

## ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

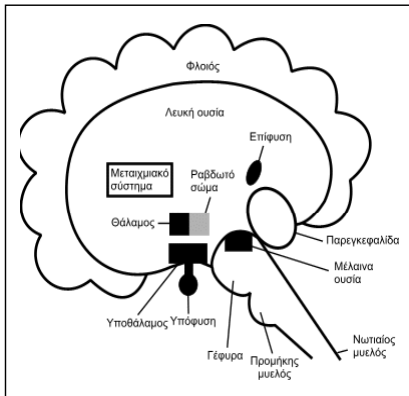
Η ανατομική οντότητα που οργανώνει την επικοινωνία και αλληλεπίδραση του πλήθους των αισθητικών και κινητικών νεύρων είναι το Κ.Ν.Σ. που αποτελείται από:

- τον εγκέφαλο (κρανιακή κοιλότητα)
- το νωτιαίο μυελό (σπονδυλικός σωλήνας)

Περιβάλλονται από τις εγκεφαλικές και νωτιαίες μήνιγγες, μεταξύ των οποίων περικλείεται ο υπαραχνοειδής χώρος που περιέχει το ΕΝΥ.

Το ΕΝΥ έχει δύο βασικούς ρόλους:

- προστατεύει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό από τραυματισμούς από μηχανικές πιέσεις
- είναι άλλος ένας τρόπος επικοινωνίας και ρύθμισης του νευρικού συστήματος (μερικές χημικές ουσίες κινούνται από και προς το Κ.Ν.Σ. μέσω του ΕΝΥ).



**Φλοιός:** Το κύριο κέντρο ελέγχου του εγκεφάλου.

- Περίπου το 75% των σωμάτων των νευρικών κυττάρων όλου του νευρικού συστήματος.
- Οι διαδικασίες της σκέψης, της μνήμης και της μάθησης λαμβάνουν χώρα εδώ.

**Μεταχιακό σύστημα:** Η συνάθροιση περιοχών του εγκεφάλου που ελέγχουν τη διάθεση, τα συναισθήματα και τις υποκινούμενες δραστηριότητες. Αποτελείται από τον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή, τους διαφραγματικούς πυρήνες και τον σφρητικό βολβό.

**Πυραμική οδός** (οφείλει το όνομά της στο κωνικό σχήμα των κυττάρων): Η κύρια οδός μέσω της οποίας νευρικές ώσεις μεταφέρονται από κινητικές περιοχές του φλοιού του εγκεφάλου στο νωτιαίο μυελό.

Εξωπυραμική οδός είναι όλες οι άλλες οδοί που μεταφέρουν κινητικά σήματα από το φλοιό στο νωτιαίο μυελό.

Εμπλέκεται στο συντονισμό και την ολοκλήρωση λεπτών μυϊκών κινήσεων, στον έλεγχο της κίνησης και της στάσης του σώματος.

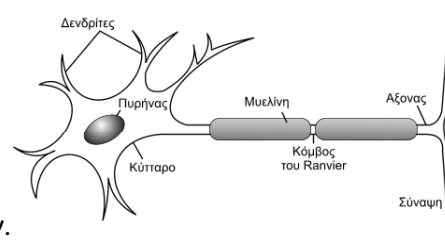
Βλάβη της εξωπυραμικής περιοχής καταστέλλει την ικανότητα έναρξης ηθελημένων κινήσεων.

Π.χ. ο μυϊκός τρόμος στη νόσο του Parkinson και οι ανεξέλεγκτες κινήσεις των άκρων στη χορεία του Huntington οφείλονται σε δυσλειτουργία της εξωπυραμικής περιοχής.

Παρεγκεφαλίδα: Συντονίζει ακούσιες κινήσεις.

Γέφυρα: Αποτελείται από αισθητικά και κινητικά νεύρα που συνδέουν τον ανώτερο εγκέφαλο με την παρεγκεφαλίδα.

Στον προμήκη μυελό εντοπίζεται το αναπνευστικό κέντρο, η λειτουργία του οποίου ελέγχεται από την ποσότητα  $O_2$  και  $CO_2$  στο αίμα. Βρίσκονται επίσης κέντρα που ελέγχουν τη διάμετρο των περιφερικών αγγείων και το ρυθμό λειτουργίας της καρδιάς, το βήχα, τον εμετό, την έκκριση σιέλου και το φτέρνισμα.



Φαϊά ουσία: Συναθροίσεις νευρικών κυττάρων.

Λευκή ουσία: Νευρικές ίνες, οι οποίες περιβάλλονται από μυελίνη και φαίνονται υπόλευκες.

## ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΗ ΣΤΟ Κ.Ν.Σ.

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους νευρώνες του Α.Ν.Σ. και αυτούς του Κ.Ν.Σ.:

- Τα κυκλώματα του Κ.Ν.Σ. είναι πολύ πιο σύνθετα και ο αριθμός των συνάψεων πολύ μεγαλύτερος.
- Ενώ το Α.Ν.Σ. χρησιμοποιεί μόνο δύο κύριους νευροδιαβιβαστές, την ακετυλοχολίνη και τη νορεπινεφρίνη, το Κ.Ν.Σ. μεταφέρει πληροφορίες μέσω περισσότερων από 10 μη πεπτιδικών νευροδιαβιβαστών και ενός μεγάλου αριθμού πεπτιδίων που δρουν ως νευροδιαβιβαστές.

## Σεροτονίνη

Από τους πιο σημαντικούς νευροδιαβιβαστές του Κ.Ν.Σ.

Συμμετέχει στις φυσιολογικές διαδικασίες

- του ύπνου
- της θερμορρύθμισης
- του ελέγχου της όρεξης
- της σεξουαλικής συμπεριφοράς
- της καρδιαγγειακής λειτουργίας
- της ρύθμισης των ενδοκρινών αδένων
- της μυϊκής σύσπασης

Διεγείρει κάποια νεύρα του Κ.Ν.Σ. και αναστέλλει κάποια άλλα.

Προσυναπτικοί υποδοχείς σεροτονίνης αναστέλλουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, όπως η ίδια η σεροτονίνη και η ακετυλοχολίνη, από κάποιες νευρικές απολήξεις.

Ο ρόλος της σεροτονίνης στον εγκέφαλο είναι η ηρεμία του ατόμου, το οποίο μπορεί έτσι να ασχοληθεί με διάφορες δραστηριότητες.

Η σεροτονίνη βιοσυντίθεται στο νευρικό ιστό από το αμινοξύ τρυπτοφάνη.

Οι δράσεις της σεροτονίνης στους μετασυναπτικούς υποδοχείς τερματίζονται με επαναπρόσληψη στον προσυναπτικό νευρώνα.

Μεταβολίζεται επίσης από ένζυμα που μεταβολίζουν τη νορεπινεφρίνη, όπως π.χ. η ΜΑΟ, και τα προϊόντα μεταβολισμού απεκκρίνονται στα νεφρά.

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί 14 διαφορετικοί υποδοχείς σεροτονίνης, οι οποίοι εντοπίζονται προ- και μετασυναπτικά, στο κεντρικό (ελέγχουν διάθεση και συναισθήματα) και στο περιφερικό νευρικό σύστημα (ΓΕΣ).

### γ-Αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)

Βρίσκεται στον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό και σε διάφορα περιφερικά νεύρα.

Εξωγενώς χορηγούμενο GABA δεν περνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Στο Κ.Ν.Σ. το GABA είναι ο κύριος ανασταλτικός μετασυναπτικός νευροδιαβιβαστής στο 30% όλων των συνάψεων.

Παίζει σημαντικό ρόλο σε μηχανισμούς που σχετίζονται με το άγχος.

Το GABA συντίθεται στον οργανισμό με ενζυμική αποκαρβοξυλίωση του L-γλουταμινικού οξέος.

Οι νευρικές ώσεις τερματίζονται με επαναπρόσληψη του GABA στον προσυναπτικό νευρώνα και στα συναπτικά κυστίδια.

Το GABA επίσης μεταβολίζεται από την τρανσαμινάση του GABA, που είναι ευρέως καταμεμημένο ένζυμο. Το τελικό προϊόν του μεταβολισμού του GABA είναι το ηλεκτρικό οξύ.

Οι υποδοχείς του είναι ετερογενείς:

- GABA-A, μετασυναπτικοί δίαυλοι ιόντων που όταν ενεργοποιούνται επάγουν την είσοδο ιόντων  $Cl^-$  μέσα στο κύτταρο και οδηγούν σε υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Πιθανά υπάρχουν και GABA-C υποδοχείς που επίσης είναι δίαυλοι  $Cl^-$ .
- GABA-B, προσυναπτικά και συνδέονται με G πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τελικά διαύλους  $K^+$  και  $Ca^{2+}$ . Διέγερση των υποδοχέων αυτών σε ορισμένες περιοχές του νωτιαίου μυελού προκαλεί χαλάρωση των σκελετικών μυών και αγωνιστές των GABA-B υποδοχέων χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σπαστικότητας των σκελετικών μυών.

### L-Γλουταμινικό οξύ

Το L-γλουταμινικό και το ασπαρτικό οξύ είναι διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές στο Κ.Ν.Σ.

Ο φυσιολογικός υποδοχέας του L- γλουταμινικού είναι ο υποδοχέας NMDA, του οποίου το όνομα προέρχεται από το N-μεθυλ-D-ασπαρτικό οξύ, που είναι ο κύριος αγωνιστής που τον διεγείρει.

Ο υποδοχέας NMDA είναι ιοντικός δίαυλος και παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η επιληψία, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η νόσος Alzheimer's και ίσως η χορεία του Huntington.

Δύο επιπλέον υποδοχείς του L- γλουταμινικού οξέος είναι οι υποδοχείς AMPA και οι υποδοχείς του καϊνικού οξέος. Είναι ιοντικοί δίαυλοι και τα ονόματά τους επίσης προέρχονται από εξωγενείς αγωνιστές με τη βοήθεια των οποίων ταυτοποιήθηκαν.

Η δράση του L- γλουταμινικού στη συναπτική σχισμή τερματίζεται με επαναπρόσληψη στον προσυναπτικό νευρώνα, όμοια με τη νορεπινεφρίνη, το GABA και τη σεροτονίνη.

### Γλυκίνη

Το αμινοξύ γλυκίνη δρα ως νευροδιαβιβαστής στους διάμεσους νευρώνες της φαιάς ουσίας του νωτιαίου μυελού.

Ο υποδοχέας της γλυκίνης συνεργάζεται φυσιολογικά με τον υποδοχέα NMDA και η εξωγενώς χορηγούμενη γλυκίνη έχει ανασταλτική δράση.

### Αδενοσίνη

Οι υποδοχείς της αδενοσίνης (πουρινεργικοί υποδοχείς) κατανέμονται ευρέως στο Κ.Ν.Σ. και στην περιφέρεια.

Διέγερσή τους οδηγεί σε ποικιλία δράσεων στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα.

Ο φυσιολογικός ρόλος της αδενοσίνης στο νευρικό σύστημα δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος: Στο Κ.Ν.Σ. η αδενοσίνη αναστέλλει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από τα συναπτικά κυστίδια ή αναστέλλει τη δράση τους μετασυναπτικά.

Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί υποδοχείς αδενοσίνης.

Κάποιες από τις φαρμακολογικές δράσεις των αλκαλοειδών ξανθίνης (καφεΐνη, Θεοφυλλίνη, Θεοβρωμίνη) οφείλονται σε ανταγωνισμό των υποδοχέων αδενοσίνης στο Κ.Ν.Σ. και ίσως και περιφερικά.

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι και η ATP είναι νευροδιαβιβαστής. Οι υποδοχείς του ATP είναι ετερογενείς και χαρακτηρίζονται ως P2X και P2Y, για τους οποίους έχουν αναφερθεί πολλοί υπότυποι.

### Ισταμίνη

Προέρχεται από αποκαρβοξυλίωση του αμινοξέος ιστοιδίνη.

Αποθηκεύεται σε διάφορους ιστούς και απελευθερώνεται με επίδραση πολλών διαφορετικών παραγόντων.

Παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες βιολογικές διαδικασίες. Στον εγκέφαλο συμμετέχει στη ρύθμιση της εγκεφαλικής ροής του αίματος και στην αφύπνιση.

Οι H1 και H2 υποδοχείς στο Κ.Ν.Σ. εντοπίζονται μετασυναπτικά.

- Η υπνηλία που προκαλούν τα αντιισταμινικά φάρμακα που χορηγούνται σε αλλεργίες οφείλεται στην αναστολή της δράσης της ισταμίνης στους H1 υποδοχείς του εγκεφάλου.
- Οι H2 υποδοχείς του Κ.Ν.Σ. συνδέονται με G πρωτεΐνες και διεγείρουν την αδενυλική κυκλάση. Παίζουν σημαντικό ρόλο στο φλοιό του εγκεφάλου και στον ιππόκαμπο, στα κέντρα που ελέγχουν τη διάθεση και τα συναισθήματα.

Οι H3 υποδοχείς βρίσκονται κύρια στο Κ.Ν.Σ. και είναι προσυναπτικοί. Οι υποδοχείς αυτοί, μαζί με τους  $\alpha_2$  αδρενεργικούς υποδοχείς θεωρούνται τα κύρια ανασταλτικά συστήματα νευροδιαβιβαστών στο Κ.Ν.Σ.

### Μονοξειδίο του αζώτου

Το μονοξειδίο του αζώτου (nitric oxide, NO) είναι αέριο που συντίθεται από το αμινοξύ L-αργινίνη με τη δράση μιας οικογένειας ενζύμων, των συνθασών του NO.

Η ενεργοποίηση της νευρωνικής συνθάσης του NO εξαρτάται από ιόντα  $Ca^{2+}$ .

Το NO δεν αποθηκεύεται σε συναπτικά κυστίδια, όπως οι άλλοι νευροδιαβιβαστές. Διαχέεται από τα κύτταρα που το βιοσυνθέτουν στα γειτονικά κύτταρα, όπου ασκεί την παρακρινή δράση του με διέγερση της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης.

Το NO βρίσκεται σε τουλάχιστον δύο οξειδωτικές καταστάσεις: ως ουδέτερη ελεύθερη ρίζα (NO) και ως κατιόν  $NO^+$ .

Το  $NO^+$  αναστέλλει τους υποδοχείς του L-γλουταμινικού και μειώνει την δίοδο των ιόντων  $Ca^{2+}$  μέσα στο κύτταρο.

Το NO ίσως παίζει ρόλο στις ημικρανίες και άλλους πονοκεφάλους που σχετίζονται με την κυκλοφορία του αίματος.

### Πεπτίδια-νευροδιαβιβαστές

Υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός μικρών πεπτιδίων που δουν ως νευροδιαβιβαστές στον εγκέφαλο και άλλα μέρη του Κ.Ν.Σ.

Στο Κ.Ν.Σ. των θηλαστικών έχουν καταγραφεί 40 νευροπεπτίδια σε νεύρα και νευρικές απολήξεις, εκτός αυτών που συμμετέχουν σε ενδοκρινικές ή νευροενδοκρινικές λειτουργίες.

Η ουσία P συμμετέχει στην αντίληψη του πόνου περιφερικά και κεντρικά. Τα οπιοειδή αναστέλλουν την απελευθέρωση της ουσίας P στο νωτιαίο μυελό κι έτσι ασκούν την αναλγητική τους δράση.

Η ουσία P στο Κ.Ν.Σ. ρυθμίζει την έκκριση και την επαναπρόσληψη των κατεχολαμινών (νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη και επινεφρίνη).

Άλλα νευροπεπτίδια που δρουν στο Κ.Ν.Σ. είναι τα πεπτίδια των οικογενειών των ενδορφινών, των εγκεφαλινών και των δυνορφινών. Τα πεπτίδια αυτά δρουν στους υποδοχείς οπιοειδών κι έχουν αναλγητικές ιδιότητες.



Το νευροπεπτίδιο Υ αποτελείται από 35 αμινοξέα και θεωρείται συνδιαβιβαστής με τη νορεπινεφρίνη στην περιφέρεια (όπου αποθηκεύονται και απελευθερώνονται μαζί).

Παίξει ρόλο και ως αγγειοσυσταλτικό και ως αγγειοδιασταλτικό μόριο.

Στο Κ.Ν.Σ. το νευροπεπτίδιο Υ θεωρείται ότι συμμετέχει στην πρόσληψη νερού και τροφής, στη μνήμη, στη διάθεση και στο σύνδρομο του άγχους.

Οι υποδοχείς του είναι ετερογενείς και έχουν χαρακτηριστεί τρεις τύποι, οι Υ1, Υ2 και Υ3.

### Ντοπαμίνη

Σημαντικός νευροδιαβιβαστής στο ντοπαμινεργικό νευρικό σύστημα.

Η ανατομία και φυσιολογία των ντοπαμινεργικών προγαγγλιακών νευρικών απολήξεων είναι παρόμοια με αυτή των αδρενεργικών.

Έτσι, η δράση της ντοπαμίνης στο μετασυναπτικό υποδοχέα τερματίζεται με μια σειρά μηχανισμών επαναπρόσληψης στον προσυναπτικό νευρώνα.

Τα ένζυμα COMT και MAO απενεργοποιούν τα λίγα μόρια της ντοπαμίνης που πιθανά διαφεύγουν την επαναπρόσληψη και τα τελικά προϊόντα του μεταβολισμού απεκκρίνονται στα ούρα.

Η ντοπαμίνη δεσμεύεται σε ειδικούς υποδοχείς και μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί πέντε υπότυποι: D1, D2, D3, D4 και D5.

Σε μεγάλες δόσεις, η ντοπαμίνη ενεργοποιεί τους α<sub>1</sub> αδρενεργικούς υποδοχείς στο τοίχωμα των αγγείων και προκαλεί αγγειοσυστολή και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια σε θεραπεία επείγουσας για τη ζωή του ασθενούς καταπληξίας και ο μικρός χρόνος ημιζωής της δίνει τη δυνατότητα ρύθμισης της ακριβούς δόσης.

Η ντοπαμίνη δρα σε πολλά σημεία του σώματος, αλλά είναι εξαιρετικά σημαντική στον εγκέφαλο.

Η δραστηριότητα των νεύρων στη μελαινοραβδωτή οδό (το τμήμα του εγκεφάλου απ' όπου ρυθμίζεται ο τόνος των σκελετικών μυών) ελέγχεται από την ντοπαμίνη.

Ο υποθάλαμος στον εγκέφαλο εκκρίνει ντοπαμίνη ως ορμόνη, η οποία αναστέλλει τη σύνθεση και έκκριση της προλακτίνης από την υπόφυση.

Η ντοπαμίνη ελέγχει επίσης το κέντρο του εμετού στον προμήκη μυελό και το μεταχιακό σύστημα, όπου ρυθμίζονται η διάθεση και τα συναισθήματα. Θεωρείται ότι κάποιοι τύποι σχιζοφρένειας οφείλονται σε παθολογική λειτουργία των ντοπαμινεργικών νευρώνων στα ανώτερα αυτά κέντρα του εγκεφάλου.

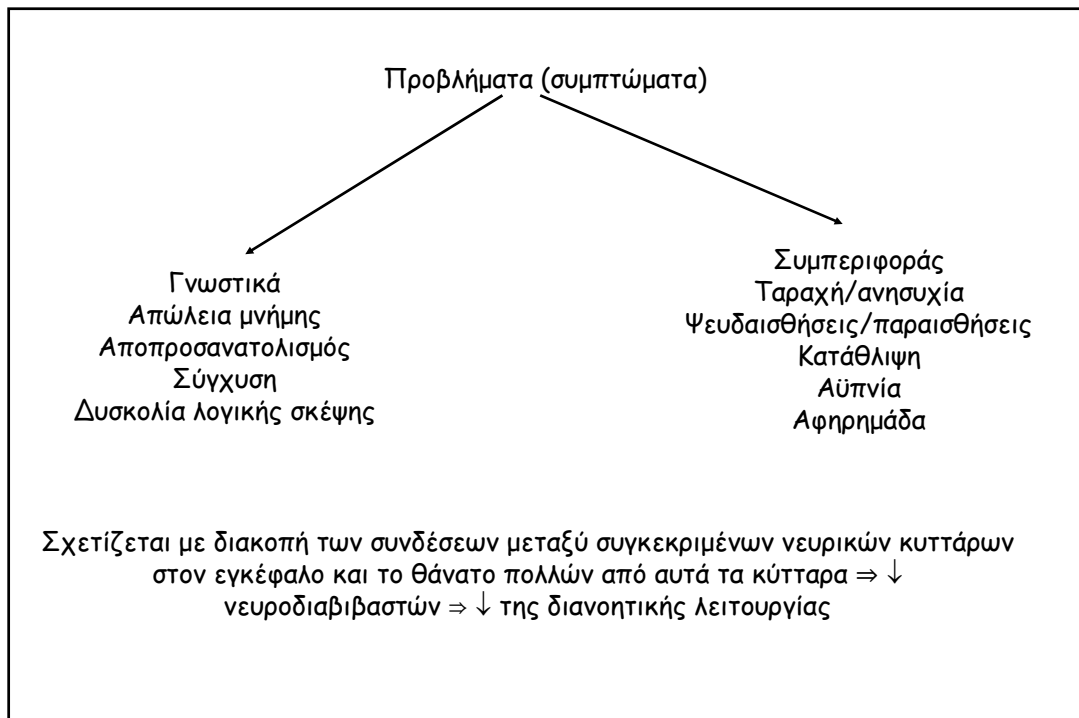
## **Νόσος Alzheimer's**

Η νόσος του Alzheimer's είναι μια μη αντιστρεπτή διαταραχή του εγκεφάλου που αναπτύσσεται διαδοχικά κι έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια μνήμης, αλλαγές στην προσωπικότητα και συμπεριφορά ενός ατόμου και μείωση σε γνωστικές ικανότητες, όπως η σκέψη, η λήψη αποφάσεων και γλωσσικές επιδεξιότητες.

Ανήκει σε μια ομάδα διαταραχών, που καλούνται άνοιες, και χαρακτηρίζονται από γνωστικά και προβλήματα συμπεριφοράς.

Εκδηλώνεται αρχικά με συμπτώματα λημοσύνης και εξελίσσεται προοδευτικά έως την πλήρη απώλεια της νοητικής λειτουργίας. Ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου διαφέρει σε κάθε άτομο.

Τα πρώτα συμπτώματα εκδηλώνονται συνήθως μετά την ηλικία των 60 ετών, αλλά ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ μέρος της φυσιολογικής γήρανσης. Προκαλείται από ασθένειες που επηρεάζουν τον εγκέφαλο.



### Αιτία της νόσου του Alzheimer's

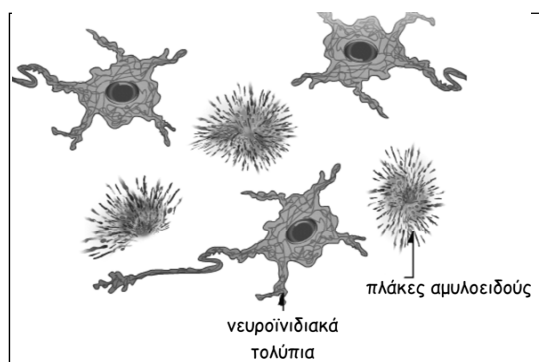
Δεν είναι γνωστή ούτε η αιτία που την προκαλεί ούτε οι παράγοντες που συμβάλλουν στην πρόοδό της.

Η νόσος διακρίνεται σε:

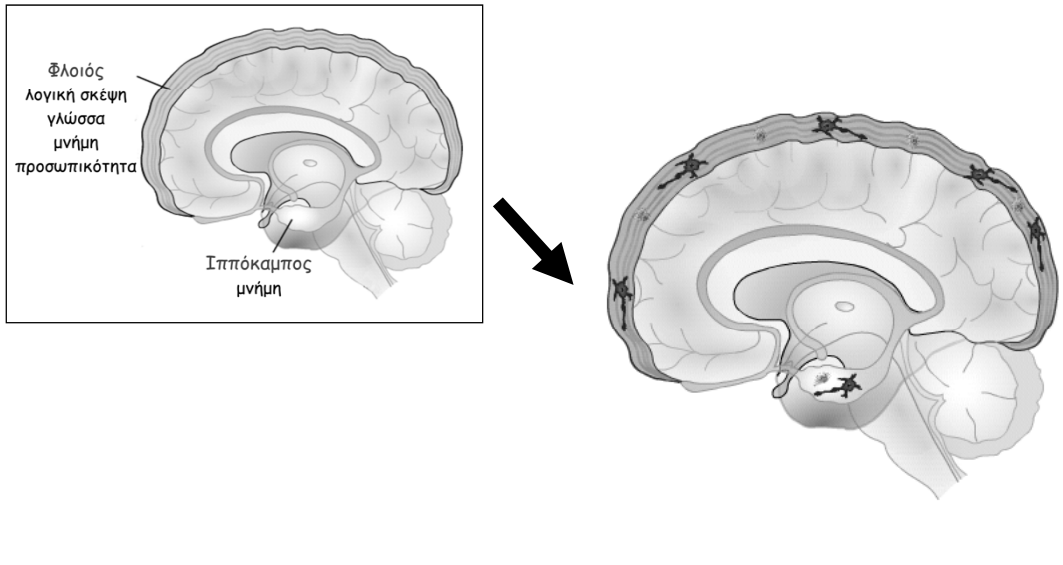
Σποραδική	Οικογενειακή
Πλειοψηφία των περιπτώσεων	Σπάνια (<10%)
Δε φαίνεται να είναι κληρονομήσιμη	Αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή
Εκδήλωση συμπτωμάτων μετά τα 65 έτη	Εκδήλωση συμπτωμάτων σε ηλικίες 30-65 ετών
Εκδηλώνουν τις ίδιες χημικές, δομικές και κλινικές ανωμαλίες	

Στον εγκέφαλο εμφανίζονται δύο σημαντικά διαφορετικές δομές, που αποτελούνται κυρίως από πρωτεΐνη και επηρεάζουν τη λειτουργία του:

Πλάκες αμυλοειδούς	Νευροϊνιδιακά τολύπια
Μεταξύ των νευρικών κυττάρων	Μέσα στα νευρικά κύτταρα

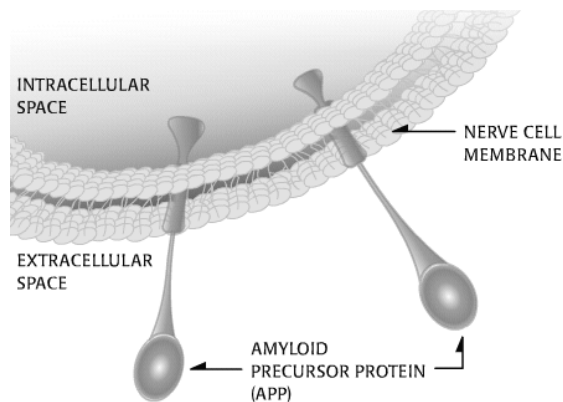


Και οι δύο σχηματίζονται κατά τη φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης. Στη νόσο του Alzheimer's συγκεντρώνονται σε μεγάλες ποσότητες στον ιππόκαμπο και στο φλοιό του εγκεφάλου

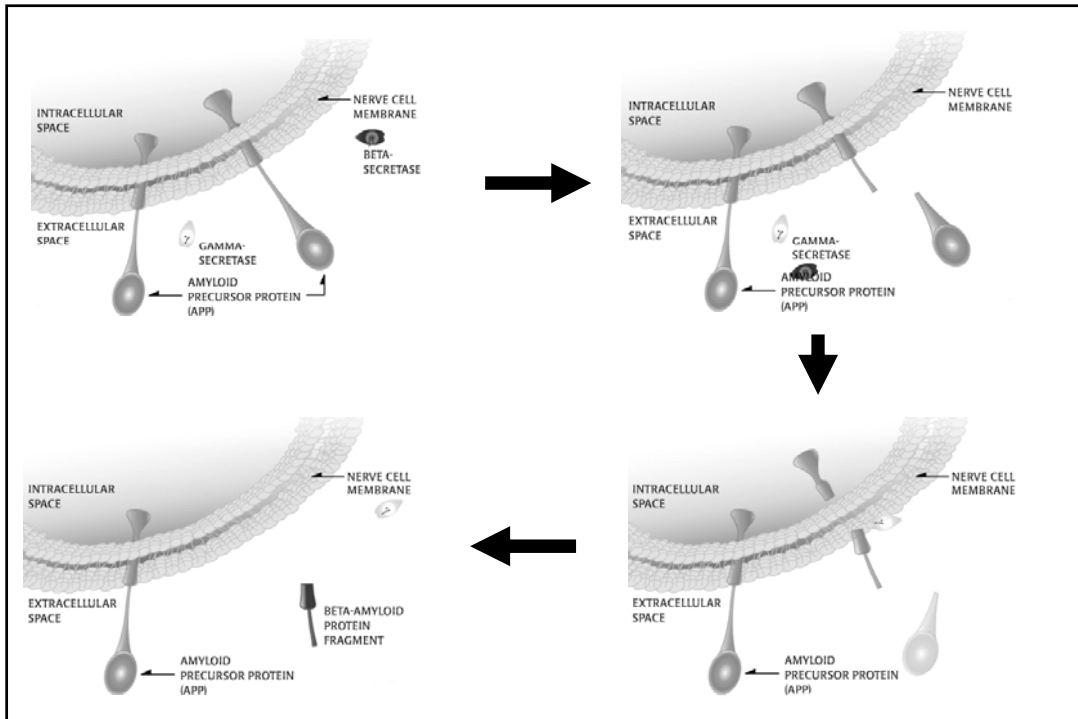
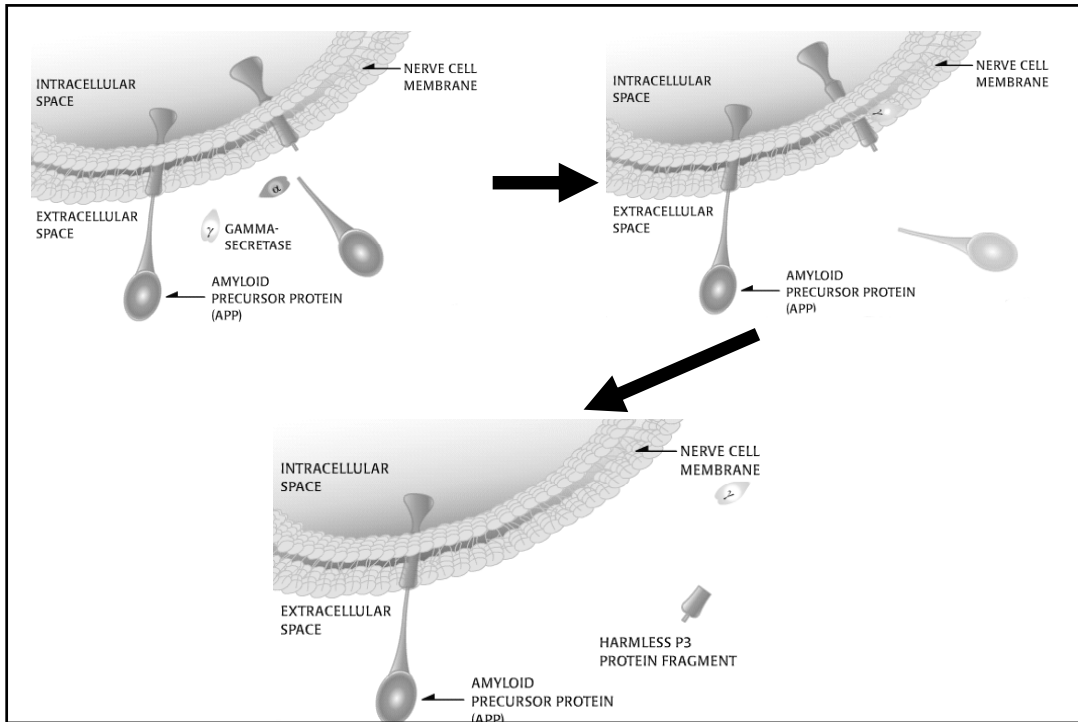


Οι πλάκες του αμυλοειδούς αποτελούνται από β-αμυλοειδές, το οποίο είναι τμήμα μιας > πρωτεΐνης, της amyloid precursor protein (APP).

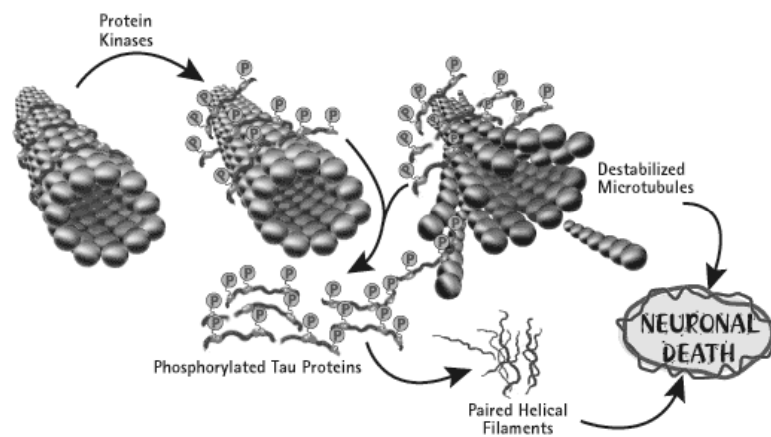
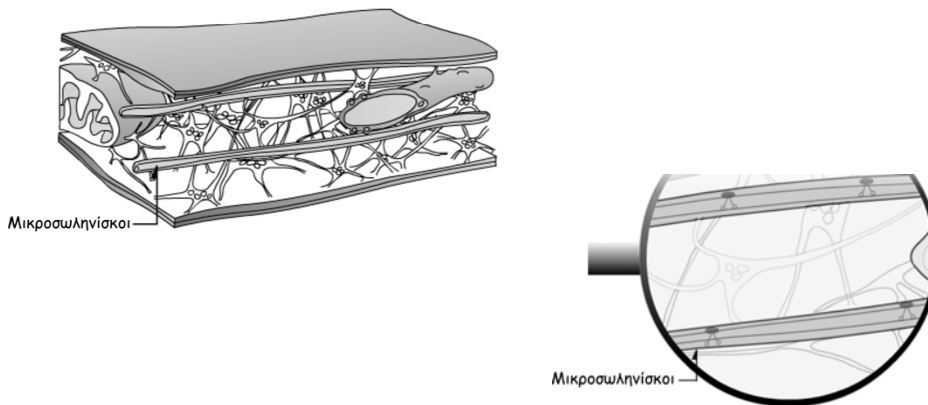
Η APP εντοπίζεται στις περισσότερες κυτταρικές μεμβράνες στο σώμα μας, αποτελείται από περίπου 765 αα και σε υγιείς εγκεφάλους φαίνεται να είναι σημαντική για την ανάπτυξη και επιβίωση των νευρώνων.



Η συσσώρευση πλακών αμυλοειδούς φαίνεται να ευθύνεται για την εκδήλωση της νόσου του Alzheimer's, χωρίς να είναι σίγουρο ότι είναι η αιτία της.

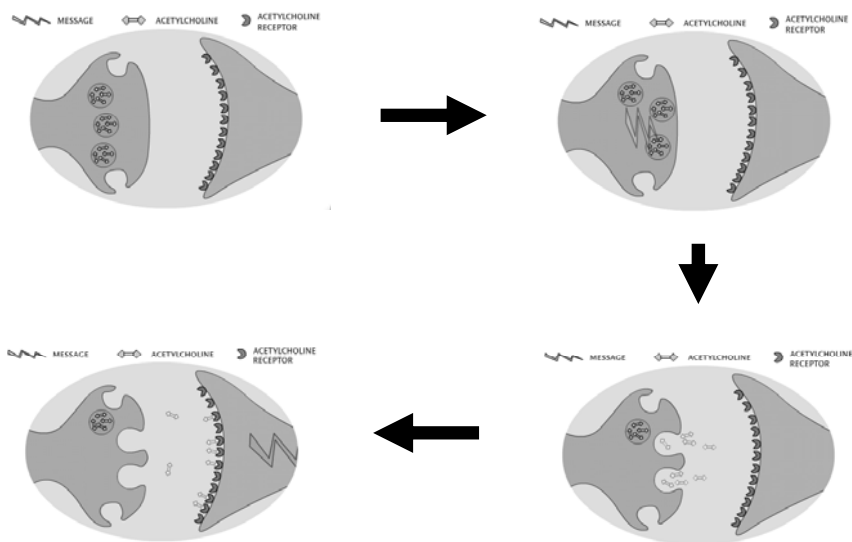


Τα νευροϊνιδιακά τολύπια αποτελούνται από μια πρωτεΐνη, την ταυ, η οποία φυσιολογικά παίζει ρόλο στο σύστημα μεταφοράς θρεπτικών συστατικών μέσα στο νευρικό κύτταρο. Ρυθμίζει τον προσανατολισμό και τη σταθερότητα των μικροσωληνίσκων σε νευρικά κύτταρα, αστροκύτταρα και ολιγοδενδροκύτταρα.

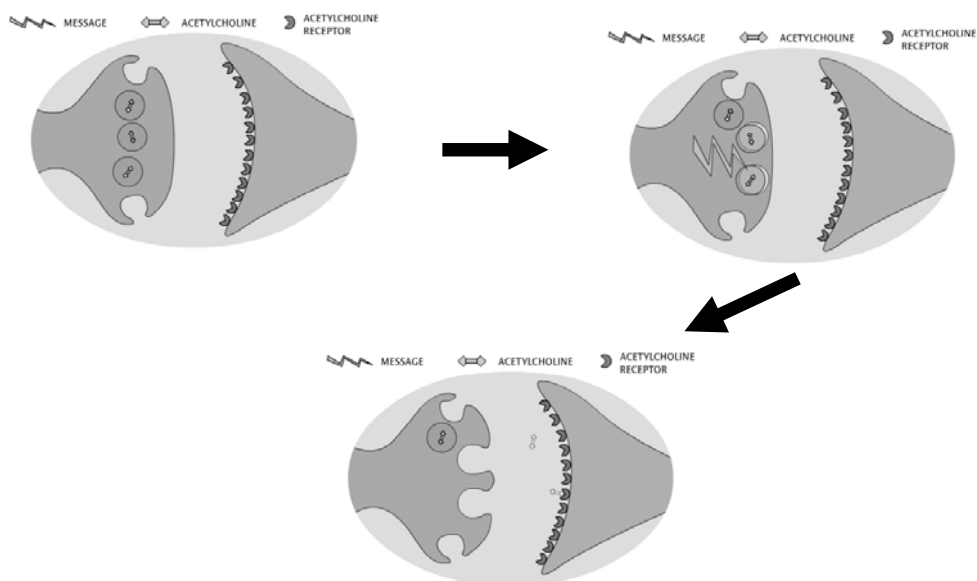


Στη νόσο Alzheimer's, η πρωτεΐνη ταυ φωσφορυλιώνεται. Τα διμερή της πρωτεΐνης ταυ σχηματίζουν τις ελικοειδείς δομές, οι οποίες συμπλέκονται και οδηγούν στην εμφάνιση των νευροϊνιδιακών τολυπίων  
 ⇒ καταρρέει το σύστημα μεταφοράς θρεπτικών συστατικών ⇒ ανεπαρκής επικοινωνία μεταξύ νευρικών κυττάρων και θάνατος.

## Νευροδιαβίβαση σε φυσιολογικούς νευρώνες

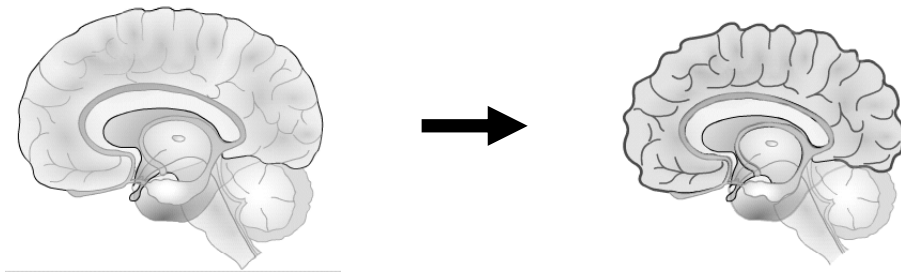


## Νευροδιαβίβαση σε νευρώνες ατόμων με νόσο Alzheimer's





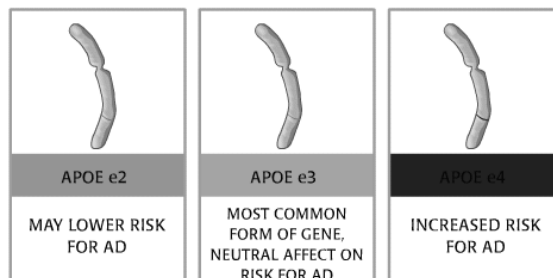
Δομικές + χημικές αλλαγές ⇒ κυτταρικός θάνατος + συρρίκνωση  
εγκεφάλου ⇒ κλινικά συμπτώματα Alzheimer's



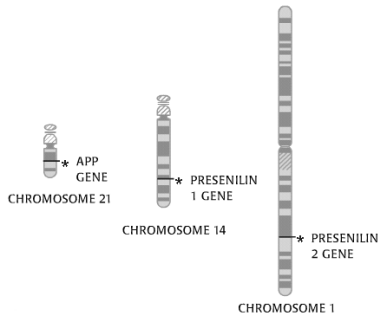
### Σποραδική νόσος Alzheimer's

Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου APOE στο χρωμόσωμα 19 και της πιθανότητας εκδήλωσης της νόσου.

Το γονίδιο APOE κωδικοποιεί για μια πρωτεΐνη που συμμετέχει στη μεταφορά χοληστερόλης στον οργανισμό αλλά δεν είναι γνωστό πως αυτή σχετίζεται με τη νόσο Alzheimer's. Ίσως αποτρέπει την απομάκρυνση του β-αμυλοειδούς από τον εγκέφαλο.

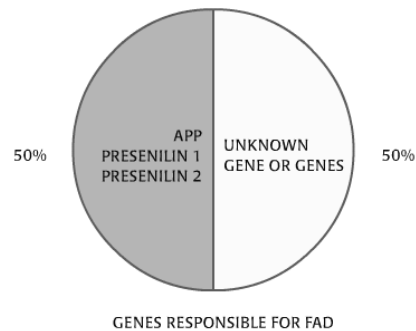


## Οικογενειακή νόσος Alzheimer's



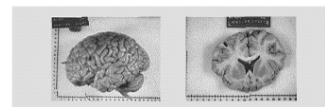
Μετάλλαξη σε οποιοδήποτε από αυτά τα γονίδια ⇒  
↑ ποσότητα β-αμυλοειδούς.

Οι μεταλλάξεις αυτές ευθύνονται μόνο για το 50% των περιπτώσεων με οικογενειακή μορφή της νόσου του Alzheimer's!

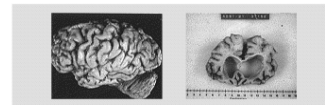


## Διάγνωση της νόσου Alzheimer's

Η απόλυτη διάγνωση γίνεται με βιοψία μετά το θάνατο



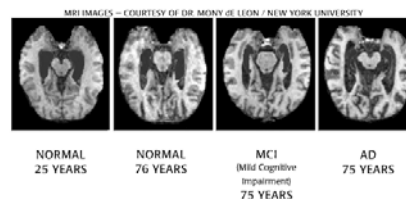
HUMAN BRAIN AT AUTOPSY – TYPICAL FOR AGE



HUMAN BRAIN AT AUTOPSY –  
ADVANCED ALZHEIMER AND DEMENTIA  
(NOTE THE ATROPHY, OR SHRINKAGE, PRESENT.)

Για τη διάγνωση σε ασθενείς, αν αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες άνοιας, μπαίνει η διάγνωση πιθανής νόσου Alzheimer's.

1. Ιστορικό
2. Εξετάσεις αίματος, ούρων, ΕΝΥ κλπ
3. Απεικόνιση εγκεφάλου
4. Νευροψυχολογική και ψυχιατρική εκτίμηση μνήμης, λογικής και συναισθήματος



## Θεραπεία της νόσου Alzheimer's

Δε θεραπεύεται η νόσος - Αντιμετωπίζονται τα συμπτώματα

### Αναστολείς χολινεστεράσης

Η νευροδιαβίβαση από Ach είναι σημαντική για την προσοχή, τη μάθηση και τη μνήμη ⇒ Αναστολείς χολινεστεράσης χρησιμοποιούνται ως φάρμακα για να διατηρήσουν την επικοινωνία μεταξύ των νευρικών κυττάρων.

Στα πρώτα στάδια της νόσου (3-6 χρόνια μετά τη διάγνωση), λιγότερο αποτελεσματικά σε προχωρημένο στάδιο (όταν πολλά κύτταρα που παράγουν Ach έχουν ήδη νεκρωθεί)

Όλοι οι αναστολείς χολινεστεράσης επιβραδύνουν την ελάττωση των νοητικών ικανοτήτων των ασθενών.

Υπάρχουν διαφορές ως προς τη χορήγηση των φαρμάκων αυτών.

## Τακρίνη (τετραϋδρο-αμινοακριδίνη, THA)

Μακράς δράσης αναστολέας χολινεστεράσης (ακετυλο- και βουτυλο-) και τροποποιητής (αναστολέας) των μωσκαρινικών υποδοχέων (M1 και M2)

Από το στόμα χορηγούμενη αμίνη - περνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό - διάρκεια δράσης 6-8 ώρες

Αναστέλλει νικοτινικούς υποδοχείς

Αυξάνει την έκκριση Ach στις νευρικές απολήξεις

Πιθανά αναστέλλει τη MAO

Μειώνει την έκκριση GABA

Αυξάνει την έκκριση νορεπινεφρίνης, ντοπαμίνης και σεροτονίνης στις νευρικές απολήξεις

Σε μεγάλες συγκεντρώσεις δρα και σε άλλους υποδοχείς (NMDA, αδενosίνης, κλπ)

⇒ Σοβαρές παρενέργειες, με κύρια την ηπατοτοξικότητα ⇒ Σπάνια συνταγογράφηση

### Δονεπεζίλη (Donepezil)

Ο πιο ευρέως συνταγογραφούμενος αναστολέας ακετυλοχολινεστεράσης για ελαφριά έως μέτριου βαθμού άνοια στη νόσο Alzheimer's.

Βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία (μνήμη και λογικούς συνειρμούς) αλλά δεν επιβραδύνει την πορεία της νόσου. Δεν υπάρχουν καταληκτικά στοιχεία για τη δράση του στα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα της άνοιας.

Χορηγείται μία φορά ημερησίως (δισκία) με μέγιστη ημερήσια δόση τα 10 mg.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

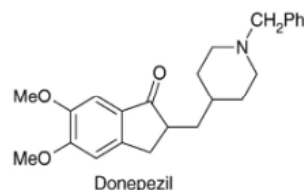
Ναυτία, έμετοι, διάρροια.

Μυϊκές κράμπες, μυϊκή κόπωση, σπασμοί.

Βραδυκαρδία και διαταραχές αγωγιμότητας.

Κεφαλαλγία, διαταραχές ουρήσεως.

Στοιχεία από αρκετές μελέτες συνδέουν την αγωγή δονεπεζίλης με ένα ή περισσότερα από τα εξής συμπτώματα: ταραχή, επιθετικότητα και βίαιη συμπεριφορά .



### Ριβαστιγμίνη (Rivastigmine)

Χορηγείται από το στόμα (κάψουλες ή διάλυμα) 2 φορές την ημέρα με μέγιστη ημερήσια δόση τα 12 mg.

Αναστέλλει και την ακετυλο- και τη βουτυλο-χολινεστεράση με εκλεκτική δράση στον εγκεφαλικό φλοιό και τον ιππόκαμπο, εξαιτίας της εκλεκτικότητάς της για την ισομορφή G1 της AChE, που εκφράζεται κυρίως στον εγκεφαλικό φλοιό και τον ιππόκαμπο.

Οι μορφές G1 της AChE και της BuChE έχουν συνδεθεί με την παρουσία νευριτικών πλακών. Στον εγκέφαλο ασθενών με ΝΑ η αναλογία της μορφής G1 της AChE αυξάνεται καθώς προχωρεί η νόσος, ενώ η μορφή G4 μειώνεται επιλεκτικά.

Η δονεπεζίλη και η γκαλανθαμίνη δρουν και στην ισομορφή G4, η οποία απαντά σε υψηλή αναλογία στους κερκοφόρους και τους μισχογεφυρικούς πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους ⇒ έλλειψη εκλεκτικότητας ως προς συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου ⇒ ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η διέγερση, οι διαταραχές του ύπνου, και οι εξωπυραμιδικές παρενέργειες.

Βελτιώνει τη νοητική λειτουργία, τη συμπεριφορά και τις καθημερινές δραστηριότητες.

Φαίνεται να έχει θετική δράση στην αντιμετώπιση των ψυχολογικών συμπτωμάτων της άνοιας.

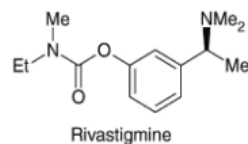
Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Εξασθένηση, ανορεξία, δυσπεψία, κοιλιακά άλγη, διάρροια, έμετοι

Κεφαλαλγία, αϋπνία ή υπνηλία, σύγχυση

Εφιδρώσεις, τρόμος, απώλεια βάρους.

Σπανίως στηθάγχη, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, αιμορραγίες από το πεπτικό, συγκοπτικές κρίσεις, απόφραξη ουροφόρων οδών, σπασμοί.



### Γκαλανθαμίνη (Galantamine)

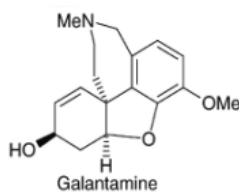
Ο νεώτερος αναστολέας χολινεστεράσης στην αγορά.

Η γκαλανθαμίνη ενεργεί ως αλλοστερικός διαμορφωτής των νικοτινικών υποδοχέων, και αυτός ο μηχανισμός θεωρείται ότι συνδέεται με την αντιμετώπιση της ΝΑ.

Βελτιώνει τη μνήμη και την ικανότητα σκέψης ασθενών με νόσο Alzheimer's και μπορεί να μειώσει την ένταση συμπτωμάτων συμπεριφοράς, όπως ανησυχία ή επιθετικότητα.

Εμφανίζονται μόνο ήπιες παρενέργειες.

Χορηγείται 2 φορές ημερησίως (δισκία) με μέγιστη ημερήσια δόση 24 mg.



### Παρενέργειες αναστολέων χολινεστεράσης

Γενικά είναι ήπιες, με συχνότερα τα προβλήματα από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως ναυτία, έμετο και διάρροια.

Άλλες παρενέργειες:

Πόνος στο στομάχι

Ανορεξία

Απώλεια βάρους

Μυϊκή αδυναμία

Αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης έλκους στομάχου (προσοχή σε συγχορήγηση με ΜΣΑΑΦ)

### Θεραπεία σε προχωρημένη νόσο Μεμαντίνη (memantine)

Προστατεύει τα κύτταρα του εγκεφάλου από τη δράση του L-γλουταμινικού οξέος.

Το L-γλουταμινικό οξύ δρα στον υποδοχέα NMDA (N-methyl-D- aspartate) και ρυθμίζει την είσοδο του ασβεστίου στα κύτταρα, παίζοντας σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες μάθησης και μνήμης.

Όταν μεγάλος αριθμός κυττάρων έχουν ήδη καταστραφεί σε προχωρημένο στάδιο, το L-γλουταμινικό υπερεκκρίνεται και υπερδιεγείρει τα κύτταρα που έχουν απομείνει  $\Rightarrow$  μεγάλη αύξηση  $Ca^{2+}$   $\Rightarrow$  κυτταρικός θάνατος.

Η μεμαντίνη είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα NMDA.

Αναστέλλει την αύξηση της κυτταροπλασματικής συγκέντρωσης  $Ca^{2+}$  που προκύπτει από την ανώμαλη ενεργοποίηση του NMDA στη ΝΑ, αλλά όχι τη φυσιολογική ενεργοποίηση του υποδοχέα, που υποστηρίζει τις διαδικασίες μνήμης και μάθησης.

Επιβραδύνει αλλά δε θεραπεύει τη νόσο.

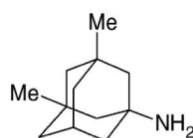
Η μεμαντίνη είναι το πρώτο φάρμακο που εγκρίνεται για την αντιμετώπιση περιπτώσεων ΝΑ μέτριας ή σοβαρής μορφής.

Το νέο αυτό φάρμακο έχει εγκριθεί για τις εν λόγω ενδείξεις από τον αρμόδιο οργανισμό των Ηνωμένων Πολιτειών για τα φάρμακα (Food and Drug Administration).

Ασθενείς που έπαιρναν συνδυασμό δονεπεζίλης και μεμαντίνης είχαν πολύ καλύτερη βαθμολογία στις νοητικές λειτουργίες, στις ικανότητες της καθημερινής ζωής και στη συμπεριφορά από αυτούς που έπαιρναν συνδυασμό δονεπεζίλης και placebo.

Ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων ήταν πολύ καλά ανεκτός χωρίς ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μία νέα εναλλακτική θεραπευτική επιλογή φαίνεται να υπάρχει λοιπόν γι' αυτή τη νόσο?



Memantine

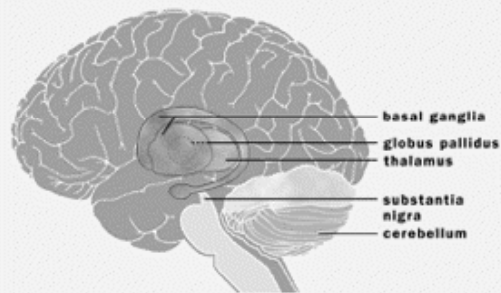
## Νόσος του Parkinson

Ο έλεγχος των αδρών εκούσιων κινήσεων του σώματος που φυσιολογικά γίνονται υποσυνείδητα, γίνεται σε μεγάλο βαθμό από το ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου.

Το ραβδωτό σώμα συνεργάζεται με την ωχρά σφαίρα και τη μέλαινα ουσία, μέσω των οποίων μεταβιβάζονται οι ώσεις στο νωτιαίο μυελό, για τον έλεγχο της ισορροπίας και του συντονισμού των κινήσεων.

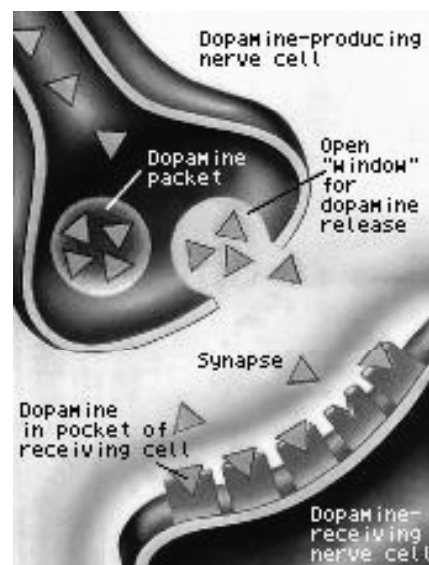
Βασικά γάγγλια: Φυσιολογική κίνηση και περπάτημα  
Μέλαινα ουσία: Τύπος βασικών γαγγλίων, παράγουν ντοπαμίνη, ελέγχουν την κίνηση των μυών  
Ωχρά σφαίρα: Συνδέεται με τη μέλαινα ουσία κι επηρεάζει την κίνηση, την ισορροπία και το περπάτημα  
Ο θάλαμος λειτουργεί ως αναμεταδότης νευρικών ώσεων  
Η παρεγκεφαλίδα επηρεάζει το συντονισμό των μυών

Basal Ganglia and Related Structures of the Brain



Σημαντικός νευροδιαβιβαστής στη μέλαινα ουσία είναι η ντοπαμίνη, η οποία έχει ανασταλτική δράση.

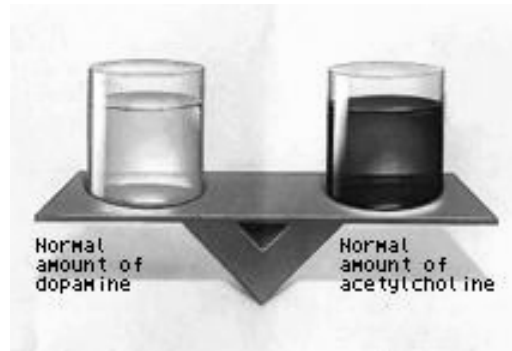
Η ντοπαμίνη είναι ο νευροδιαβιβαστής που συμμετέχει στη μεταβίβαση ώσεων από τη μελαινοραβδωτή οδό στο ραβδωτό σώμα, τα οποία ελέγχουν την κίνηση και την ισορροπία ⇒ είναι πολύ σημαντική για τη φυσιολογική ρύθμιση της λειτουργίας των σκελετικών μυών.





Ο άλλος νευροδιαβιβαστής που ελέγχει την κίνηση των μυών είναι η ακετυλοχολίνη.

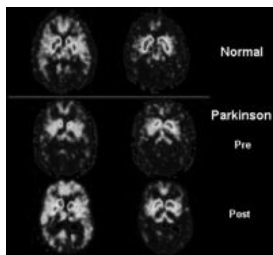
Κάποια νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου χρησιμοποιούν ντοπαμίνη ή ακετυλοχολίνη, ανάλογα με το ερέθισμα που θέλουν να μεταδώσουν.



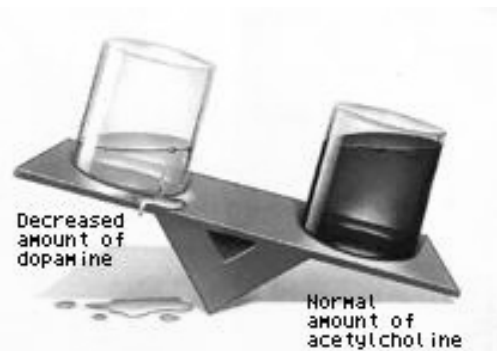
Στη νόσο του Parkinson, για λόγους που δεν είναι πλήρως διακριβωμένοι, τα κύτταρα της μέλαινας ουσίας που παράγουν ντοπαμίνη μειώνονται σε αριθμό

⇒

- μείωση της διαθέσιμης ντοπαμίνης
- διαταραχή της ισορροπίας ντοπαμίνης/ακετυλοχολίνης
- απώλεια συντονισμού κινήσεων, που εκδηλώνεται με τρόμο, μυϊκή δυσκαμψία, βραδυκίνηση, ανωμαλίες της στάσης και της βάρδισης

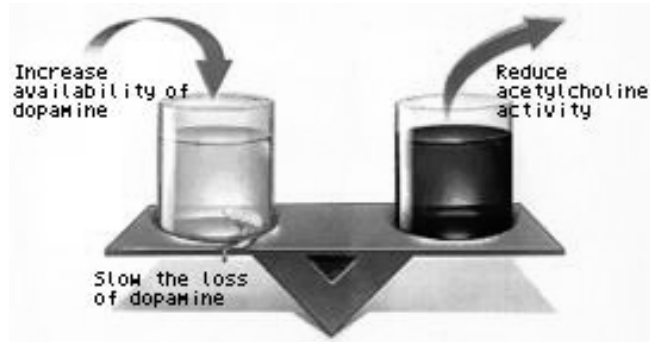


PET scan



Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει τρόπος να παρεμποδιστεί η απώλεια των νευρικών κυττάρων ή να αντικατασταθούν αυτά που έχουν ήδη καταστραφεί.

Η θεραπευτική αγωγή στοχεύει στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της καθημερινότητας των ασθενών.



Εμφανίζεται στο 0,5-1% ατόμων > 65 ετών

Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης:

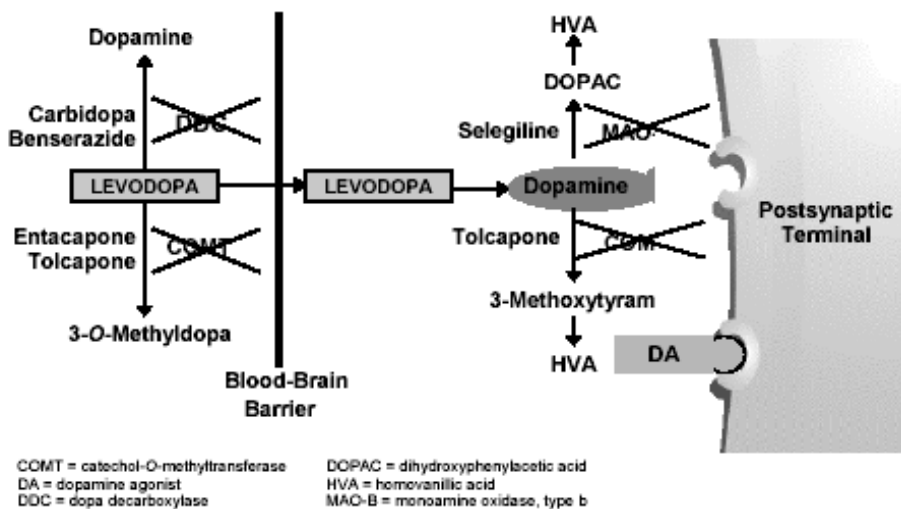
- Ηλικία
- Φύλο (άνδρες)
- Οικογενειακό ιστορικό (15-25% ασθενών)
- Κατάθλιψη
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης:

- Καφεΐνη
- Κάπνισμα ?
- Διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικά

Type	OMIM	Locus	Details
PARK1	OMIM #168601	4q21	caused by mutations in the <i>SNCA</i> gene, which codes for the protein alpha-synuclein. PARK1 causes autosomal dominant Parkinson disease. So-called PARK4 (OMIM #605543) is probably caused by triplication of <i>SNCA</i> . <sup>[1]</sup>
PARK2	OMIM *602544	6q25.2-q27	caused by mutations in protein parkin. Parkin mutations may be one of the most common known genetic causes of early-onset Parkinson disease. In one study, of patients with onset of Parkinson disease prior to age 40 (10% of all PD patients), 18% had parkin mutations, with 5% homozygous mutations. <sup>[2]</sup> Patients with an autosomal recessive family history of parkinsonism are much more likely to carry parkin mutations if age at onset is less than 20 (80% vs. 28% with onset over age 40). <sup>[3]</sup> Patients with parkin mutations (PARK2) do not have Lewy bodies. Such patients develop a syndrome that closely resembles the sporadic form of PD; however, they tend to develop symptoms at a much younger age.
PARK3	OMIM %602404	2p13	autosomal dominant, only described in a few kindreds.
PARK5	OMIM +191342	4p14	caused by mutations in the <i>UCHL1</i> gene which codes for the protein ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1
PARK6	OMIM #605909	1p36	caused by mutations in <i>PINK1</i> (OMIM *608309) which codes for the protein PTEN-induced putative kinase 1.
PARK7	OMIM #606324	1p36	caused by mutations in DJ-1 (OMIM 602533)
PARK8	OMIM #607060	12q12	caused by mutations in <i>LRRK2</i> which codes for the protein dardarin. <i>In vitro</i> , mutant LRRK2 causes protein aggregation and cell death, possibly through an interaction with parkin. <sup>[4]</sup> LRRK2 mutations, of which the most common is G2019S, cause autosomal dominant Parkinson disease, with a penetrance of nearly 100% by age 80. <sup>[5]</sup> G2019S is the most common known genetic cause of Parkinson disease, found in 1-6% of U.S. and European PD patients. <sup>[6]</sup> It is especially common in Ashkenazi Jewish patients, with a prevalence of 29.7% in familial cases and 13.3% in sporadic. <sup>[7]</sup>
PARK9	OMIM #606693	1p36	Caused by mutations in the <i>ATP13A2</i> gene, and also known as Kufor-Rakeb Syndrome. PARK9 may be allelic to PARK6.
PARK10	OMIM %606852	1p	-
PARK11	OMIM %607688	2q36-37	However, this gene locus has conflicting data, and may not have significance.
PARK12	OMIM %300557	Xq21-q25	-
PARK13	OMIM #610297	2p12	Caused by mutations in the <i>HTRA2</i> (HtrA serine peptidase 2) gene.

### Φαρμακολογική Θεραπεία της νόσου του Parkinson



Φαρμακοθεραπεία (συμπτωματική)

Αμανταδίνη (απελευθερώνει ντοπαμίνη)

Αντιχολινεργικά φάρμακα

Αναστολείς MAO-B

Αγωνιστές ντοπαμίνης

Ενίσχυση ντοπαμινεργικού συστήματος (λεβοντόπα + καρβιντόπα)

Αναστολείς COMT

### Αμανταδίνη

Επάγει την απελευθέρωση ντοπαμίνης από τα συναπτικά κυστίδια - Πιθανά αναστέλλει και την επαναπρόσληψή της.

Αναστέλλει τον υποδοχέα NMDA.

Είναι χρήσιμη για ασθενείς αμέσως μετά τη διάγνωση, με ήπια συμπτώματα. Σε κάποιες περιπτώσεις χορηγείται και σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο.

Έχει μικρό θεραπευτικό αποτέλεσμα μειώνοντας τον τρόμο, τη μυϊκή δυσκαμψία και την ακινησία.

Σπάνια είναι αποτελεσματική ως μονοθεραπεία για >1-2 χρόνια. Η χορήγησή της μπορεί να συνεχιστεί ως συμπληρωματική σε άλλα φάρμακα.

Αποτελεσματική στη μυϊκή δυσκαμψία που προκαλείται από λεβοντόπα.

Έχει αμφισβητήσιμες νευροπροστατευτικές ιδιότητες.

### Αμανταδίνη - Παρενέργειες

Όχι συχνές, ήπιες και αντιστρεπτές

Αντιχολινεργικές δράσεις

Σύγχυση, ψευδαισθήσεις, εφιάλτες, διαταραχές του ύπνου

Ζαλάδα, λήθαργο

Ναυτία, έμετος

### Αντιχολινεργικά φάρμακα

Τριεξυπεριδίνη, βενζοτροπίνη, βιπεριδίνη, προκυκλιδίνη

Χρησιμοποιούνται σε ασθενείς (<60 ετών), των οποίων το κύριο σύμπτωμα είναι τρόμος και υπερέκκριση σιέλου

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίζουν τη χρήση τους:

- Απώλεια μνήμης
- Σύγχυση
- Παισιθήσεις

### Αναστολείς της ΜΑΟ-B

Σελεγιλίνη ή δεπρενύλη

Είναι μη αντιστρεπτός αναστολέας της ΜΑΟ-B.

Αναστέλλει το μεταβολισμό της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο.

Εξετάζεται η πιθανή νευροπροστατευτική της δράση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Αϋπνία
- Πάραισθήσεις
- Ναυτία (σπάνια)
- Ορθοστατική υπόταση

Πιθανή αλληλεπίδραση με ΤΚΑ και SSRI

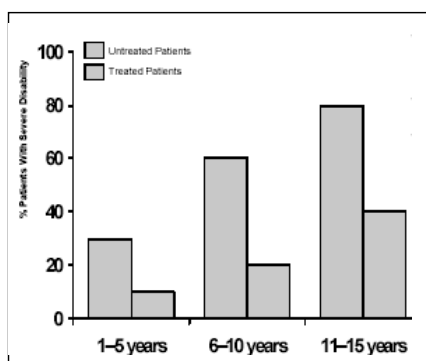
### Λεβοντόπα

Το πιο αποτελεσματικό φάρμακο για τη νόσο Parkinson

Τα θεραπευτικά του αποτελέσματα εμφανίζονται πολύ γρήγορα (μέσα σε μια εβδομάδα)

Ρυθμίζεται εύκολα η δόση

Μειώνει τη θνητότητα - επιμηκύνει το χρόνο επιβίωσης



Μακροχρόνια χρήση σχετίζεται με προβλήματα κινητικότητας (δυσκινησία) και την εμφάνιση του φαινομένου "on-off"

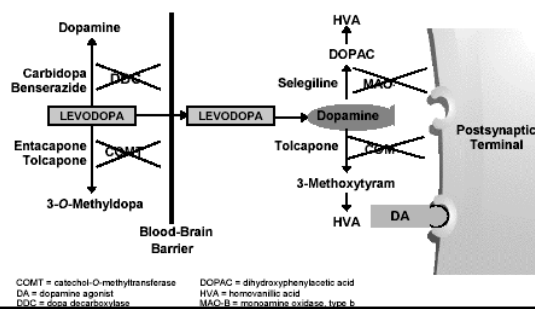
Χορηγείται αντί της ντοπαμίνης γιατί περνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Επειδή γρήγορα μεταβολίζεται σε ντοπαμίνη και στην περιφέρεια, και προκειμένου να αποφευχθούν οι πολύ μεγάλες δόσεις, συγχορηγείται με καρβιντόπα.

Η καρβιντόπα αναστέλλει το μεταβολισμό της λεβοντόπα στην περιφέρεια (⇒ μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών) και μειώνει την απαιτούμενη ποσότητα λεβοντόπα.

Περίπου 80% των ασθενών παίρνουν το φάρμακο.

Χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε κάθε ασθενή.



### Ανεπιθύμητες ενέργειες

#### Οξείες:

- Ναυτία, έμετος
- Σύγχυση
- Ψυχώσεις
- Ζαλάδα

#### Χρόνιες:

- Δυσκινησία (ακούσιες κινήσεις)
- Κινητικές αυξομειώσεις ("on-off")
- Παιραισθήσεις

### Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη προβλημάτων κινητικότητας:

- Μεγάλη διάρκεια της ασθένειας ή της θεραπείας
- Σοβαρότητα της ασθένειας
- Μικρή ηλικία έναρξης
- Μικρός χρόνος ημιζωής της ντοπαμίνης ⇒ παλμική διέγερση των υποδοχέων
- Μεγάλη δόση λεβοντόπα

Τα προβλήματα κινητικότητας εμφανίζονται στο 80% περίπου των ασθενών που παίρνουν το φάρμακο:

- 1-3 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας
- Ο χρόνος ανταπόκρισης (περίπου 4 ώρες) γίνεται μικρότερος
- Τα συμπτώματα επανεμφανίζονται 1-3 ώρες μετά από κάθε δόση
- Οι δυσκινησίες εμφανίζονται στο μέσο της περιόδου «on», μήνες ή χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με λεβοντόπα

#### Δυσκινησίες από λεβοντόπα

- Πολύ κοινό σύμπτωμα - εκδηλώνεται στο 30-80% των ασθενών, μέσα στα πρώτα 5 χρόνια θεραπείας
- «Ποσοτικά» χαρακτηρίζονται από αυξημένη κινητικότητα
- «Ποιοτικά» υπάρχει πρόβλημα στην επιλογή της κατάλληλης κίνησης
- Μπορεί να είναι ενοχλητική όσο και η ίδια η νόσος

#### Τοξικότητα από λεβοντόπα?

Σε κυτταρικές καλλιέργειες, αυξημένες δόσεις λεβοντόπα μειώνουν την επιβίωση των κυττάρων

Παρουσία γλοίας δεν εμφανίζεται το φαινόμενο

Σε in vivo μοντέλα επίμυων, η λεβοντόπα δεν είναι τοξική για τους εναπομείναντες νευρώνες ντοπαμίνης, αντίθετα έχει προστατευτική δράση

Ασθενείς μετά από χρόνια θεραπεία με λεβοντόπα δε δείχνουν σημάδια απώλειας ντοπαμινεργικών κυττάρων (βιοψία)



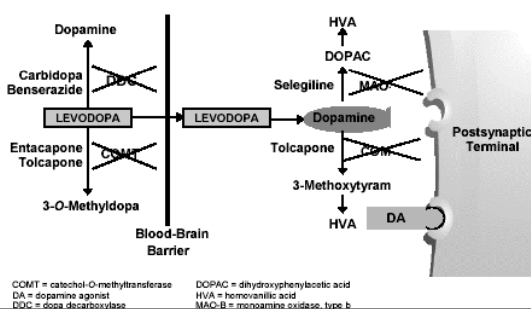
## Αναστολείς COMT

Αναστέλλουν τον καταβολισμό της λεβοντόπα σε 3-Ο-μεθυλντόπα (3-OMD) ⇒ αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της λεβοντόπα και της μεταφοράς της στον εγκέφαλο

Επιμηκύνουν το χρόνο δράσης της λεβοντόπα

Ενδείκνυνται για θεραπεία ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στη λεβοντόπα

Δε χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία αλλά μόνο σε συνδυασμό με λεβοντόπα

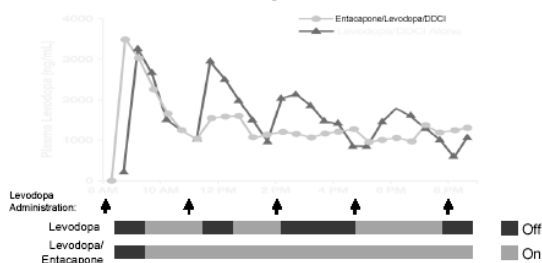


Δύο διαθέσιμα φάρμακα αυτής της κατηγορίας:

- Έντακαπώνη (entacapone)
- Τολκαπώνη (tolcapone), δε χορηγείται

Επιμηκύνουν το χρόνο ημιζωής της λεβοντόπα κατά 85% (L-ντόπα 60 min, L-ντόπα/καρβιντόπα 90 min, L-ντόπα/καρβιντόπα + εντακαπώνη 2,25 h)

### Entacapone Smooths Plasma Levodopa Levels



Levodopa plasma levels in a single patient with or without administration of entacapone. Entacapone administered with the second and subsequent doses, first dose is levodopa only. Olanow CW, et al. *Neurology*, 2000; Swanson G, et al. *Trends Neurosci*, 2000. (Courtesy of F. Stocchi)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Δυσκινησίες
- Διάρροια
- Ναυτία

Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα (tolcapone) σε 4 ασθενείς οδήγησε σε 3 θανάτους

### Αγωνιστές ντοπαμίνης

Βρωμοκρυπτίνη (bromocriptine) - περγολίδη (pergolide) - Ροπινιρόλη (ropinirole) - Τπραμιπεξόλη (Pramipexole) - απομορφίνη

Αποτελεσματικά - Ενδείκνυνται για αρχική μονοθεραπεία

Ενδείκνυνται σε συνδυασμό με λεβοντόπα για ομαλοποίηση της κλινικής αποτελεσματικότητας σε προχωρημένη νόσο και μείωση του κινδύνου εμφάνισης δυσκινησίας

Άμεσα διεγείρουν μετασυναπτικούς υποδοχείς ντοπαμίνης

Είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τρόμου, βραδυκινήσις και μυϊκής δυσκαμψίας

Ελέγχονται για πιθανή νευροπροστατευτική δράση

Έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από τη λεβοντόπα και δε μεταβολίζονται οξειδωτικά ⇒ δεν παράγονται ROS και δεν επάγεται οξειδωτικό στρες

### Ανεπιθύμητες ενέργειες αγωνιστών ντοπαμίνης

Ηρεμιστική δράση που εκδηλώνεται με υπνηλία (προσοχή σε χειρισμούς μηχανημάτων, οδήγηση και ταυτόχρονη λήψη άλλων κατασταλτικών του Κ.Ν.Σ.)

Υπόταση

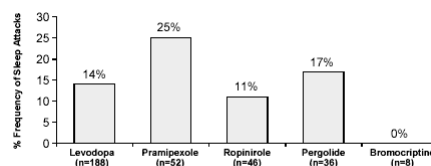
Σύγχυση, Παραισθήσεις, Ψυχωσικά φαινόμενα

Δυσκινησίες

Ναυτία, έμετος, ξηροστομία

Οίδημα στα πόδια

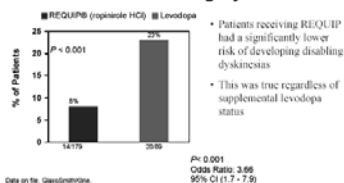
#### Sleep Attacks and Excessive Daytime Sleepiness in PD



Not all patients were on monotherapy.

Stover et al. Neurology. 2001;56(suppl 3):A213. Abstract P03.140.

#### Incidence of Disabling Dyskinesias



Οι αγωνιστές ντοπαμίνης τείνουν να αντικαταστήσουν τη λεβοντόπα σε μικρότερης ηλικίας ασθενείς

- Μικρότερο ποσοστό εμφάνισης δυσκινησίας
- Μικρότερες διακυμάνσεις κινητικών διαταραχών

Σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς ή σε προχωρημένη νόσο φάρμακο εκλογής παραμένει η λεβοντόπα

- Καλύτερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων
- Λιγότερες βραχυπρόθεσμες παρενέργειες

#### Μελλοντικές κατευθύνσεις στη θεραπεία της νόσου του Parkinson

Η θεραπεία ή η αποκατάσταση της λειτουργίας σε προχωρημένη νόσο

Η αντιμετώπιση της δυσκινησίας

Η πρόληψη της ανάπτυξης κινητικών επιπλοκών από τα φάρμακα

Η αντιμετώπιση συμπτωμάτων που δε σχετίζονται με ντοπαμίνη

Νευροπροστατευτικές Θεραπείες (αυξητικοί παράγοντες - αντιοξειδωτικά - stem cells? - συνένζυμο Q10)

Ρόλος του L-γλουταμινικού?