτης δεκαετίας. Τέτοιες περιπτώσεις μπορούν να περιγραφούν με όρους *senium praecox*, εκτός αν είναι προτιμητέο να τη θεωρήσουμε ως νόσο, λίγο ή πολύ ανεξάρτητη της ηλικίας».

Ήταν πανάρχαιη η αντίληψη, που κρατάει ίσαμε σήμερα, ότι σε κάθε περίοδο της ζωής αντιστοιχούν ορισμένες ασθένειες. Η επέκταση της αντίληψης αυτής στην Ψυχιατρική του 19ου αιώνα ήταν κάτι το αυτονόητο. Η νέα νόσος ήταν, λοιπόν, ένα γήρας πριν την ώρα του, ένα *senium praecox*, όπως η *dementia praecox* (η *πρώιμος άνοια*, η μετέπειτα *σχιζοφρένεια του Bleuler*), ήταν μια άνοια πριν την ώρα της. Ταυτόχρονα, ο Kraepelin αμφέβαλλε· άφησε ένα περιθώριο ότι μπορεί και να πρόκειται για νόσο ανεξάρτητη της ηλικίας. Δεν αμφέβαλλε, βέβαια, για το αν έχει ηλικία το γήρας ούτε μπορούσε να αποδείξει ότι η νέα νόσος διέφερε από το γήρας.

Το 1911, ο Alzheimer δημοσίευσε και δεύτερο περιστατικό (Johann F), κοντά στα ευρήματα του οποίου συμπαρέθεσε και παραδείγματα από τις ιστοπαθολογικές εικόνες της Auguste D. Στο σχετικό αρχείο βρέθηκε και η διάγνωση νόσου Alzheimer, γραμμένη με το χέρι του στο βιβλίο του παθολογοανατομικού εργαστηρίου, αν και στη δημοσίευση «δείχνει να ξαφνιάζεται» για τη χρησιμοποίηση του ονόματός του από τον Kraepelin, αποδεχόμενος, βέβαια, το διαχωρισμό της νόσου από τη γεροντική άνοια.<sup>19</sup>

Τα επόμενα χρόνια, σε Ευρώπη και Αμερική, δεν θα ξεχωρίζουν τη νόσο Alzheimer από τη *γεροντική άνοια*, παρά μόνο στο «βαθμό και την ηλικία έναρξης». Ο Ιταλός Lugaro δεν θα παραλείψει, μάλιστα, να αναφερθεί το 1916 στο «βιαστικό βάπτισμα» της νόσου.<sup>20</sup> Στη σύγχρονη εποχή υποστηρίζεται ότι αντιμετωπίζουμε ένα «σύνδρομο Alzheimer και όχι τη νόσο Alzheimer»<sup>21</sup> και αναφερόμαστε πλέον σε *άνοια τύπου Alzheimer*.

Μέχρι πριν από μερικά χρόνια, δύο ήταν οι απόλυτες γνώσεις στα θέματα του νευρικού συστήματος: (α) ότι οι νευρώνες δεν πολλαπλασιάζονται και (β) ότι η νοητική έκπτωση κατά το γήρας οφείλεται σε σημαντική απώλεια νευρώνων. Ως προς την πρώτη βεβαιότητα, εντελώς πρόσφατες είναι οι διαπιστώσεις ότι κάποιος πολλαπλασιασμός νευρωνικών κυττάρων υφίσταται, ακόμα και στον ενήλικα άνθρωπο.<sup>22-25</sup> Ως προς το δεύτερο, κλασική ήταν για πολλά χρόνια η ανασκόπηση σχετικών εργασιών στα τέλη της δεκαετίας του '80, από τους Coleman και Flood. Παρά τις κάποιες μικρές επιφυλάξεις, οι συγγραφείς βεβαίωσαν ότι κατά το γήρας επέρχεται απώλεια των νευρώνων του ιπποκάμπου της τάξης του

25–50%.<sup>26</sup> Τότε, βέβαια, στις εργασίες καταμετρούσαν την πυκνότητα των νευρώνων σε μια ορισμένη δομή και όχι τον αριθμό τους, όπως σήμερα. Δέκα χρόνια μετά, η ανάπτυξη νέων τεχνικών μέτρησης επέτρεψε την αλλαγή και της δεύτερης απόλυτης βεβαιότητάς μας. Η ελάττωση του αριθμού των νευρώνων δεν είναι σημαντική κατά το γήρας, ακόμα κι όταν υπάρχει νοητική έκπτωση, τουλάχιστον στον ενδορρινικό φλοιό και στον ιππόκαμπο.<sup>27</sup> Δεν χρειάζεται, βέβαια, να υπενθυμίσουμε ότι παρατηρούνται διαταραχές μνήμης κατά το γήρας, μόνο που προέχει τώρα να τονίσουμε ότι αυτές οι διαταραχές δεν οφείλονται σε αθρόο κυτταρικό θάνατο ούτε στην ύπαρξη γεροντικών πλακών ή νευροϊνιδιακών εκφυλίσεων, αλλά σε ποσοτικές και ποιοτικές τροποποιήσεις στη λευκή ουσία και τις συνάψεις. Ποικίλα είναι τα συζητούμενα αίτια, όπως απώλεια συνάψεων, διακοπή της συνέχειας της μυελίνης, παραμόρφωση των δενδριτών, ιδιαίτερη όμως θέση κατέχει σήμερα στη συζήτηση η ικανότητα της συναπτικής πλαστικότητας, που μετέχει στην αποθήκευση νέων αναμνήσεων και η οποία μειώνεται με την ηλικία.<sup>28–30</sup> Η ικανότητα αυτή μελετάται μάλιστα, τελευταίως, ως προς ορισμένες ψυχωσικές εκδηλώσεις, όπως το παραλήρημα,<sup>31</sup> αλλά και ως προς τους νευροβιολογικούς μηχανισμούς που διευκολύνουν την ψυχοθεραπεία.<sup>32</sup> Ως παράδειγμα αναφέρεται ο καλός προσανατολισμός του ηλικιωμένου εντός του οικείου περιβάλλοντός του και η αδυναμία του να προσανατολιστεί σε ένα νέο, εξαιτίας, ακριβώς, της αδυναμίας του να σχηματίσει νέα νευρωνικά δίκτυα.<sup>33</sup>

Η ραγδαία, κατά τα τελευταία χρόνια, συσσώρευση γνώσεων στον τομέα των νευροεπιστημών δεν είναι άμοιρη συνεπειών. «Εδώ και 30 περίπου χρόνια, με ολοένα και ταχύτερο ρυθμό, προστίθενται νέες γνώσεις, που δικαίως (όπως και εκείνες του ευρύτερου βιολογικού πεδίου) κινητοποιούν αισθήματα θαυμασμού και ελπίδας: θαυμασμού για την αποκρυπτογράφηση επτασφράγιστων μυστικών της φύσης και ελπίδας για την προσδοκώμενη συμβολή των νέων γνώσεων στην ανακούφιση των ανθρώπων από τα δεινά των νόσων, της νόσου Alzheimer ιδίως. Γιατί όχι και στην πραγματοποίηση του φανταστικού ονείρου της απαλλαγής μας από τα βάρη του φυσιολογικού γήρατος, χωρίς όμως συν-αλλαγή με το διάβολο, αλλά σε συνεννόηση με τον πλησιέστερο νευροεπιστήμονα. Κοντά στο σκεπτικισμό που παράγεται, όταν κανείς προσεγγίζει τη «στεγνή» και κάποτε «στυγνή» τεχνοκρατική χρήση αυτών των γνώσεων, ελλοχεύει πάντοτε και ο κίνδυνος μιας απλουστευτικής, αποσπασματικής κι εντυπωσιοθηρικής προβολής

τους, ανοίγοντας έτσι δρόμους πλασματικής υπεραισιοδοξίας, που απογοητεύει και τελικά αφοπλίζει».<sup>34</sup>

Η αναζήτηση του «ξανανιώματος» ήταν πάντα στο προσκήνιο των επιθυμιών του ανθρώπου αλλά και των επιδιώξεων της Επιστήμης. Η σύγχρονη Ιατρική δοκιμάζει και πάλι τις δυνάμεις της. Μόνο που σήμερα οφείλει να θέτει κάπως διαφορετικά το στόχο της, να σκέπτεται δηλαδή με τον τρόπο που ο καθηγητής της Γηριατρικής στο Παρίσι, Robert Moulia, «διορθώνει» το παλιό σύνθημα «προσθέστε ζωή στα χρόνια, όχι χρόνια στη ζωή». Στη θέση του, εκείνος λέει: «κάθε φορά που προσθέτουμε ποιότητα ζωής στα χρόνια, προσθέτουμε χρόνια στη ζωή».<sup>35</sup>

**A. Καράβατος**

*A΄ Ψυχιατρική Κλινική*

*Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης*

1. PLUM F. Dementia: an approaching epidemic. *Nature* 1979, 279: 372–373
2. O'BRIEN C. Auguste D and Alzheimer's disease. *Science* 1996, 273:28
3. ADELMAN RC. The Alzheimerization of aging: a brief update. *Exp Gerontol* 1998, 33:155–157
4. ADELMAN RC. The Alzheimerization of aging. *Gerontologist* 1995, 35:526–532
5. GOODWIN JS. Geriatrics and the limits of modern medicine. *N Engl J Med* 1999, 140:1283–1285
6. DUBOIS B, DEWEER B. Les égarements progressifs de la pensée. *La Recherche* 1997, 303:62–67
7. ELLIS RJ, JAN K, KAWAS C, KOLLER WC, LYONS KE, JESTE DV ET AL. Diagnostic validity of the dementia questionnaire for the Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998, 55:360–365
8. SOLOMON PR, HIRSCHOFF A, KELLY B, RELIN M, BRUSH M, DEVEAUX RD ET AL. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998, 55:349–355
9. BOWLER JV, MUNOZ DG, MERSKEY H, HACHINSKI V. Fallacies in the pathological confirmation of the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 64:18–24
10. MAURER K, VOLK ST, GERBALDO H. August D and Alzheimer disease. *Lancet* 1999, 349:1546–1549
11. AMADUCCI L. Alzheimer's original patient. *Science* 1996, 274:328
12. GRABER MB. No man alone: the rediscovery of Alois Alzheimer's original cases. *Brain Pathol* 1999, 9:237–240
13. GRABER MB, KOSEL S. Strategies for using archival brain tissue in neurogenetic research. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995, 54:S27–S28
14. GRABER MB, KOSEL S. Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics* 1997, 1:73–80
15. ENSERINK M. First Alzheimer's diagnosis confirmed. *Science* 1998, 279:2037
16. WEBER M. Aloys Alzheimer, a coworker of Emil Kraepelin. *J Psychiatr Res* 1997, 31:635–643
17. BEACH TG. The history of Alzheimer's disease: three debates. *J Hist Med Allied Sci* 1987, 42:327–349
18. KERTESZ A, KALVACH P. Arnold Pick and German neuropsychiatry in Prague. *Arch Neurol* 1996, 53:935–938

19. MOLLER HJ, GRAEBER MB. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998, 248:111–112
  20. BERRIOS GE. *The History of Mental Symptoms*. Cambridge University Press, Cambridge, 1996:197
  21. SHUA-HAIM JR, GROSS JS. Alzheimer's syndrome, not Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996, 44, 1:96–97
  22. KAMPERMANN G, KUHN HG, GAGE FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997, 386:493–495
  23. ERIKSSON PS, PERFILEVA E, BJORK-ERIKSSON T, ALBORN AM, NORDBORG C, PETERSON DA ET AL. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998, 4:1313–1317
  24. GOULD E, BEYLIN A, TANAPAT P, REEVES A, SHORS TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 1999, 2:260–265
  25. VAN PRAAG H, KEMPERMANN G, GAGE FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999, 2:266–270
  26. COLEMAN PD, FLOOD DG. Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1987, 8: 521–545
  27. RAPP PR, GALLAGHER M. Preserved neuron numbers in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93:9926–9930
  28. MORRISON J, HOF P. Vie et mort des neurones dans le cerveau vieillissant. *La Recherche* 1999, 322:52–56
  29. MORRISON J, HOF P. Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 1997, 278:412–419
  30. WICKELGREN I. For the cortex, neuron loss may be less than thought. *Science* 1996, 273:48–50
  31. JEFFERY KJ, REID IC. Modifiable neuronal connections: an overview for psychiatrists. *Am J Psychiatry* 1997, 154:156–164
  32. LIGGAN DY, KAY J. Some neurobiological aspects of psychotherapy. *J Psychother Pract Res* 1999, 8:103–114
  33. BARNES CA, SUSTER MS, SHEN J, McNAUGHTON BL. Multistability of cognitive maps in the hippocampus of old rats. *Nature* 1997, 388: 272–275
  34. ΚΑΡΑΒΑΤΟΣ Θ. Η φρενολογία σήμερα. Προοίμιο στο: Ζόρζ Λάντερνι Λόρα. *Ιστορία της Φρενολογίας*. Εξάντας, 1999:11–25
  35. MOULIAS R. Plaidoyer pour une meilleure prevention. *La Recherche* 1999, 322:82–83
-