



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ
ΔΥΤΙΚΗΣ
ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΟΣΟ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ



ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ

ΔΡ. ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΚΕΦΑΛΙΑΚΟΣ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ

ΖΑΒΙΤΣΑΝΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΠΛΕΥΡΑΚΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΠΑΤΡΑ 2018

Ευχαριστώ όλους που μετέτρεψαν την φοιτητή μου ζωή σε ένα εκπληκτικό ταξίδι γεμάτο εμπειρίες και αξέχαστες στιγμές.. Τους φίλους και την οικογένεια μου για την στήριξη τους αλλά και τον Καθηγητή Κ.Αντώνη Κεφαλιακό για την πολύτιμη βοήθεια του.

-ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΠΛΕΥΡΑΚΗ-

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στο Κ. Αντωνη Κεφαλιακό για την βοήθειά του στην περάτωση της πτυχιακής εργασίας και για τον χρόνο που διέθεσε. Θα ήθελα επίσης να εκφράσω όλη μου την ευγνωμοσύνη στην οικογένεια μου για την στήριξη και την αγάπη που έλαβα καθ' όλη τη διάρκεια της φοιτητικής μου ζωής.

-ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΖΑΒΙΤΣΑΝΟΥ-

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|---|----|
| ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ..... | 6 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 7 |
| ABSTRACT..... | 8 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 9 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | 11 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1..... | 12 |
| 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ..... | 12 |
| 1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ..... | 13 |
| 1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ..... | 14 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2..... | 17 |
| 2.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ..... | 17 |
| 2.2 ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ..... | 22 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3..... | 26 |
| 3.1 ΑΙΤΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ..... | 26 |
| 3.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΝΟΣΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ..... | 30 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4..... | 38 |
| 4.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ..... | 38 |
| 4.2 Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ..... | 42 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5..... | 44 |
| 5.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ & ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ALS..... | 44 |
| 5.1.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ, IGF-1 ΚΑΙ ALS..... | 45 |
| 5.1.2 ΚΡΙΣΙΜΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΣΤΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ALS..... | 48 |
| 5.1.3 ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΜΗ ΝΕΥΡΩΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ..... | 48 |
| 5.2 ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΟΥ ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΜΥΟΣ..... | 48 |
| 5.3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... | 49 |
| 5.4 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΟ ALS..... | 63 |
| 5.5 ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ALS..... | 57 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ..... | 59 |
| 1 ^ο ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ..... | 60 |
| 2 ^ο ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ..... | 65 |

| | |
|---------------------------|----|
| ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 69 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 70 |

ΠΙΝΑΚΕΣ - ΕΙΚΟΝΕΣ

| | |
|--|----|
| Εικόνα 1 Ένας από τους διασημότερους πάσχοντες από ALS ήταν ο βρετανός αστροφυσικός Στίβεν Χόκινγκ, ο οποίος πέθανε το 14 Μαρτίου 2018 σε ηλικία 76 ετών. | 10 |
| Εικόνα 2 Η κλασική ALS | 12 |
| Εικόνα 3 (Βιβλιογραφία 2) | 13 |
| Εικόνα 4 (βιβλιογραφία 5) | 15 |
| Εικόνα 5 Prevalence rates* for cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), by sex — National ALS Registry, United States, October 19, 2010–December 31, 2011.6 | 15 |
| Εικόνα 6 Prevalence rates* for cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), by age group — National ALS Registry, United States, October 19, 2010–December 31, 2011 .6 | 16 |
| Εικόνα 7 Μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων ανά γονίδιο.4..... | 16 |
| Εικόνα 8 Πηγή 24..... | 17 |
| Εικόνα 9 Απεικόνιση της ανθρώπινης αντίδρασης σε ένα εξωτερικό ερέθισμα..... | 18 |
| Εικόνα 10 Απεικόνιση ενός νευρικού κυττάρου και των τμημάτων αυτού | 20 |
| Εικόνα 11 Πηγή 24..... | 21 |
| Εικόνα 12 Απεικόνιση ενός τυπικού αντανακλαστικού τόξου νωτιαίου νεύρου. Στο αντανακλαστικό τόξο δυο νευρώνων, το ερέθισμα μεταφέρεται από τον αισθητικό νευρώνα απευθείας στον κινητικό νευρώνα στο σημείο της σύναψης στον νωτιαίο μυελό. | 24 |
| Εικόνα 13 Απεικόνιση των τμημάτων του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος και περιγραφή των λειτουργιών του σώματος που αυτά ελέγχουν..... | 25 |
| Εικόνα 14 Δομή DNA4..... | 26 |
| Εικόνα 15 Σύνοψη των αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών στην ALS2..... | 27 |
| Εικόνα 16 Henry Louis Gehrige παίχτης του μπέιζμπολ ο οποίος διαγνώστηκε με ALS..... | 28 |
| Εικόνα 17 Πηγή 4..... | 29 |
| Εικόνα 18 | 32 |
| Εικόνα 19 Ελάττωση του όγκου της φαιάς ουσίας στους ασθενείς ALS-PBA συγκριτικά με τους ασθενείς ALS-non PBA με επιπροβολή σε κανονικοποιημένη T1 Εικόνα. ³ | 33 |
| Εικόνα 20 | 34 |
| Εικόνα 21 | 37 |
| Εικόνα 22 | 39 |
| Εικόνα 23 Συνοπτική παρουσίαση των νευροαπεικονιστικών (δομικών) ευρημάτων (in-vivo) για την κινητική και μη κινητική προσβολή στην ALS 3 | 40 |
| Εικόνα 24 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ALS..... | 43 |
| Εικόνα 25 | 47 |

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δρ.Κεφαλακός Αντώνιος

Μπατσολάκη Μαρία

Γεωργούση Παρασκευή

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος των κινητικών νευρώνων (MND), επίσης γνωστή ως αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS), είναι μια ειδική ασθένεια η οποία προκαλεί το θάνατο των νευρώνων που ελέγχουν τους εθελοντικούς μύες. Το ALS χαρακτηρίζεται από δύσκαμπτους μύες, μυϊκές συσπάσεις και βαθμιαία επιδείνωση της αδυναμίας λόγω της μείωσης του μεγέθους των μυών. Αυτό οδηγεί σε δυσκολία στην ομιλία, στην κατάποση και τελικά στην αναπνοή.

Η αιτία δεν είναι γνωστή στο 90% έως 95% των περιπτώσεων . Το υπόλοιπο 5-10% των περιπτώσεων κληρονομούνται. Περίπου οι μισές από αυτές τις γενετικές περιπτώσεις οφείλονται σε ένα από τα δύο συγκεκριμένα γονίδια. Ο υποκείμενος μηχανισμός περιλαμβάνει βλάβη τόσο των ανώτερων όσο και των κατώτερων κινητικών νευρώνων. Η διάγνωση βασίζεται στα σημάδια και τα συμπτώματα ενός ατόμου, με δοκιμές που έγιναν για να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες.

Δεν υπάρχει θεραπεία για την ALS. Η ασθένεια μπορεί να επηρεάσει ανθρώπους οποιασδήποτε ηλικίας, αλλά συνήθως αρχίζει γύρω στην ηλικία των 60 ετών και σε κληρονομικές περιπτώσεις ηλικίας περίπου 50 ετών. Η μέση επιβίωση από την έναρξη έως το θάνατο είναι δύο έως τέσσερα χρόνια .Περίπου το 10% επιβιώνει περισσότερο από 10 χρόνια. Οι περισσότεροι πεθαίνουν από αναπνευστική ανεπάρκεια. Σε μεγάλο μέρος του κόσμου, τα ποσοστά ALS είναι άγνωστα . Στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες η νόσος επηρεάζει περίπου δύο έως τρία άτομα ανά 100.000 ετησίως.

ABSTRACT

Motor neuron disease (MND), also known as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), is a special disease that causes the death of neurons controlling volunteer muscles. ALS is characterized by stiff muscles, muscle contractions and a gradual worsening of weakness due to decreased muscle size. This leads to difficulty in speech, in swallowing and ultimately in breathing.

The cause is not known in 90% to 95% of the cases. The remaining 5-10% of cases are inherited by one's parents. Approximately half of these genetic cases are due to one of the two specific genes. The underlying mechanism includes damage to both the upper and lower motor neurons. The diagnosis is based on the signs and symptoms of a person, with tests done to exclude other possible causes.

There is no cure for ALS. The disease can affect people of any age, but usually begins around the age of 60 and in hereditary cases of about 50 years of age. The average survival from start to death is two to four years. About 10% survive more than 10 years. Most die from respiratory failure. In much of the world, ALS rates are unknown. In Europe and the United States, the disease affects about two to three people per 100,000 per year.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος των κινητικών νευρώνων (MND) χαρακτηρίζεται από προοδευτική νευρολογική φθορά και συνύπαρξη σημείων ανώτερου και κατώτερου κινητικού νευρώνα. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, έχουν προκύψει αποδείξεις μοναδικών παθοφυσιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της διεγερόμενης από γλουταμικό διεγερτοτοξικότητας, η οποία οδήγησε στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών ερευνών και ακάλυπτων πιθανών θεραπευτικών στόχων. Οι πρόοδοι στη γενετική, συμπεριλαμβανομένου του πρόσφατα ανακαλυφθέντος γονιδίου C9orf72, άλλαξαν ριζικά την παθολογική νοοτροπία, αφού το MND έχει ταξινομηθεί ως νευρομυϊκή ασθένεια όπου MND σχηματίζει μια συνέχεια με άλλες πρωτογενείς νευροεκφυλιστικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της μετωπιαγωγικής άνοιας. Η ανασκόπηση αυτή θα επισημάνει τις βελτιώσεις που έχουν σημειωθεί στην κλινική περίθαλψη σε συνδυασμό με τις πρόσφατες επιστημονικές εξελίξεις.



Εικόνα 1

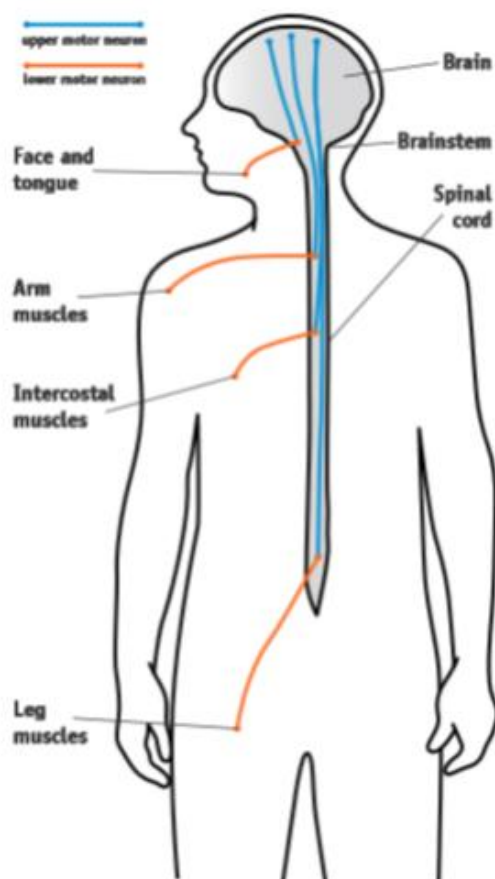
Ένας από τους διασημότερους πάσχοντες από ALS ήταν ο βρετανός αστροφυσικός Στίβεν Χόκινγκ, ο οποίος πέθανε το 14 Μαρτίου 2018 σε ηλικία 76 ετών.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση [Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)] αποτελεί τη βασικότερη διαγνωστική ομάδα των παθήσεων του κινητικού νευρώνα [Motor Neuron Diseases (MND)] και χαρακτηρίζεται από προσβολή τόσο του ανώτερου [upper motor neuron (UMN)] όσο και του κατώτερου [lower motor neuron (LMN)] κινητικού νευρώνα, με συνέπεια την κατάληξη του ασθενούς τρία έως πέντε - κατά μέσο όρο- έτη μετά τη διάγνωση της νόσου, κυρίως λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας.



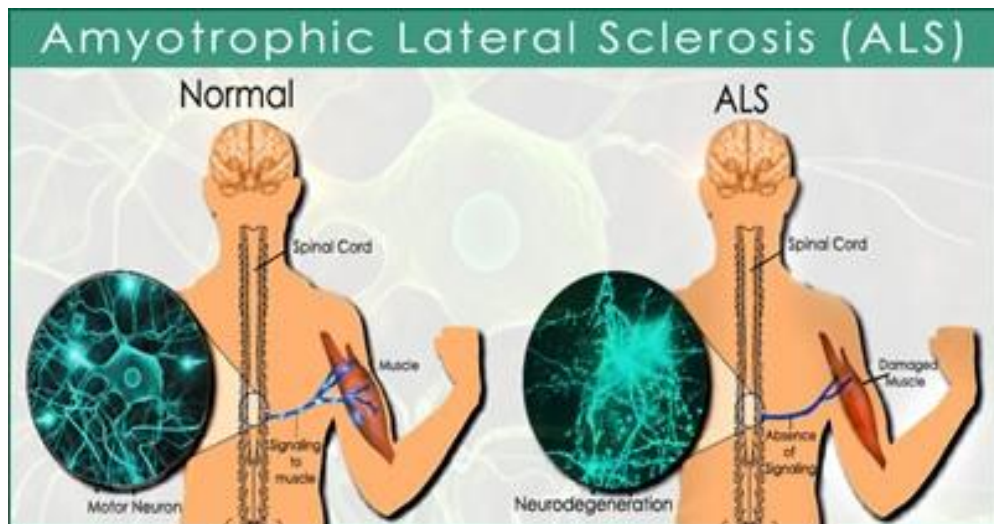
Εικόνα 2
Η κλασική ALS

Η κλασική ALS είναι η συχνότερη και πιο γρήγορα εξελισσόμενη μορφή της Νόσου του Κινητικού Νευρώνα. Παρουσιάζει ευρήματα από τους ανώτερους και κατώτερους κινητικούς νευρώνες, που μπορεί να εξελιχθούν, είτε με έναρξη από τους ανώτερους κινητικούς νευρώνες,

είτε από τους κατώτερους. (Με μπλε προσδιορίζονται οι ανώτεροι κινητικοί νευρώνες και με κόκκινο οι κατώτεροι.)⁴.

Το φάσμα της κινητικής και μη κινητικής προσβολής είναι ευρύ, αντανακλά την ετερογένεια της νόσου τόσο σε επίπεδο αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών όσο και φαινομενολογίας και είναι συμβατό με παλαιότερες αλλά και σύγχρονες νευροπαθολογικές έρευνες. Τα νευροπαθολογικά ευρήματα επιβεβαιώνονται τις τελευταίες δύο δεκαετίες μέσω του ολοένα αυξανόμενου όγκου νευροαπεικονιστικών μελετών με προηγμένες τεχνικές λήψης και επεξεργασίας των δεδομένων που -σε συνδυασμό με κλασικές μεθόδους νευροφυσιολογίας ή νευροψυχολογίας- παρέχουν πλέον *in vivo* ενδείξεις της κινητικής και μη κινητικής προσβολής στην ALS, τόσο σε δομικό όσο και λειτουργικό επίπεδο.³

Αποτέλεσμα έχει να οδηγηθεί ο ασθενής σε μυϊκή παράλυση και σε τελικό στάδιο στο θάνατο. Οι μοριακοί μηχανισμοί οδηγούν σε απώλεια των κινητικών νευρώνων και των νευροφυτικών συνδέσεων. Αυτοί είναι και οι κυριότεροι παράγοντες που συμβάλουν στην εμφάνιση, στην εξέλιξη και στην σοβαρότητα της ασθένειας. Σημαντικό ρόλο στην ασθένεια έχει το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα.¹



Εικόνα 3
(Βιβλιογραφία 2)

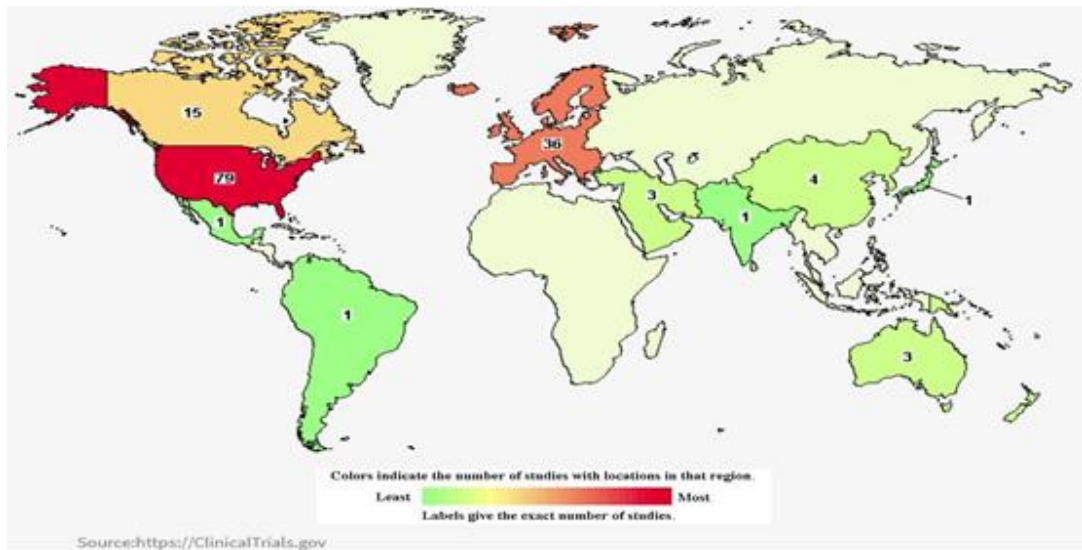
1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ιστορική αναδρομή της νόσου ξεκινάει το 1830 από τον Sir Charles Bell ο οποίος ανέπτυξε την θεωρία η οποία υποστηρίχθηκε αργότερα από τον Francois Mangendie . Το 1848 ο Francois Aran δημοσίευσε το πρώτο περιστατικό δίνοντας και το όνομα “Προοδευτική μυϊκή ατροφία” (Progressive Muscular Atrophy). Την ίδια χρονική περίοδο δούλεψαν πάνω στην ασθένεια Duchenne και ο Jean Martin Charcot οι οποίοι αναγνώρισαν και συμφώνησαν με τον Aran για την ονομασία αλλά και ότι πρόκειται για μυϊκό τύπου αιτιοπάθεια.

Η συμβολή του Jean-Marie Charcot ήταν καθοριστική με την κλινική και παθολογοανατομική επιβεβαίωση της προσβολής της κινητικής οδού και των προσθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού και την καθιέρωση του όρου ALS για την εν λόγω πάθηση το 1874. Ο Charcot περιέγραψε την ALS ως νόσο με προοδευτική μυϊκή ατροφία, που αρχίζει συχνά από τα άνω άκρα και περιλαμβάνει και τον προμήκη, δεσμιδώσεις (ιδιαίτερος κατά την περίοδο της ενεργού μυϊκής ατροφίας) και σπαστικότητα, ενώ επισήμανε την απουσία διαταραχών της αισθητηριακής οδού ή των σφιγκτήρων. Στο πλαίσιο των επιμέρους παθήσεων της MND, η προοδευτική προμηκική παράλυση (“progressive bulbar palsy - PBP”) περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον Duchenne το 1860 (Duchenne, 1860) ενώ η πρωτοπαθής πλαγία σκλήρυνση (“primary lateral sclerosis – PLS”) από τον Spiller το 1904 (Spiller, 1904). Με την εισαγωγή του όρου MND και την θεώρηση των όρων ALS και MND ως συνώνυμων από τους Brain και Walton το 1869 (Brain & Walton, 1969), αναγνωρίζεται ένας πιθανός κοινός αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός εμφάνισης μεταξύ των ALS, PMA, PBP και PLS. Αναφορικά με την χρήση επιμέρους όρων, ο όρος MND συχνά ταυτίζεται με τον όρο ALS, με χαρακτηριστική τη χρήση του όρου MND για την περιγραφή ασθενών με ALS, στη Μεγάλη Βρετανία. Αντιθέτως, στις ΗΠΑ και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες (συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας) ο όρος ALS προτιμάται και χρησιμοποιείται ως όρος για την περιγραφή της κλασικής κατά Charcot κατηγορίας ασθενών με διάγνωση ALS.

1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

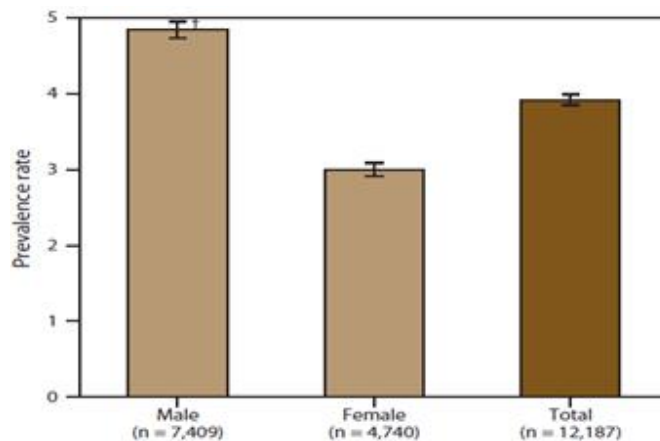
Τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι τα μεγαλύτερα ποσοστά ALS εμφανίζονται στο Δυτικό Ειρηνικό Ωκεανό όπου τα νούμερα είναι 50-100 φορές μεγαλύτερα από την Αμερική και την Ασία. Η εκτίμηση για την Ευρώπη είναι μικρότερη καθώς ο μέσος όρος είναι 2,08/100.000 άτομα και ο μέσος επιπολασμός ανέρχεται σε 5,4/ 100.000 άτομα. Αξιοσημείωτα είναι τα νούμερα για την Ιαπωνία καθώς είναι κατά 50-100 φορές μεγαλύτερα.⁴ Στη Χερσόνησο Kii στην Ιαπωνία, στις νήσους Marianna (Guam, Rota, Tinian) και στη νοτιοδυτική Νέα Γουινέα στον Ειρηνικό Ωκεανό, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι 50-100 φορές υψηλότερη σε σχέση με άλλες γεωγραφικές περιοχές ανά τον κόσμο.



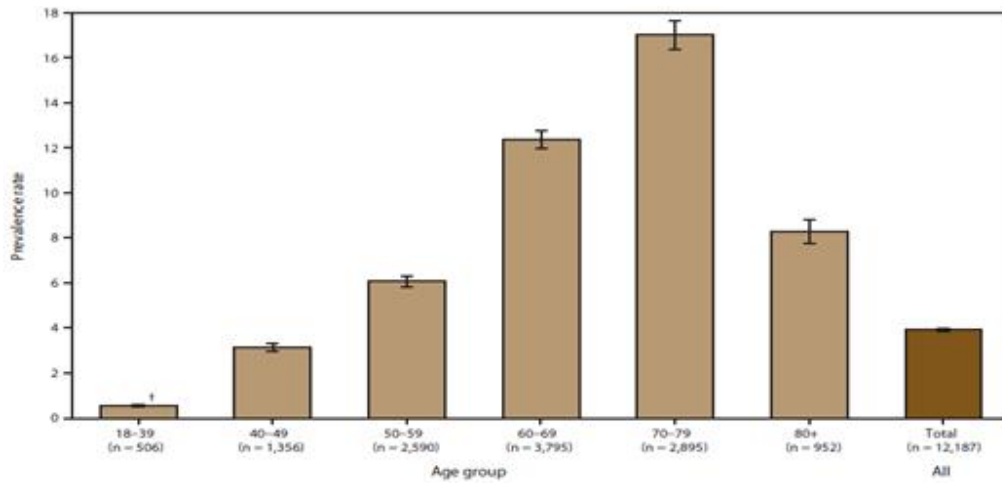
Εικόνα 4
 (βιβλιογραφία 5)

Η ALS παρουσιάζεται με τρεις κλινικές μορφές, οι οποίες αφορούν : α) ALS, β) άτυπο Παρκινσονικό σύνδρομο με άνοια, και γ) άνοια. Οι εν λόγω μορφές συνολικά αναφέρονται ως το «σύμπλεγμα ALS-Άνοια νόσου Parkinson». Η αιτία για την αυξημένη επίπτωση στις εν λόγω περιοχές παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστη, αν και μια σχετική μείωση της επίπτωσης έχει προσφάτως αναφερθεί. Σύμφωνα με στοιχεία του 2005 στην Ελλάδα η νόσος του κινητικού νευρώνα κυμαίνεται στο 1,13/100.000 ετησίως όπου το 83,5% αφορά την Αμυοτροφική Πλάγια σκλήρυνση.³

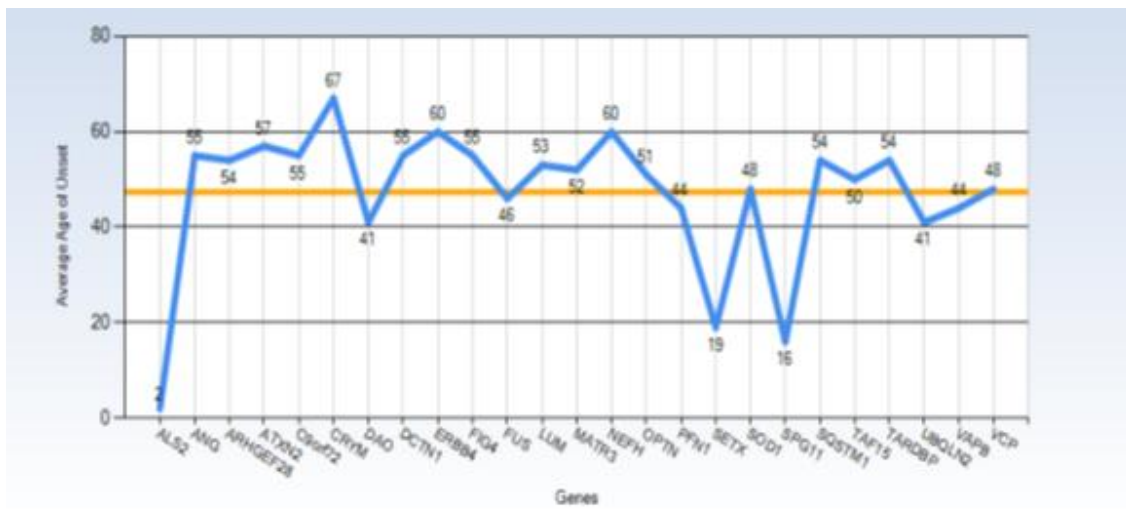
Κυρίοι παράγοντες είναι η ηλικία και το φύλο. Η εμφάνιση την νόσου γίνεται κατά μέσο όρο στα 62 έτη ενώ η μέση ηλικία διάγνωσης γίνεται στα 65 έτη. Στους άνδρες υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα στο 1,5:1.4.



Εικόνα 5
 Prevalence rates* for cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), by sex — National ALS Registry, United States, October 19, 2010–December 31, 2011.6



Εικόνα 6
Prevalence rates* for cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), by age group — National ALS Registry, United States, October 19, 2010–December 31, 2011 .6

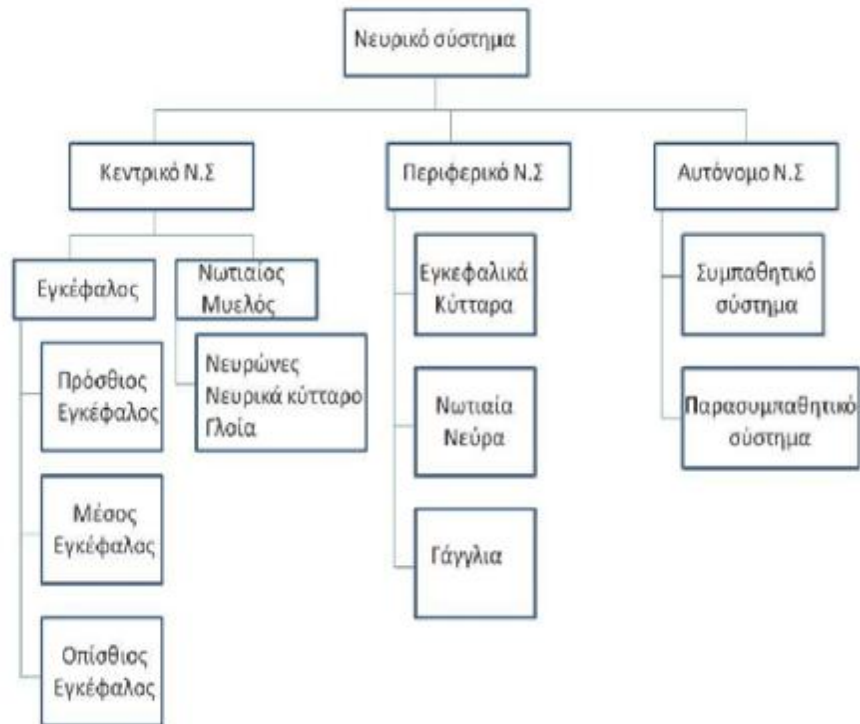


Εικόνα 7
Μέση ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων ανά γονίδιο.⁴

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

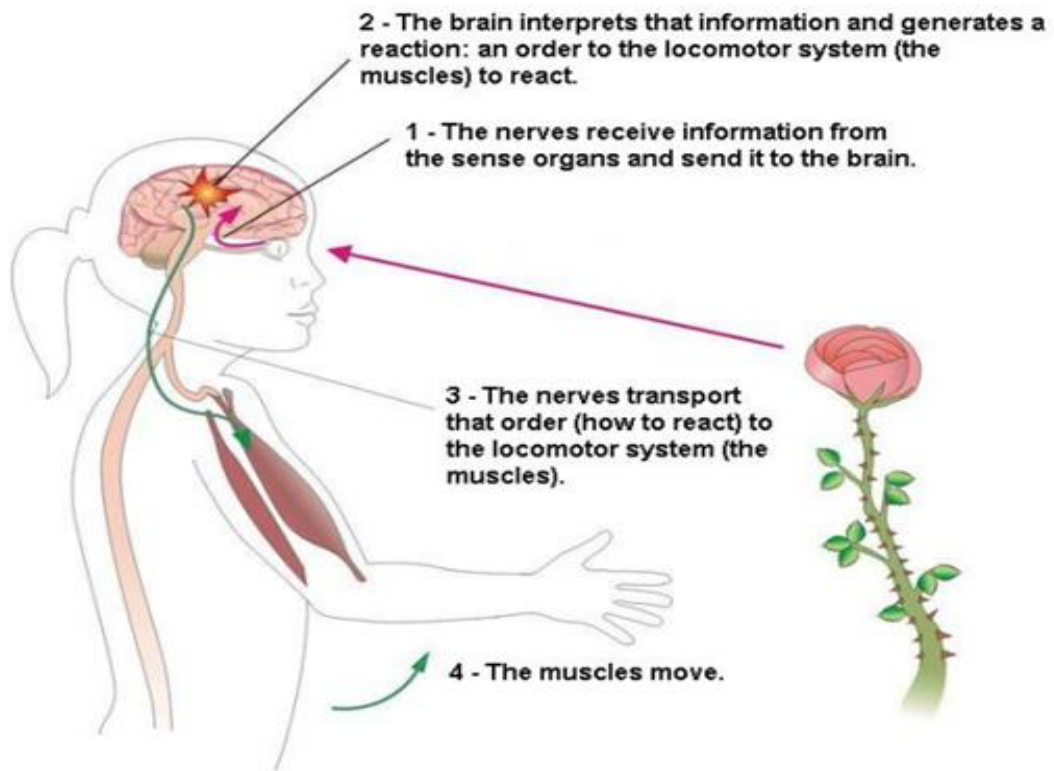
2.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων τμημάτων του ανθρώπινου σώματος επιτυγχάνεται με τη λειτουργία του νευρικού συστήματος.² Το σύνολο των δραστηριοτήτων που εκτελεί το ανθρώπινο σώμα όπως οι κινητικές, αισθητικές, πνευματικές και συναισθηματικές λειτουργίες προγραμματίζονται και διέπονται από αυτό. Το νευρικό σύστημα απορροφά τα αισθητικά εξωτερικά ερεθίσματα του περιβάλλοντος και τα εσωτερικά ερεθίσματα του ανθρώπινου σώματος και μέσω διαδικασιών επεξεργασίας τους αποδίδει ερμηνείες ενώ παράλληλα ενεργοποιεί και ρυθμίζει κινητικές ή αισθητικές αντιδράσεις ως απόκριση στα εξωτερικά και εσωτερικά ερεθίσματα.¹



Εικόνα 8

Πηγή 24



Εικόνα 9

Απεικόνιση της ανθρώπινης αντίδρασης σε ένα εξωτερικό ερέθισμα

Για την επιτυχή λειτουργία του νευρικού συστήματος δραστηριοποιούνται τα παρακάτω όργανα:

- Τα όργανα υποδοχής, τα οποία είναι όργανα υποδοχής των ερεθισμάτων
- Τα συντονιστικά κέντρα, τα οποία αποτελούνται από νευρικά κύτταρα τα οποία κύτταρα αναλύουν τα ερεθίσματα και παράλληλα είναι εντολοδόχοι των εκτελεστικών οργάνων
- Οι συνδετικές νευρικοί οδοί στις οποίες ανήκουν οι νευρικές ίνες, καταλήξεις των νευρικών κυττάρων. Οι συνδετικές νευρικοί οδοί υπάρχουν ενδιάμεσα των οργάνων υποδοχής, των συντονιστικών κέντρων και των εκτελεστικών οργάνων. Οι μύες και οι αδένες αποτελούν τα εκτελεστικά όργανα.

Το νευρικό σύστημα συγκροτείται από τον νευρικό ιστό ο οποίος απαρτίζεται από τα νευρικά κύτταρα και τη νευρογλοία.

Τα νευρικά κύτταρα, τα οποία ονομάζονται νευρώνες όταν αποτελούνται και από τις καταλήξεις τους, είναι κύτταρα υποδοχής και μετάδοσης των ερεθισμάτων. 20 δισεκατομμύρια νευρικά κύτταρα αποτελούν το ανθρώπινο νευρικό σύστημα. Οι νευρώνες απαρτίζονται από το σώμα, τις αποφυάδες και το περίβλημα των νευρικών κυττάρων. Οι συνάψεις ενώνουν τον ένα νευρώνα με τον άλλο. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται η μεταφορά των ερεθισμάτων μεταξύ τους.

Το σώμα των νευρώνων αποτελείται από τον πυρήνα, κάποια πρωτοπλασματικά συστατικά και κατά κύριο λόγο τα νευρικά ινίδια. Αυτά τα ινίδια είναι υπεύθυνα για τη διαβίβαση των ερεθισμάτων καθώς διατρέχουν τις αποφυάδες των νευρικών κυττάρων. Οι αποφυάδες του νευρώνα χωρίζονται σε δύο είδη, τους δενδρίτες και τον νευρίτη. Χαρακτηριστικό των δενδριτών είναι το πλήθος τους και το μικρό τους μήκος ενώ του νευρίτη η μοναδικότητα του και το μήκος του που φτάνει από μικρότερο του ενός εκατοστού μέχρι και μέτρο σπάνια.

Οι δενδρίτες είναι υπεύθυνοι για την αποδοχή των ερεθισμάτων μέσω των απολήξεων τους και την μεταβίβαση των ερεθισμάτων αυτών στο σώμα των νευρώνων. Τα ερεθίσματα έπειτα παραλαμβάνονται από το νευρίτη και διαβιβάζονται από το σώμα του νευρικού κυττάρου στις απολήξεις του νευρίτη, οι οποίες ονομάζονται τελικά κουμπιά. Τα τελικά κουμπιά συνάπτονται με δενδρίτες και σώματα κοντινών νευρικών κυττάρων καθώς και σε ειδικές εσοχές των εκτελεστικών οργάνων. Το μέρος όπου γίνεται αυτή η ένωση ονομάζεται σύναψη και εκεί γίνεται η μεταφορά του ερεθίσματος από το ένα νευρικό κύτταρο στο άλλο και τέλος στο εκτελεστικό όργανο με έκκριση χημικών ουσιών στο σημείο για την επίτευξη της μεταφοράς. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η μεταβίβαση ενός ερεθίσματος στο νευρικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού.

Ο νευρίτης αποτελείται από το εσωτερικό περίβλημα μυελώδες έλλειμα και το εξωτερικό περίβλημα που ονομάζεται έλυτρο του Schwann ή αλλιώς νευρείλημα και αποτελεί τη νευρική ίνα. Ομάδες νευρικών ινών με αυτά τα περιβλήματα δημιουργούν τις οδούς του Κεντρικού Νευρικού συστήματος, οι οποίες είναι η βασική σύσταση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Επίσης ομάδες νευρικών ινών με συνδετικό ιστό περιβαλλόμενες από το επινεύριο δημιουργούν τα εγκεφαλικά και τα νωτιαία νεύρα. Σύσταση της φαιάς ουσίας αποτελούν οι δεσμίδες νευρικών κυττάρων.

Οι νευρώνες χωρίζονται σε κινητικούς, αισθητικούς και συνδετικούς αναλογικά με το ερέθισμα που ερμηνεύουν και μεταβιβάζουν.

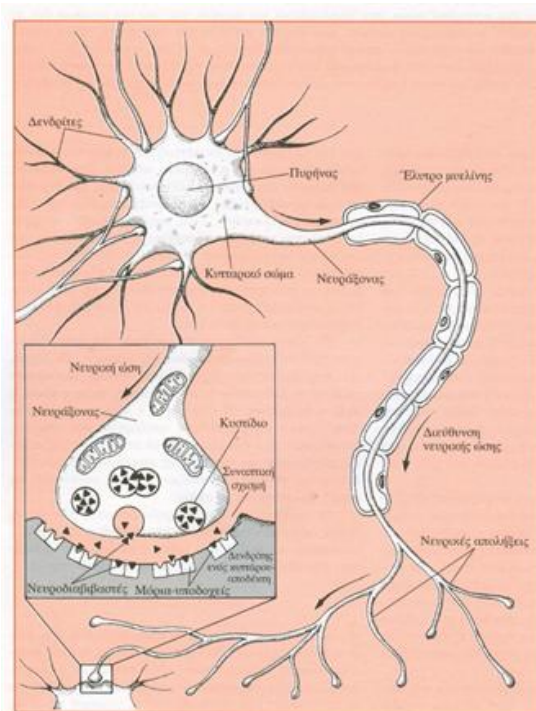
1. Οι κινητικοί νευρώνες ξεκινούν τη δράση τους από το κεντρικό νευρικό σύστημα και καταλήγουν στο περιφερικό, δραστηριοποιώντας τους μύες και τα σπλάγχνα του ανθρώπινου σώματος.
2. Οι αισθητικοί νευρώνες δέχονται το ερέθισμα και το ερμηνεύουν και το μεταβιβάζουν στο κέντρο υποδοχής των ερεθισμάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι αισθητικοί νευρώνες βρίσκονται στο περιφερικό νευρικό σύστημα.
3. Οι συνδετικοί νευρώνες έχουν την ιδιότητα να ενώνουν τους διάφορους νευρώνες για την επίτευξη διαφόρων λειτουργιών.

Η νευρογλοία η οποία αποτελεί μέρος του νευρικού ιστού, βρίσκεται μεταξύ των νευρώνων και συγκροτείται από διάφορα κύτταρα και νευρογλοιακά έλυτρα. Ιδιότητα της είναι η ενίσχυση και η επιβοήθηση των νευρώνων καθώς και η προστασία του ερεθίσματος που μεταφέρουν οι νευρώνες.

Τα νευρικά κύτταρα παρουσιάζονται σε αρκετές μορφές σύμφωνα με διάφορους παράγοντες. Αυτοί οι παράγοντες είναι: ο τρόπος με τον οποίο διατάσσονται, το μέγεθος με το

οποίο εμφανίζονται και το πλήθος των αποφυάδων τους. Τα νευρικά κύτταρα τα οποία έχουν παρόμοια δράση και ενεργούν σε κοντινό μέρος εμφανίζουν αρκετά χαρακτηριστικά ίδια. Ανάλογα λοιπόν με τα χαρακτηριστικά τους τα νευρικά κύτταρα διακρίνονται στις παρακάτω κατηγορίες:

1. Πολύπολα κύτταρα, τα οποία αποτελούν μέρος του κεντρικού νευρικού ερεθισμάτων συστήματος και είναι υπεύθυνα για τη μετάδοση των κινητικών και αισθητικών. Αποτελούνται από αρκετούς δενδρίτες αλλά ο νευρίτης είναι μοναδικός.
2. Μονόπολα κύτταρα, τα οποία επίσης αποτελούνται από ένα νευρίτη πού είναι υπεύθυνος για την αγγειοσυστολή κατά την επαφή τους με τα αγγεία.
3. Δίπολα κύτταρα, στα οποία ο δενδρίτης καθώς και ο νευρίτης είναι μοναδικός, αποτελούν μέρος των αισθητικών κυττάρων και είναι υπεύθυνα για τα οσφρητικά, ακουστικά και οπτικά ερεθίσματα.
4. Ψευδομονόπολα κύτταρα, τα οποία αποτελούνται από μια μόνο απόληξη πού διαχωρίζεται σε δύο αποφυάδες. Η μια από αυτές καταλήγει στο περιφερικό νευρικό σύστημα ενώ η άλλη στο κεντρικό και εφάπτονται αντίστοιχα η μία σε δενδρίτη και η άλλη σε νευρίτη. Τα κύτταρα αυτά είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά των αισθητικών ερεθισμάτων από το περιφερικό προς το κεντρικό νευρικό σύστημα και βρίσκονται στα βωτιαία γάγγλια.³



Εικόνα 10

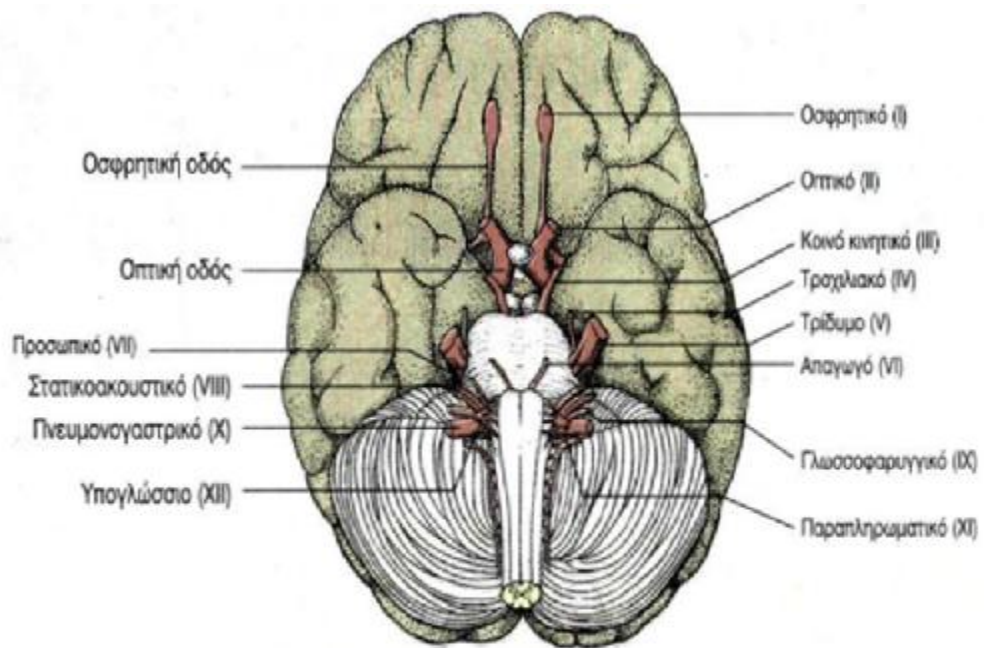
Απεικόνιση ενός νευρικού κυττάρου και των τμημάτων αυτού

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα απαιτείται για την σωστή εκτέλεση των δραστηριοτήτων όλων των συστημάτων όπως της αναπνοής, της κυκλοφορίας κ.α, την ομαλή, συνεχή και αδιάσπαστη λειτουργία του. Δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις στο νευρικό σύστημα

μπορούν να προκαλέσουν δυσάρεστες λειτουργικές αλλαγές σε πολλές δραστηριότητες του ανθρώπινου οργανισμού όπως στη λειτουργία της καρδιάς και της αναπνοής, στο αίσθημα της χαλάρωσης, στην απέκκριση, στην άσκηση και τη σεξουαλική δραστηριότητα.¹ Η φυσιολογική λειτουργία των ιστών των νευρικών κυττάρων παύει σε περίπτωση κλονισμού της δυνατότητας υποδοχής και μεταφοράς των νευρικών ώσεων των νευρικών κυττάρων.²

Η δραστηριότητα του νευρικού συστήματος ενδέχεται να διαταραχθεί από διάφορους παράγοντες όπως τις κληρονομικές και αποκτηθέντες μετρά τη γέννηση αναπτυξιακές ασθένειες. Επίσης, όγκοι καλοήθεις και κακοήθεις, λοιμώξεις, φλεγμονές, εκφυλιστικές αλλοιώσεις στο νευρομυϊκό και αγγειακό σύστημα και παθήσεις του μεταβολισμού και του ενδοκρινικού συστήματος ενδέχεται να διαταράξουν την ομαλή δραστηριότητα του νευρικού συστήματος και να επιφέρουν απώλειες. Τραυματισμοί που έχουν προκληθεί από χημικά ή φυσικά αίτια ίσως δημιουργήσουν μακροχρόνιες απώλειες στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό.²

Για την αξιολόγηση της σωστής δραστηριότητας και ανατομίας του νευρικού συστήματος απαιτείται η εκτέλεση διαγνωστικών εξετάσεων, λήψη λεπτομερούς ατομικού αλλά και οικογενειακού ιστορικού και τέλος η φυσική εξέταση του ασθενούς καθώς αποτελεί σαφές κριτήριο για τη διάγνωση οποιασδήποτε βλάβης του νευρικού συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού.²



ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑ: Ο εντοπισμός των κρανιακών νεύρων στον εγκέφαλο.

Εικόνα 11
Πηγή 24

2.2 ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το νευρικό σύστημα περιλαμβάνει το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα. Το ΚΝΣ αποτελείται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό και το ΠΝΣ αποτελείται από νεύρα, γάγγλια και αισθητικούς υποδοχείς. Το ΠΝΣ μπορούμε να το χωρίσουμε σε δύο υποκατηγορίες: στο αισθητικό μέρος και στο κινητικό. Σε αντίθεση με το ΚΝΣ που περιβάλλεται από οστείνες δομές (κρανίο και σπονδυλική στήλη) το ΠΝΣ δεν προστατεύεται από οστά.

Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) είναι το βασικότερο μέρος ενός νευρικού συστήματος. Το ΚΝΣ έχει το βασικότερο ρόλο στην επεξεργασία της πληροφορίας που λαμβάνεται από τις αισθήσεις του οργανισμού, στη ρύθμιση πολλών από τις λειτουργίες του, στην εκδήλωση της σκέψης και της λογικής κ.α. Μαζί με το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα, ελέγχουν τη συμπεριφορά αλλά και τις περισσότερες από τις ζωτικές λειτουργίες ενός οργανισμού. Κεντρικό Νευρικό Σύστημα διαθέτουν όλα τα αμφίπλευρα, δηλαδή όλα τα πολυκύτταρα ζώα εκτός από ζώα όπως οι σπόγγοι. Στα χορδωτά αποτελείται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό, τα οποία περικλείονται στα οστά του κρανίου και της σπονδυλικής στήλης αντίστοιχα.

Το κεντρικό νευρικό σύστημα συνδέεται με τα άλλα μέρη του ανθρώπινου οργανισμού μέσω του περιφερικού νευρικού συστήματος το οποίο έχει ως αρμοδιότητα να δέχεται και να μεταβιβάζει ερεθίσματα εσωτερικά και εξωτερικά.

Στην αισθητική οδό του περιφερικού νευρικού συστήματος δεν περιλαμβάνονται οι ειδικές αισθήσεις που μεταφέρονται με τα εγκεφαλικά νεύρα (όσφρησης, όρασης, γεύσης, ακοής και ισορροπίας) αλλά οι γενικές αισθήσεις όπως αυτές της αφής, πίεσης, πόνου, θερμοκρασίας κτλ.

Νεύρα, γάγγλια και αισθητικοί υποδοχείς συγκροτούν το περιφερικό νευρικό σύστημα τα οποία εντοπίζονται έξω από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Το αισθητικό και κινητικό μέρος διαχωρίζουν το περιφερικό νευρικό σύστημα. Τα νεύρα διαχωρίζονται σε κρανιακά και νωτιαία.

Τα νωτιαία νεύρα κατανέμονται ως εξής:

- 8 αυχενικά νεύρα
- 12 θωρακικά νεύρα
- 5 οσφυϊκά νεύρα
- 5 ιερά νεύρα
- 1 κοκκυγικό νεύρο

Τα νωτιαία νεύρα νευρώνουν μέρη του σώματος αφού έχουν εξέλθει της σπονδυλικής στήλης μέσα από τα μεσοσπονδύλια τρήματα. Λόγω της πρώιμης λήξης του νωτιαίου μυελού

μέσα στη σπονδυλική στήλη, οι οσφυϊκές και οι ιερές απολήξεις διατρέχουν περαιτέρω τον σπονδυλικό σωλήνα, σχηματίζοντας μια δομή σαν θύσανο η οποία καλείται ιππουρίδα.

Τα νωτιαία νεύρα αποτελούνται από αισθητικές ίνες οι οποίες διατρέχουν τη ραχιαία ρίζα και τις κινητικές ίνες οι οποίες αντίθετα διατρέχουν την κοιλιακή χώρα εξωτερικά του σπονδυλικού σωλήνα. Το νωτιαίο νεύρο δημιουργείται από τη σύγκλιση των δυο αυτών ριζών. Τα νωτιαία νεύρα επίσης διαχωρίζονται σε μέρη τα οποία νευρώνουν περιοχές οι οποίες καλούνται δερμοτόμια. Τα δερμοτόμια επίσης συμβάλουν στην ευκολότερη εύρεση κακώσεων νευρολογικής φύσεως.

Τα κρανιακά νεύρα είναι 12 και βρίσκονται στην μπροστινή περιοχή του εγκεφάλου και του εγκεφαλικού στελέχους. Τα 11 ζεύγη βρίσκονται στην κεφαλή και στον τράχηλο ενώ το πνευμονογαστρικό νεύρο καταλαμβάνει την περιοχή μέχρι την κοιλότητα της κοιλίας. Τρία από αυτά τα νεύρα, το οσφρητικό, το ακουστικό και το οπτικό είναι μόνο αισθητικά ενώ τα υπόλοιπα είναι μεικτά.¹

Γενικά, υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ του περιφερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το περιφερικό σύστημα διαιρείται σε προσαγωγό μέρος το οποίο μεταβιβάζει τις ώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα και το απαγωγό το οποίο παραλαμβάνει και μεταβιβάζει τις ώσεις που εξέρχονται από τον εγκέφαλο. Επίσης, το περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με το αντανακλαστικό τόξο το οποίο μεταφέρει νευρικές ώσεις και ευθύνεται για αρκετές σημαντικές δραστηριότητες του σώματος.

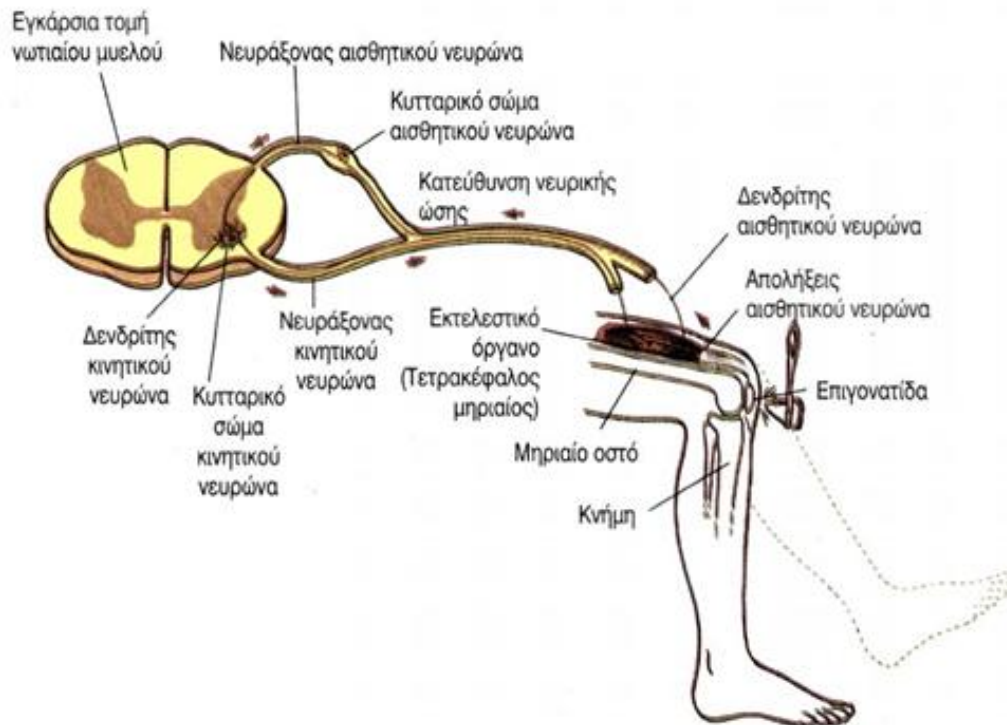
Το αντανακλαστικό τόξο αποτελεί μια νευρική οδό διαμέσου της οποίας επιτυγχάνεται ένα αντανακλαστικό. Αντανακλαστικό ονομάζεται η κινητική ενέργεια αυτή που συμβαίνει παρά τη θέληση μας αστραπιαία ως απάντηση σε ένα ερέθισμα. Τα αντανακλαστικά διακρίνονται στα σωματικά αντανακλαστικά τα οποία είναι υπεύθυνα για την κίνηση των σκελετικών μυών και τα αυτόνομα που είναι υπεύθυνα για την κίνηση του καρδιακού μυ, των λείων μυών και των αδένων.

Το αντανακλαστικό τόξο αποτελείται από έναν υποδοχέα,, έναν αισθητικό νευρώνα που έχει την αρμοδιότητα της διαβίβασης του ερεθίσματος στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το κέντρο ελέγχου που βρίσκεται είτε στον νωτιαίο μυελό, είτε στον εγκέφαλο, τον κινητικό νευρώνα που μεταφέρει τα ερεθίσματα από το κεντρικό στο περιφερικό νευρικό σύστημα, και τον εκτελεστή, ο οποίος εκκινεί τον ιστό είτε για σύσπαση είτε για έκκριση.

Ο νωτιαίος μυελός έχει επίσης την ιδιότητα του κέντρου ελέγχου και τα αντανακλαστικά που μεταβιβάζονται σε αυτόν ονομάζονται σωματικά νωτιαία αντανακλαστικά. Η κίνηση ενός μυός έχει ως αποτέλεσμα την εκκίνηση των εν τω βάθει τενόντιων και με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η σύσπαση και η σμίκρυνση του μυός. Τα εν τω βάθει τενόντια αντανακλαστικά για την λειτουργία τους χρειάζονται άρτια κινητική και αισθητική ρίζα, άριστη λειτουργία των συνάψεων στο νωτιαίο μυελό καθώς και αυτής της νευρομυϊκής σύναψης και έναν άρτιο δομικά και λειτουργικά μύ. Η μη κανονική λειτουργία των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών εκκινεί μια σειρά βλαβών στο νωτιαίο μυελό καθώς και σε όλο το νευρικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού.

Ερεθίσματα πόνου εκκινούν τη λειτουργία των καμπτικών αντανακλαστικών απόσυρσης με αποτέλεσμα την απόσυρση του πονεμένου μέλους του σώματος. Τα επιπολή αντανακλαστικά προξενούνται από την πρόκληση ήπιου δερματικού ερεθίσματος. Τα αντανακλαστικά αυτά

απαιτούν την άρτια λειτουργία του αντανακλαστικού τόξου και των ανώτερων κινητικών νευρώνων.



Εικόνα 12

Απεικόνιση ενός τυπικού αντανακλαστικού τόξου νωτιαίου νεύρου. Στο αντανακλαστικό τόξο δυο νευρώνων, το ερέθισμα μεταφέρεται από τον αισθητικό νευρώνα απευθείας στον κινητικό νευρώνα στο σημείο της σύναψης στον νωτιαίο μυελό.

Μέρος του περιφερικού νευρικού συστήματος αποτελεί και το αυτόνομο νευρικό σύστημα σκοπός του οποίου είναι η διευθέτηση των λειτουργιών που συμβαίνουν μέσα στο ανθρώπινο σώμα. Αυτές οι λειτουργίες είναι η κινητικότητα του μυός της καρδιάς, των λείων μυϊκών ινών και την εργασία των αδένων.

Το Αυτόνομο νευρικό σύστημα χωρίζεται στο συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό σύστημα τα οποία αλληλοεπιδρούν αντισταθμίζοντας τις λειτουργίες σε ένα όργανο καθώς συνυπάρχουν σε αυτό.

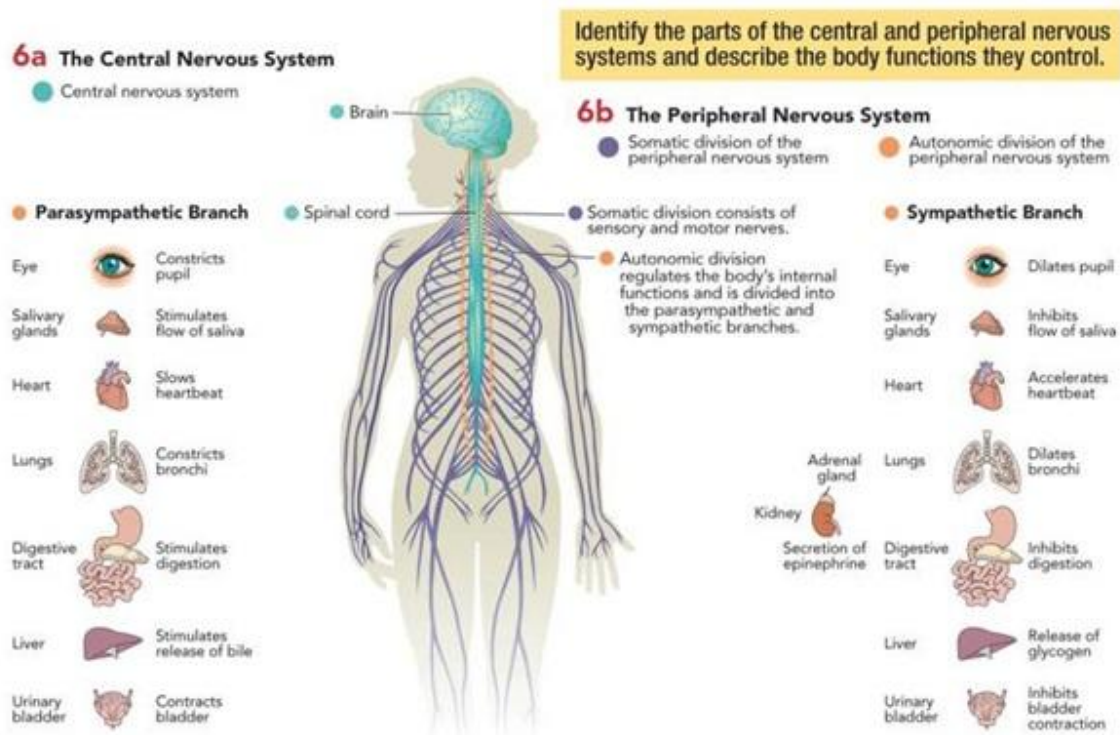
Το Συμπαθητικό σύστημα διεγείρεται προκειμένου να προστατέψει τον ανθρώπινο οργανισμό από ενέργειες που μπορούν να τον βλάψουν ή να ανταπεξέλθει σε δύσκολες καταστάσεις. Κάποιες από τις ενέργειες του είναι:

- Η αύξηση της απελευθέρωσης της γλυκόζης από το ήπαρ
- Η μείωση της παραγωγής ούρων
- Η αγγειοσυστολή των αρτηριών
- Η αγγειοσυστολή των κοιλιακών αγγείων και των αγγείων του δέρματος
- Η αύξηση της πήκτικότητας του δέρματος
- Η αύξηση του ρυθμού του μεταβολισμού

- Αύξηση της νοητικής εγρήγορσης και προσοχής
- Η καταστολή της πέψης
- Η διαστολή των βρογχιολίων
- Η διαστολή των στεφανιαίων αρτηριών
- Η αύξηση της συχνότητας και της έντασης της καρδιακής συστολής
- Αφθονη εφίδρωση
- Η διαστολή των κορών ή μυδρίαση
- Η αναστολή των εκκρίσεων

Αντίθετα το Παρασυμπαθητικό σύστημα ενεργεί όταν ο ανθρώπινος οργανισμός βρίσκεται σε αταραξία. Ενέργειες που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της δράσης του παρασυμπαθητικού είναι:

- η μείωση της καρδιακής συχνότητας
- η συστολή των βρογχιολίων
- η σύσπαση των στεφανιαίων αρτηριών
- η συστολή των κορών ή μύση
- η διέγερση της έκκρισης των εξωκρινών αδένων
- η αύξηση του περισταλισμού και της έκκρισης του γαστρεντερολογικού.¹



Εικόνα 13

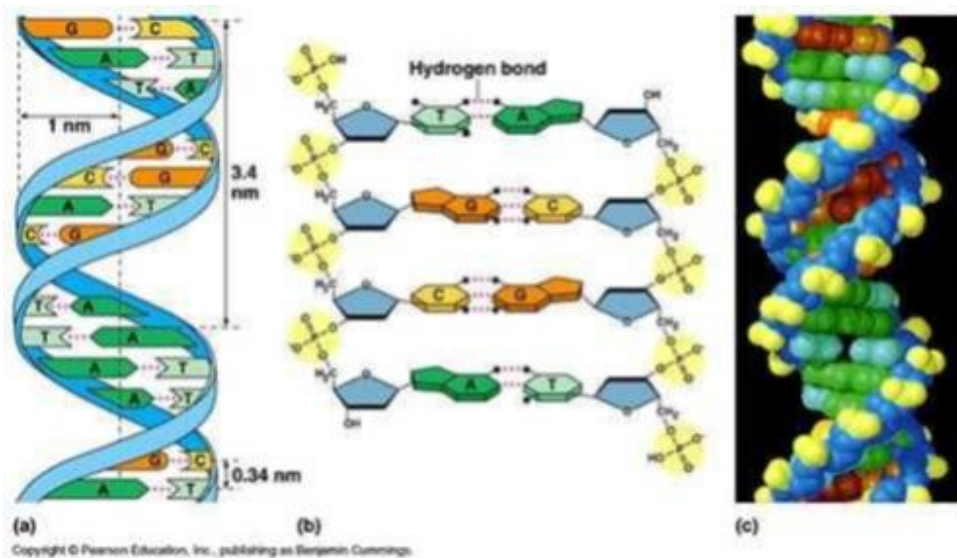
Απεικόνιση των τμημάτων του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος και περιγραφή των λειτουργιών του σώματος που αυτά ελέγχουν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 ΑΙΤΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ

Ορισμένα MND κληρονομούνται ενώ άλλα συμβαίνουν τυχαία. Οι ακριβείς αιτίες είναι ασαφείς, αλλά το Εθνικό Ινστιτούτο Νευρολογικών Ασθενειών και Εγκεφάλου (NINDS) σημειώνει ότι οι γενετικοί, τοξικοί, ιογενείς και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν πιθανώς ρόλο.¹⁰

Τα τελευταία χρόνια θεωρείτε ως αιτία εμφάνισης της νόσου η μετάλλαξη του γονιδίου C9orf72. Άλλα γονίδια τα οποία ευθύνονται είναι 5-10% των περιπτώσεων είναι οικογενείς, και από αυτές το 20% οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου SOD1 (21q22.11). Περίπου το 2-5% οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου TARDBP (1p36.22) που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη δέσμευσης DNA TAR 43 (TDP-43) και το 1-2% σε μεταλλάξεις του γονιδίου VCP (9p13.3) που κωδικοποιεί για την «Valosin Containing Protein». Δύο τοις εκατό των φαινομενικά σποραδικών περιπτώσεων οφείλονται σε μεταλλάξεις στο SOD1 ενώ, σε σποραδικές περιπτώσεις, έχουν επίσης εντοπιστεί και μεταλλάξεις στο γονίδιο TARDBP 14.



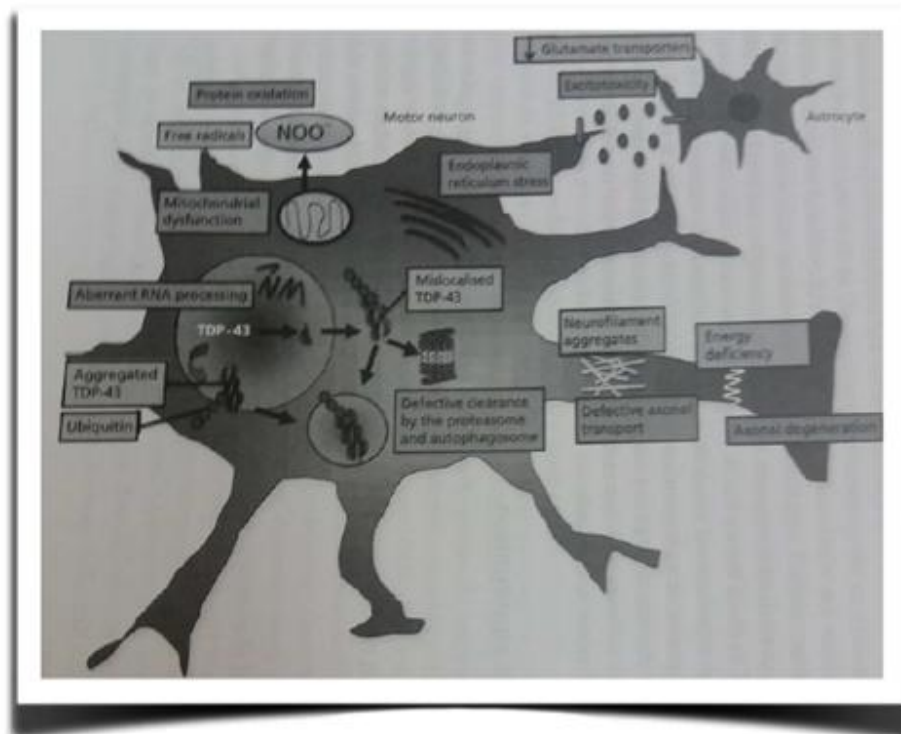
Εικόνα 14
Δομή DNA⁴

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο ALS μεταξύ ποδοσφαιριστών ή, άλλων αθλητών και ατόμων που ασκούν σθεναρή σωματική δραστηριότητα. Η έντονη σωματική δραστηριότητα, η χρήση παράνομων φαρμάκων που βελτιώνουν την απόδοση ή οι χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ποδοσφαιρικών πεδίων ίσως να είναι ο λόγος της αύξησής κινδύνου. Η χρόνια τραυματική εγκεφαλοπάθεια, μια πρόσφατα καθορισμένη νευροεκφυλιστική ασθένεια, που συχνά προκύπτει από επαναλαμβανόμενες βλάβες στο κεφάλι, έχει προταθεί ως η βασική αιτία ή η «σωστή» διάγνωση για τα περιστατικά ALS που παρατηρούνται μεταξύ επαγγελματιών αθλητών. Τα διαφορετικά επίπεδα σωματικής άσκησης (επαγγελματικής έναντι ψυχαγωγίας) μπορεί να έχουν πολύ διαφορετικές βιολογικές επιδράσεις

στο νευροεκφυλισμό. Παρόλο που η περίπτωση ότι ο αθλητισμός συμβάλλει στην ALS είναι ενδιαφέρουσα, πρέπει να δίδεται προσοχή στην ερμηνεία αυτών των ευρημάτων, δεδομένου ότι η μεγάλη πλειοψηφία βασίζεται σε μικρό αριθμό περιπτώσεων ALS.

Διαφορά επαγγέλματα επίσης θεωρούνται ότι ίσως αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης της νόσου όπως των ξυλουργών, των εργαζομένων στο πιλοτήριο, των κατασκευαστών, στους εργαζομένους στην ηλεκτρική ενέργεια, των αγροτών, των κομμωτών, των ζωγράφων, των τεχνικών εργαστηρίων, οι εργαζόμενοι στον τομέα των ιατρικών υπηρεσιών, οι στρατιωτικοί, οι νοσηλευτές, οι εργαζόμενοι στις εγκαταστάσεις ηλεκτροπαραγωγής, οι εργαζόμενοι σε μεταλλεία ακριβείας, οι προγραμματιστές, οι εργαζόμενοι στα καουτσούκ, οι καπνεργάτες, οι κτηνίατροι και οι συγκολλητές. Οι εκπρόσωποι των επαγγελμάτων αυτών έρχονται σε επαφή με χημικά, φυτοφάρμακα, μέταλλα και ηλεκτρομαγνητικά πεδία.

Η έκθεση σε Β-μεθυλαμινο-Λ-αλανίνη (BMAA), ένα άτυπο αμινοξύ, το οποίο παράγεται από κυανοβακτήρια έχει προταθεί για να εξηγήσει τη μεγάλη συχνότητα εμφάνισης ALS στο Δυτικό Ειρηνικό. Σε μελέτες που έχουν γίνει διαπιστώθηκε ότι ήταν υψηλότερη στον ιστό του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού των ασθενών με ALS. Το Β-μεθυλαμινο-Λ-αλαμίνη βιοσυσσωρεύεται στο οικοσύστημα της Βαλτικής Θάλασσας και εντοπίζει τις οδούς για την έκθεση του ανθρώπου. Οι νευροτοξίνες εκτός του BMAA που παράγονται από τα κυανοβακτήρια μπορούν επίσης να συμβάλλουν στον νευροεκφυλισμό.



Εικόνα 15
Σύνοψη των αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών στην ALS2

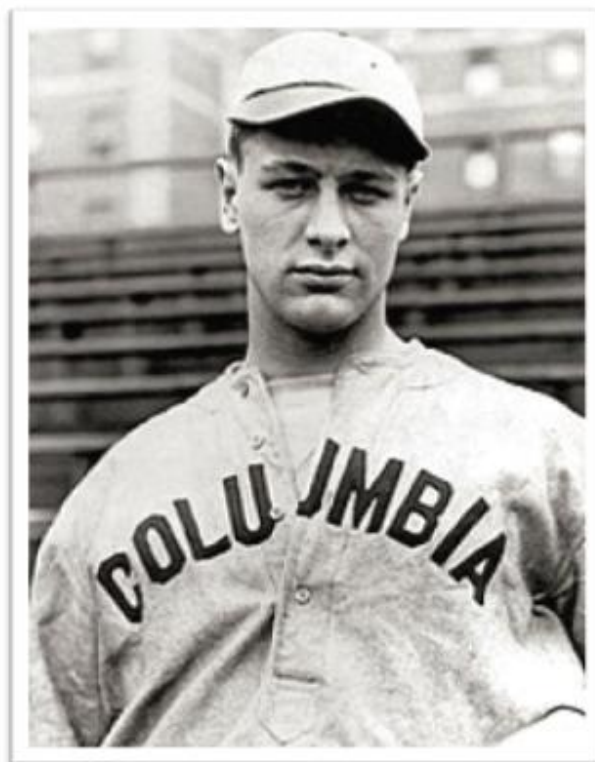
Πέρα από την προηγούμενη ιογενή λοίμωξη που θεωρείται δυνητικός παράγοντας εμφάνισης της νόσου σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης της αρρώστιας είναι οι ιοί. Όπως στην περίπτωση των εντεροϊικών λοιμώξεων στην ALS έχει υποτεθεί ότι οι νευρώνες στο πρόσθιο κέλυφος του νωτιαίου μυελού είναι τα κύτταρα-στόχοι τόσο σε ALS όσο και σε εντεροϊκές μολύνσεις, συμπεριλαμβανομένης της πολιομυελίτιδας. Χρησιμοποιώντας

αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης *in situ* αντίστροφης μεταγραφάσης (RT) το RNA εντεροϊού ανιχνεύθηκε σε κινητικούς νευρώνες του πρόσθιου κέρατος ασθενών με ALS. Η έκθεση σε άλλους ιούς μπορεί επίσης να είναι σημαντική.

Η οροθετικότητα του ανθρώπινου έρπητα ιού (HHV) -6 συσχετιζόταν με έναν περισσότερο από τον τριπλό κίνδυνο ALS και την οροθετικότητα με HHV-8 με περισσότερο από οκταπλάσιο κίνδυνο. Οι ρετροϊοί, όπως ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας και ο ανθρώπινος λεμφοτρόφος ιός-1, σύνδρομο κινητικών νευρώνων. Ορισμένοι μη αναγνωρισμένοι ρετροϊοί μπορεί επίσης να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για ALS, επειδή ένας ρετροϊός ποντικού (ιός λευχαιμίας ποντικού) προκαλεί 3τόσο χαμηλότερο σύνδρομο κινητικού νευρώνα όσο και λευχαιμία / λέμφωμα.

Σε πιο πρόσφατες μελέτες η έκφραση ανθρώπινων ενδογενών ρετροϊκών αλληλουχιών αποκάλυψε σημαντικά αυξημένη έκφραση ανθρώπινου ενδογενούς ρετροϊού τύπου K (HERV-K), ενός από τους δύο πιο μελετημένους ανθρώπινους ενδογενείς retroviruses δεδομένου του πλήρους ανοιχτού πλαισίου ανάγνωσης και της ικανότητάς του να σχηματίζει σωματίδια που μοιάζουν με ιούς στον ορό, στους μυς και στον μεταθανάτιο εγκεφαλικό ιστό των ασθενών με ALS.

Τέλος διάφοροι ιατρικοί λόγοι μπορεί να συμβάλουν στον κίνδυνο της εμφάνισης της νόσου. Μερικοί από αυτούς είναι ο καρκίνος, τραυματισμοί στο κεφάλι, αρρώστιες του μεταβολισμού όπως είναι ο διαβήτης τύπου 2 αλλά και αρρώστιες νευροφλενικής φύσεως.¹¹



Εικόνα 16
Henry Louis Gehrig παίχτης του μπέιζμπολ ο οποίος διαγνώστηκε με ALS.

Πίνακας 1: Προγνωστικοί παράγοντες της ALS (Hardiman, van den Berg, and Kiernan 2011)

Ενθαρρυντικοί Προγνωστικοί παράγοντες

- Ηλικία < 50 ετών
- Έναρξη συμπτωμάτων από τα κάτω άκρα
- Μεγάλο μεσοδιάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων ως τη διάγνωση
- Υπερλιπιδαιμία
- Φροντίδα σε καλή κλινική
- Σύνδρομο πλήρους έλλειψης κινητικότητας και αίσθησης των άνω ή κάτω άκρων (flail arm or flail leg syndrome) ή σημάδια εκφύλισης μόνο από τους κατώτερους ή τους ανώτερους κινητικούς νευρώνες.

Δυσμενείς Προγνωστικοί παράγοντες

- Ηλικία > 65 ετών
- Έναρξη συμπτωμάτων από την αναπνευστική οδό
- Προμηκική έναρξη
- Μικρό μεσοδιάστημα από την έναρξη των συμπτωμάτων ως τη διάγνωση
- Κακή διατροφή
- Επηρεασμένη εκτελεστική λειτουργία
- Χαμηλός κίνδυνος για το καρδιαγγειακό (καλή λιπιδική ισορροπία)
- Γρήγορη επιδείνωση
- Μειωμένη λειτουργία των πνευμόνων

*Εικόνα 17
Πηγή 4*

3.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΝΟΣΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ

Έκτος από την πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (ALS) η οποία είναι πάθηση του κινητικού νευρώνα, συναντάμε και άλλες νόσοι που επηρεάζουν τον ανθρώπινο οργανισμό. Υπάρχουν τέσσερις κύριες κατηγορίες από τις οποίες η μια είναι η πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση (ALS). Οι υπόλοιπες μεγάλες κατηγορίες λοιπόν θα αναλυθούν παρακάτω.

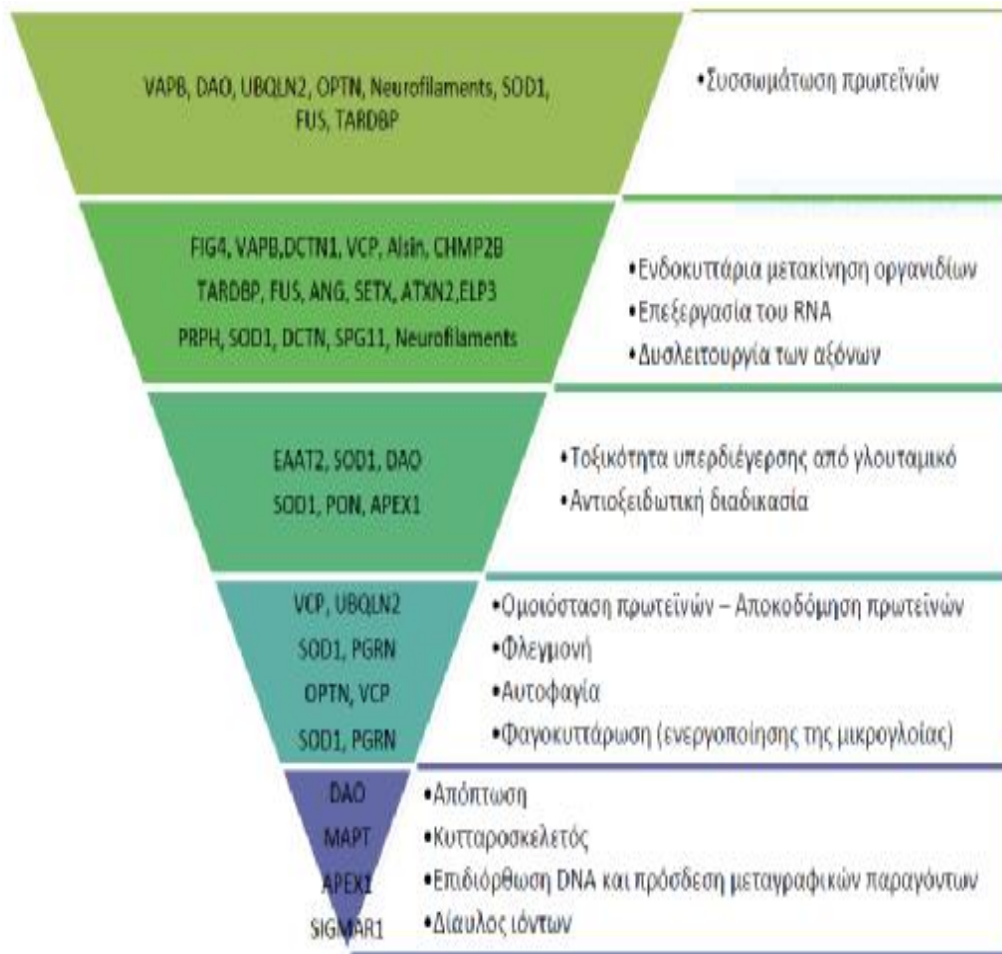
- ✓ **Προϊούσα προμηκική παράλυση (PBP).** Επηρεάζει περίπου το ένα τέταρτο των ανθρώπων που έχουν διαγνωσθεί και περιλαμβάνει και τους ανώτερους και κατώτερους κινητικούς νευρώνες. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πτώση ομιλίας ή δυσκολία στην κατάποση. Το προσδόκιμο ζωής είναι μεταξύ έξι μηνών και τριών ετών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων.
- ✓ **Προοδευτική μυϊκή ατροφία(PMA).** Επηρεάζει μόνο ένα μικρό ποσοστό ανθρώπων, προκαλώντας κυρίως ζημιά στους χαμηλότερους κινητικούς νευρώνες. Τα πρώιμα συμπτώματα μπορεί να παρατηρηθούν ως αδυναμία ή αδέσμευση του χεριού. Οι περισσότεροι άνθρωποι ζούν για περισσότερο από πέντε χρόνια.
- ✓ **Πρωτογενής πλευρική σκλήρυνση (PLS).** Μια σπάνια μορφή MND που περιλαμβάνει μόνο τους ανώτερους κινητικούς νευρώνες, προκαλώντας κυρίως αδυναμία στα κάτω άκρα, αν και μερικοί άνθρωποι μπορεί να παρουσιάσουν αδέσποτα χέρια ή προβλήματα ομιλίας. Η διάρκεια ζωής θα μπορούσε ουσιαστικά να είναι φυσιολογική, αν και μπορεί να είναι περιοριστική της ζωής, ανάλογα με το αν παραμένει ως καθαρό PLS ή αναπτύσσεται σε ALS.
- ✓ **Νόσος Kennedy.** Η νόσος του Kennedy και η MND έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση κατά τη διάρκεια της διάγνωσης. Η ασθένεια του Kennedy είναι μια αργά προοδευτική διαταραχή των κινητικών νευρώνων που προκαλείται από μια γενετική μετάλλαξη. Είναι μια σπάνια μορφή μυϊκής ατροφίας που οδηγεί σε αδυναμία. Παρόλο που δεν ταξινομείται ως ένας από τους τύπους MND, περιλαμβάνεται στις συνθήκες που υποστηρίζει ο Σύνδεσμος MND. Επιδρά μόνο στους άντρες, αλλά οι γυναίκες μπορεί να φέρουν τη μετάλλαξη. Είναι δυνατόν μέσω της γονιδιακής εξέτασης να προσδιοριστεί μια ακριβής διάγνωση για τη νόσο του Kennedy. Η νόσος είναι συμβατή με μια κανονική διάρκεια ζωής.¹²

| | Νόσος Kennedy | ΠΜΣ |
|-------------------------------|----------------------|---------------------|
| Φύλο | Άνδρες | Άνδρες και Γυναίκες |
| Έναρξη | 20-40 | 45-60 |
| Εξέλιξη | Αργή | Γρήγορη |
| Αδυναμία | Κεντρική, περιφερική | Περιφερική Κεντρική |
| Προσβολή ανώτερου Κ.Ν. | Όχι | Ναι |

| | | |
|------------------------|-------|------------|
| Κληρονομικότητα | Πάντα | 5-10%5-10% |
|------------------------|-------|------------|

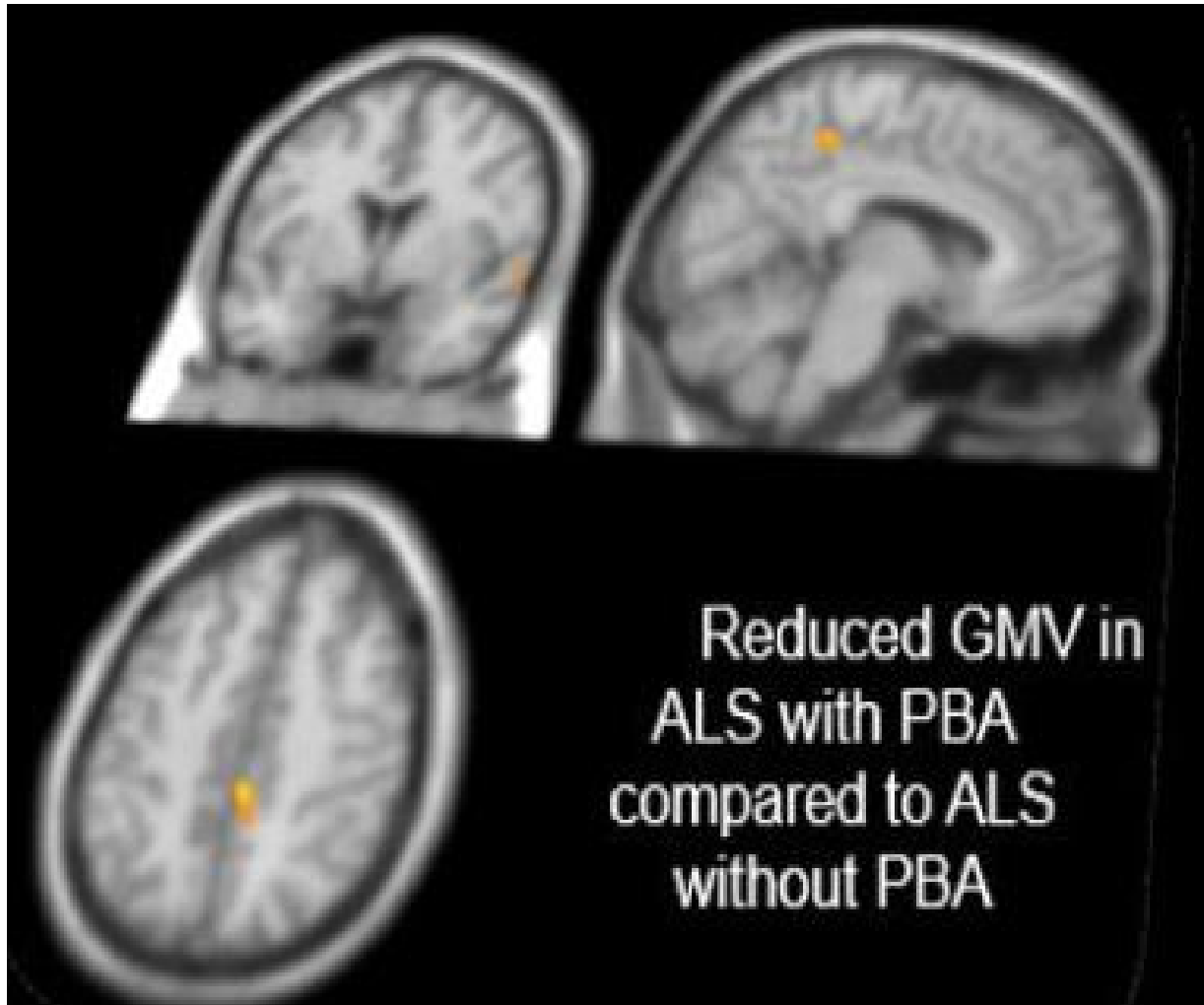
| Πάθηση | Παθολογία | Κλινικά σημεία/συμπτώματα | Γενετική | Πορεία |
|--|---------------------------------------|---|---|--|
| Πλάγια μυατροφική ή σκλήρυνση (amyotrophic lateral sclerosis - ALS) | UMN & LMN | Ποικίλει: αδυναμία, ατροφία, σπαστικότητα, δυσαρθρία, δύσπνοια, δυσκαταποσία | Σποραδική μορφή | Ποικίλει (σχετίζεται με την υποστηρικτική φροντίδα) |
| Πρωτοπαθής πλάγια σκλήρυνση (primary lateral sclerosis - PLS) | UMN | Σπαστικότητα και δυσκαμψία | Έχουν αναγνωριστεί οικογενείς περιπτώσεις, χωρίς συμμετοχή συγκεκριμένων γονιδίων | Παρατεταμένη > 10 έτη |
| Προϊούσα μυϊκή ατροφία (progressive muscular atrophy - PMA) | LMN | Αδυναμία και ατροφία | Οι οικογενείς περιπτώσεις αναφέρονται ως νοτιαία μυϊκή ατροφία | Ποικίλει, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ραγδαίας επιδείνωσης |
| Προμίκη ALS (bulbar ALS) | UMN ή/και LMN (συνήθως και τα δύο) | Προεξάρχουσα δυσαρθρία, δυσφαγία, δύσπνοια, σιελόρροια, και αδυναμία, ατροφία, σπαστικότητα | Μερικές οικογενείς μορφές | Συνήθως πιο επιθετική, με την πρόγνωση να σχετίζεται με την υποστηρικτική φροντίδα |
| Προϊούσα προμηκική παράλυση (progressive bulbar palsy - PBP) | UMN > LMN | Δυσαρθρία, δυσφαγία, δύσπνοια, σιελόρροια δύο) | Σποραδική | Παρόμοια με την προμηκική ALS |

| | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Οικογενής ALS (familial ALS) | UMN ή/και LMN (συνήθως και τα δύο) | Ποικίλει: αδυναμία, ατροφία, σπαστικότητα, δυσαρθρία, δύσπνοια, δυσφαγία | > 50 μεταλλάξεις σε 12 γονίδια | Ποικίλει ανάλογα με τον φαινότυπο |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------------------|



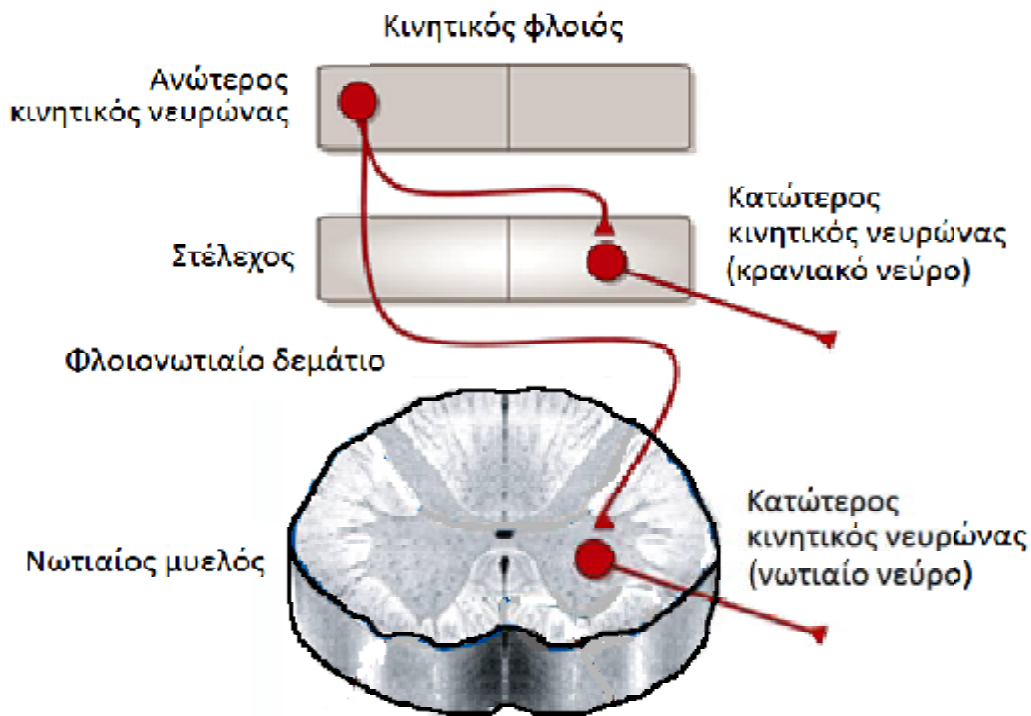
Εικόνα 18

Γονίδια που έχουν συσχετισθεί, είτε με την Οικογενή, ή με την Σποραδική ALS. Στην Εικόνα παρατίθεται η κατηγοριοποίηση των μηχανισμών των γονιδίων. Η κατηγοριοποίηση δίνει μια Εικόνα των μηχανισμών που πιθανώς ευθύνονται για την νευροεκφύλιση στην ALS (Chen et al. 2013, Schymick, Talbot, and Traynor 2007, Kunst 2004, Ferraiuolo et al. 2011).⁴



Εικόνα 19

Ελάττωση του όγκου της φαιάς ουσίας στους ασθενείς ALS-PBA συγκριτικά με τους ασθενείς ALS-non PBA με επιπροβολή σε κανονικοποιημένη T1 Εικόνα.³



Εικόνα 20

| Διαγνωστικό σχήμα | Διαγνωστική κατηγορία ALS | Κριτήρια διάγνωσης |
|--|---------------------------|---|
| El Escorial κριτήρια (1994) | Βέβαιη | Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε τρία (3) επίπεδα |
| | Πιθανή | Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε δύο (2) επίπεδα |
| | Ενδεχόμενη | Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε ένα (1) επίπεδο ή σημεία προσβολής του UMN σε δύο (2) επίπεδα |
| Αναθεωρημένα El Escorial κριτήρια (2000) | Βέβαιη | Κλινικά σημεία προσβολής του UMN και του LMN σε τρία (3) επίπεδα |
| | Πιθανή | Κλινικά σημεία προσβολής του UMN και του LMN σε δύο (2) επίπεδα |

| | | |
|-----------------------|-------------------------------------|--|
| | Εργαστηριακώς υποστηριζόμενη πιθανή | Κλινικά σημεία προσβολής του UMN και του LMN σε ένα (1) επίπεδο, ή του UMN σε τουλάχιστον μία (1) περιοχή και του LMN βάσει ηλεκτρομυογραφικής εξέτασης σε τουλάχιστον δύο (2) επίπεδα |
| | Ενδεχόμενη | Κλινικά σημεία προσβολής του UMN και του LMN σε ένα (1) επίπεδο ή του UMN σε δύο (2) επίπεδα |
| Awaji κριτήρια (2006) | Βέβαιη | Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε τρία (3) επίπεδα |
| | Πιθανή | Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε δυο (2) επίπεδα |
| | Ενδεχόμενη | Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε ένα (1) επίπεδο, ή σημεία προσβολής του UMN σε δύο (2) επίπεδα |

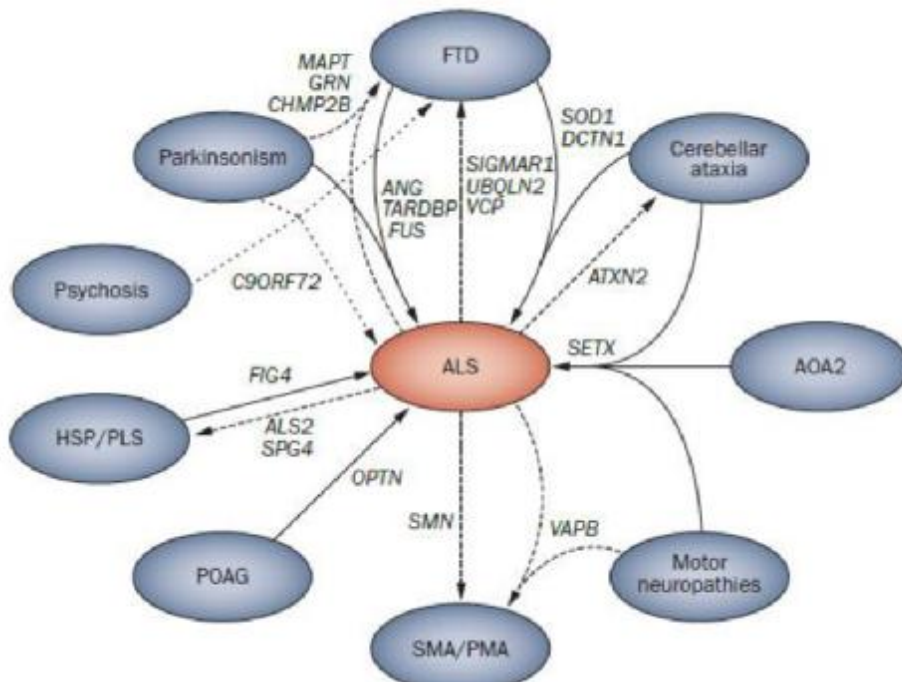
Σημ. Η διάγνωση της ALS προϋποθέτει την ύπαρξη προοδευτικής αδυναμίας και τον αποκλεισμό άλλων πιθανών παθήσεων. Τα επίπεδα όπου διερευνώνται τα σημεία προσβολής είναι: προμηκικό (bulbar), αυχενικό (cervical), θωρακικό (thoracic), οσφυοϊερό (lumbosacral).³

Έκτος από τις νόσους που προαναφερθήκανε οι οποίες είναι και πιο κύριες, στο παρακάτω πίνακα βλέπουμε μερικές ακόμα.

| <u>Νόσος του κινητικού νευρώνα ή Πλαγία μυατροφική σκλήρυνση</u> | <u>Νωτιαίες μυατροφίες</u> |
|---|------------------------------------|
| Πλαγία μυατροφική σκλήρυνση (ALS) | <u>Κεντρομελικές</u> |
| Προϊούσα προμηκική παράλυση (PBP) | NMA τύπος I (Werdnig-Hoffmann) |
| Προϊούσα μυϊκή ατροφία (PMA) | NMA τύπος II |
| Πρωτοπαθής πλαγία σκλήρυνση (PLS) | NMA τύπος III (Kugelberg-Welander) |

| | |
|---|--------------------------------|
| Οικογενής μυατροφική σκλήρυνση | NMA τύπος IV |
| Πλαγία μυατροφική σκλήρυνση του Guam | <u>Μη κεντρομυλικες</u> |
| N. κινητικού νευρώνα του Madras | Νεανική προμηκική παράλυση |
| Μονομελική μυατροφία (v. Hirayama) | Ωμοπερνιαία |
| Λαθουρισμός | Προσωπο-ωμο-βραχιόνιος |
| N. Konzo | Προμηκο-νωτιαία (Kennedy) |
| Νεανική μυατροφική σκλήρυνση | Περιφερική |

| Υποκατηγορίες ALS ασθενών | | Νοητική/συμπεριφορική δυσλειτουργία |
|--|------------------|--|
| ALS-FTD | ALS/bvFTD | Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για FTD κατά Hodges ή Neary |
| | ALS/PNFA | Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για PNFA κατά Neary |
| | ALS/SD | Ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για SD κατά Neary |
| ALS-bi | | Ασθενείς που έχουν τουλάχιστον δύο μη-αλληλοεπικαλυπτόμενα υποστηρικτικά διαγνωστικά χαρακτηριστικά για FTD κατά Hodges ή Neary |
| ALS-ci | | Επίδοση ≤ 5 ου % στημορίου σε τουλάχιστον δύο διακριτές νευροψυχολογικές δοκιμασίες ευαίσθητες στις επιτελικές δοκιμασίες |
| FTD/MND-like | | Νευροπαθολογική διάγνωση με πρωτοπαθή διάγνωση μετωποκροταφικής εκφύλισης και ενδείξεις MND-τύπου εκφύλισης, όχι όμως αρκετές για κατηγοριοποίηση ως ALS |
| ALS/dementia | | ALS με άνοια, αλλά όχι FTD |
| ALS/parkinsonism dementia complex | | ALS με άνοια ή παρκινσονισμό στις περιοχές του Δυτικού Ειρηνού |



Εικόνα 21

Εικόνα : Κοινές γενετικές αιτίες της ALS και άλλων ασθενειών με νευρολογική βάση. (Andersen and Al-Chalabi 2011) ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis (Πλάγια Αμυοτροφική Σκλήρυνση) FTD: Frontotemporal Dementia (Μετωποκροταφική Άνοια), HSP: Hereditary Spastic Paraplegia (Οικογενής Σπαστική Παραπληγία), PLS: Primary lateral sclerosis (Πρωτογενής Πλευρική Σκλήρυνση) Parkinsonism (Παρκινσονισμός), Cerebellar Ataxia (Παρεγκεφαλιδική Αταξία), AOA2: Oculomotor Apraxia type 2 (Οφθαλμοκινητική Απραξία τύπου 2), POAG: Primary Open Angle Glaucoma (Πρωτογενές Γλαύκωμα Ανοικτής Γωνίας) Motor Neuropathies (Κινητικές Νευροπάθειες), PMA: Progressive Muscular Atrophy (Προοδευτική Μυϊκή Ατροφία), SMA: Spinal Muscular Atrophy (Σπονδυλική Μυϊκή Ατροφία)⁴

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Έως και σήμερα η διάγνωση της Πλάγιας Μυατροφικής Σκλήρυνσης δεν είναι ακριβής καθώς δεν υπάρχουν σαφή συμπτώματα και αναγνωριστικά στοιχεία για αυτή την ασθένεια. Έτσι η κλινική διάγνωση της στηρίζεται σε κλινικά ευρήματα ηλεκτροφυσιολογικής φύσεως και στη διαφορική διάγνωση της ασθένειας από τις άλλες.

Κάποια κατευθυντήρια κριτήρια που τέθηκαν για τη διάγνωση της νόσου του κινητικού νευρώνα το 1994 από την παγκόσμια εταιρία της νευρολογίας στην Ισπανία, στο el Escorial είναι τα εξής:

1. Κλινικά ευρήματα από την κινητική οδό
2. Το έλλειμα κλινικών συμπτωμάτων ομοίων με της ALS από διαφορετικές οδούς
3. Η πορεία εξέλιξης της νόσου

Η αναγνώριση των συμπτωμάτων του ανώτερου κινητικού νευρώνα βασίζεται μόνο σε κλινικό επίπεδο ενώ του κατώτερου κινητικού νευρώνα σε κλινικό, σε ηλεκτροφυσιολογικό και νευροπαθολογικό επίπεδο. Η εξέλιξη της ασθένειας αυτής χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμπτωμάτων σε ένα μέρος ή την εξάπλωση τους σε άλλα μέρη σε διάστημα 12 μηνών. Η κλινική εικόνα που εμφανίζεται και καθιστά τη διάγνωση της νόσου σίγουρη ή ακόμα και πιθανή καταρρέει σε περίπτωση απουσίας προοδευτικού χαρακτήρα της Πλάγιας Μυατροφικής Σκλήρυνσης τους επόμενους δώδεκα μήνες.

Η διάγνωση της νόσου του κινητικού νευρώνα βασίζεται σε κάποια συμπτώματα τα οποία δεν αποδίδονται σε άλλη ερμηνεία και είναι τα παρακάτω:

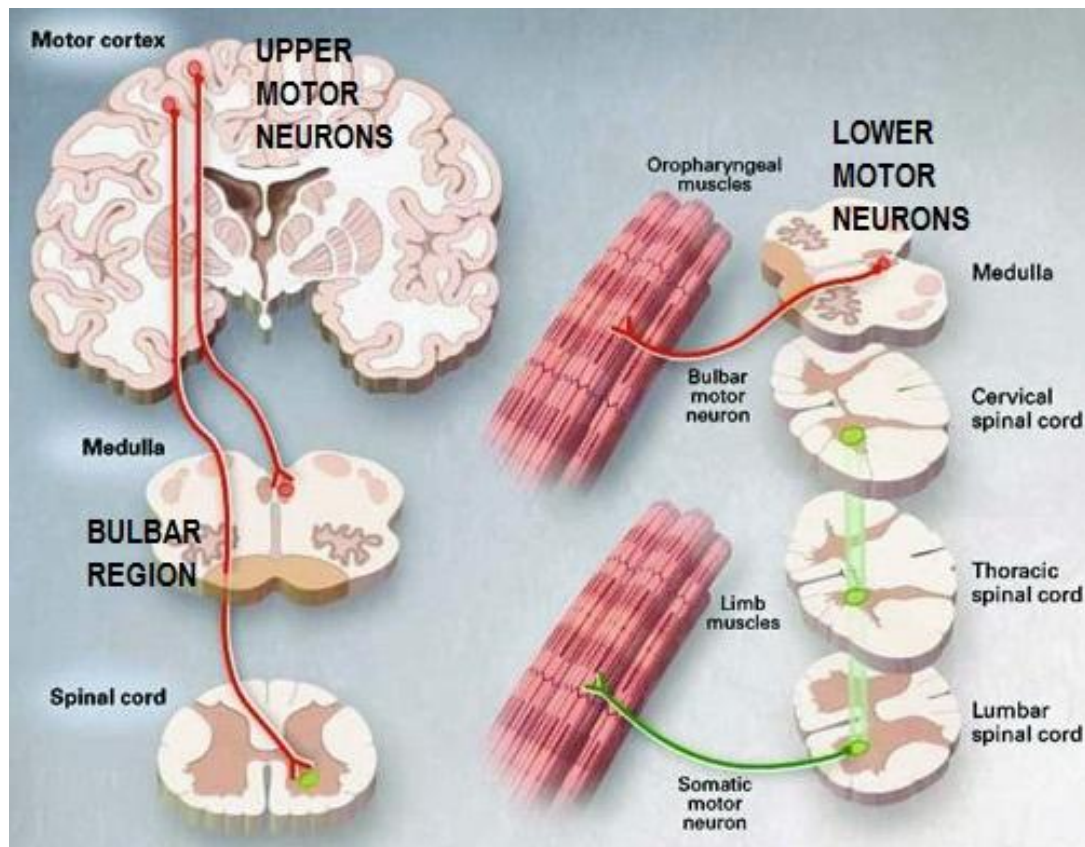
1. Διαταραχές στο αναπνευστικό σύστημα
2. Διαταραγμένη ομιλία
3. Δυσκολία στην κατάποση
4. Δυσλειτουργίες στον λάρυγγα
5. Μειωμένη μυϊκή δύναμη ενώ ο μυς παρουσιάζεται ανέγγιχτος
6. Απονεύρωση μυός.¹⁵

Ο τρόπος εμφάνισης, η πορεία εξέλιξης, η κλινική εικόνα και τα ευρήματα της νόσου χαρακτηρίζεται από εξαιρετική ποικιλομορφία είτε αυτά είναι του ανώτερου είτε του κατώτερου κινητικού νευρώνα.¹⁶

Σύμφωνα με τον Wohlfart η αθρεψία των μυών γίνεται διακριτή μετά την κατάρρευση του 1/3 από τους μεγάλους κινητικούς νευρώνες²⁰ και ο Σταμπούλης το 2016 παρατήρησε ότι η κλινική εικόνα ενός ασθενή με ALS διακρίνεται μετά την κατάρρευση του 50% των κινητικών νευρώνων.¹⁹

Μειωμένη μυϊκή ισχύς και αθρεψία, η οποία ξεκινάει συχνότερα από τα άνω άκρα, ακούσιες συσπάσεις των μυϊκών ινών και κράμπες χαρακτηρίζει την πλήξη του κατώτερου κινητικού νευρώνα. Η πλήξη του ανώτερου κινητικού νευρώνα χαρακτηρίζεται από διαταραχή στη νοητική λειτουργία με αλλαγή στον τρόπο συμπεριφοράς καθώς και στην παρουσία του

πυραμιδικού συστήματος, το οποίο είναι μέρος του κινητικού συστήματος και ψευδοπρομηκική παράλυση (δυσκολία στην κατάποση, ομιλία και μάσηση). Συχνή στην προσβολή του ΑΚΝ είναι και η παρουσία κλινικών σημείων που προέρχονται από τον μυελεγκέφαλο όπως παθητική υπερέκκριση σάλιου, δυσκαταποσία, σημάδια από τον ψευδοπρομηκική (χωρίς αιτία γέλιο και κλάμα). Η προσβολή της νόσου δεν επηρεάζει τα αντανακλαστικά των τενόντων, τους σφιγκτήρες και τα αισθητήρια όργανα με ελάχιστες εξαιρέσεις και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Ολική παράλυση του κινητικού συστήματος και απονεύρωση των μυών χαρακτηρίζει τη νόσο του κινητικού νευρώνα στην τελική γραμμή της πορείας της.



Εικόνα 22

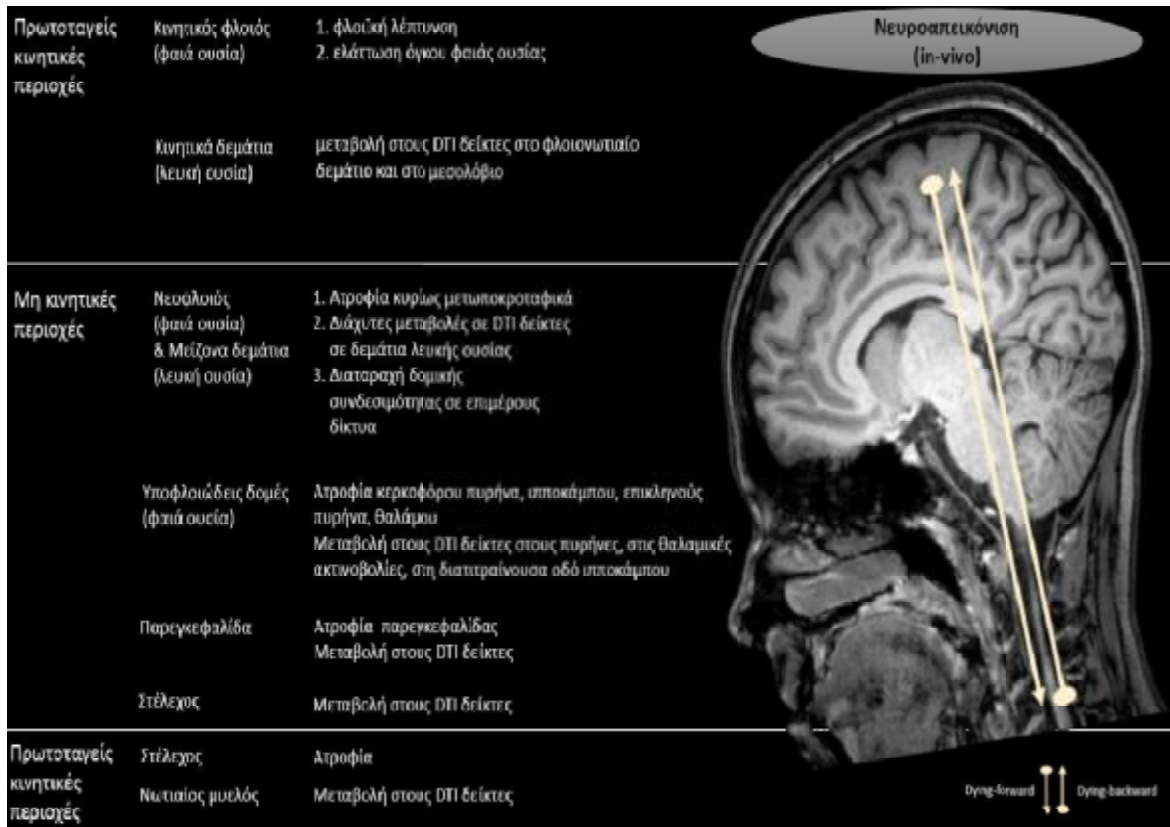
Συγκεκριμένα παρακάτω εκθέτονται τα κλινικά συμπτώματα από την πλήξη του Ανώτερου Κινητικού Νευρώνα:

1. Ακούσια αύξηση του μυϊκού τόνου
2. Διαταραχές του ψευδοπρομηκική
3. Έξαρση των αντανακλαστικών
4. Μυϊκή αδυναμία
5. Απουσία κινητικού ελέγχου
6. Παθολογικά αντανακλαστικά
7. Σπαστικότητα καμπτηρών μυών

Τα σημεία από την πλήξη του Κατώτερου Κινητικού Νευρώνα είναι τα εξής:

1. Έξαρση των αντανακλαστικών

2. Απουσία μυϊκού τόνου
3. Μυϊκή αθρεψία
4. Απώλεια μυϊκής δύναμης
5. Ακούσιες συσπάσεις των μυών
6. Κράμπες



Εικόνα 23
Συνοπτική παρουσίαση των νευροαπεικονιστικών (δομικών) ευρημάτων (in-vivo) για την κινητική και μη κινητική προσβολή στην ALS 3

| ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ | ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ |
|--|---|
| Απώλεια επιδεξιότητας | Απώλεια μυϊκής ισχύος |
| Απώλεια μυϊκής ισχύος | Μυϊκή ατροφία |
| Σπαστικότητα | Υποαντανακλαστικότητα |
| Υπεραντανακλαστικότητα | Μυϊκή αδυναμία |
| Παθολογικά αντανακλαστικά | Δεσμιδώσεις |
| Ψευδοπρομηκική Εικόνα | Μυϊκές κράμπες |
| Σπασμοί καμπτήρων | |

| ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ | UMN | LMN |
|---------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Μηχανισμός | Σπαστικότητα | Απώλεια κινητικών μονάδων |
| | Απώλεια ανασταλτικού ελέγχου | |
| | Απώλεια εκούσιου ελέγχου | |
| Βαθμός αδυναμίας | Μέτριος | Σοβαρός |
| Μυϊκή ατροφία | Ήπια | Σοβαρή |
| Μυοτατικά αντανακλαστικά | Αυξημένα | Μειωμένα |

Η προσβολή του αναπνευστικού συστήματος από την νόσο του κινητικού νευρώνα εμφανίζεται με τη παράλυση των αναπνευστικών μυών και προκαλεί μεγάλη δυσκολία στην οξυγόνωση του ασθενή η οποία τελικά είναι καθοριστική για την εξέλιξη της νόσου καθώς οδηγεί στον θάνατο.

Κλινικά σημεία από την αναπνευστική οδό είναι:

1. Πονοκέφαλοι κατά το πρωινό ξύπνημα

2. Υποξαιμία
3. Νάρκωση από CO²
4. Υπνική άπνοια
5. Δύσπνοια σε ύπτια θέση
6. Διαφραγματική παράλυση
7. Δύσπνοια σε ηρεμία ασθενή
8. Δύσπνοια κατά την κούραση.¹⁷

Για τη διάγνωση της Πλάγιας Μυατροφικής Σκλήρυνσης όταν υπάρχουν ενδείξεις για την ύπαρξή της σε ασθενή απαραίτητη είναι η ηλεκτροφυσιολογική εξέταση για την αποκλείσει οποιαδήποτε άλλων αιτίων και την παρατήρηση της καταστροφής των κινητικών νευρώνων.¹⁶

4.2 Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ

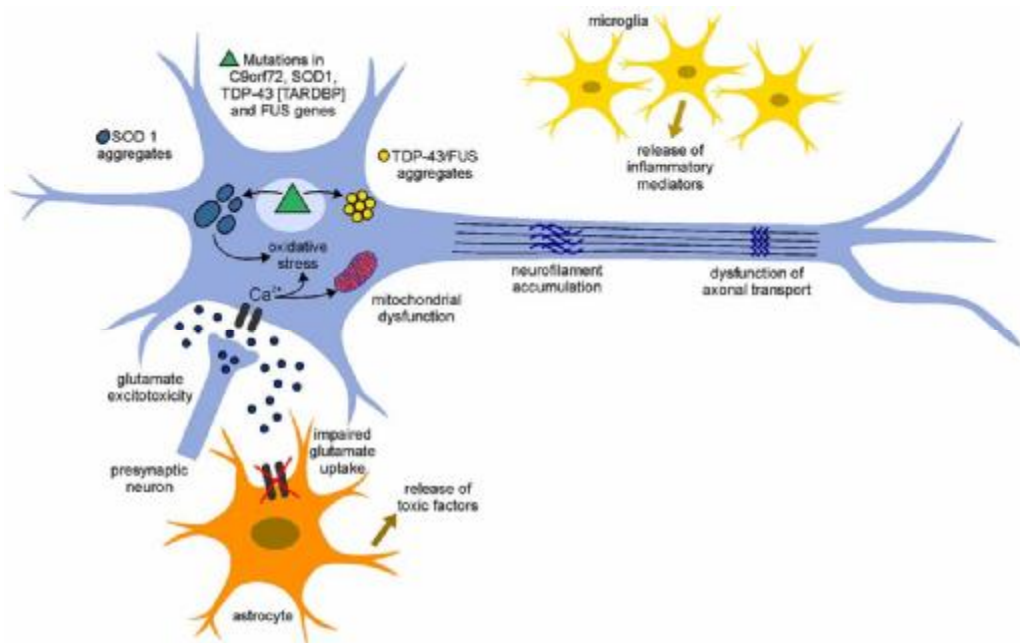
Χαρακτηριστικό γνώρισμα της Πλάγιας Μυατροφικής Σκλήρυνσης είναι η σταδιακή αλλοίωση της φυσιολογικής σύστασης των κινητικών νευρώνων έως και την ολική φθορά τους σε συνδυασμό με τη γλοίωση των αστροκυττάρων. Ενδοκυτταρικά έγκλειστα καταγράφονται στα αλλοιωμένα κινητικά νεύρα και στα γλοιακά κύτταρα, τα παθητικά κύτταρα υποστήριξης των νευρικών κυττάρων. Επίσης χαρακτηριστικό της νόσου αποτελεί η καταστροφή του σωματίου Golgi καθώς και τα αλλοιωμένα μιτοχόνδρια¹⁸.

Σε ασθενή με ΑΠΣ στο κυτταρόπλασμα παρατηρείται τοποθετημένη η πρωτεΐνη του πυρήνα TDP-43 αφού πρώτα αναδιπλωθεί και μετασχηματιστεί σε συσσωματώματα. Αυτό οφείλεται σε κάποιες δραστηριότητες που εκτελούνται στον πυρήνα όπως το αλλοιωμένο RNA και η συνεχής δημιουργία ελεύθερων ριζών, τα οποία έχουν προκληθεί από την μη φυσιολογική λειτουργία του μιτοχονδρίου. Η πρωτεΐνη TDP-43 στη νέα της μορφή θα διασπαστεί από μόριο ουβικιτίνης.

Παρόλα αυτά η καταστροφή και απομάκρυνση των συσσωματωμάτων της πυρηνικής πρωτεΐνης TDP-43 από το κυτταρόπλασμα είναι αδύνατη με αποτέλεσμα την διαταραχή του

ενδοπλασματικού δικτύου. Οι κινητικοί νευρώνες υφίστανται κακώσεις από τα αστροκύτταρα τα οποία προκαλούν ελάττωση της δραστηριότητας των υποδοχέων του γλουταμικού οξέος με συνέπεια διεγερσιμοτοξικότητα.

Η αξονική μεταφορά κωλύεται από την ύπαρξη διάμεσων ινδιακών συσσωματωμάτων στον νευροάξονα κατάσταση η οποία προκαλεί απουσία περιφερειακής ενέργειας κάτι που πιθανώς οδηγήσει σε εκφύλιση του άξονα.¹⁷



Εικόνα 24
Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ALS.

Στην παραπάνω Εικόνα απεικονίζεται η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία εξαιτίας της συσσώρευσης των πρωτεϊνών, η καταστροφική δραστηριότητα των αστροκυττάρων, η δυσλειτουργία της αξονικής μεταφοράς λόγω της συσσώρευσης νευροινιδίων και άλλοι νευροεκφυλιστικοί παράγοντες.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι πιθανολογούνται για την ύπαρξη της πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης παρατίθενται παρακάτω:

1. **Τοξικότητα προερχόμενη από το ένζυμο SOD1.** Το μεταλλαγμένο ένζυμο SOD1 ή αλλιώς υπεροξειδωτική δεσμουτάση ενεργεί τοξικά διαμέσων ελεύθερων ριζών του υπεροξειδίου του αζώτου με αποτέλεσμα την πρωτεϊνική φθορά των κινητικών νευρώνων.
2. **Αποδιοργάνωση των ενδιάμεσων ινιδίων.** Το σχήμα των νευρώνων, η διάμετρος των αξόνων και η αξονική μεταφορά εξαρτώνται από τα νευροινίδια, τα οποία κατηγοριοποιούνται σε βαριές, ελαφριές και μέτριες υπομονάδες. Το ένζυμο SOD1 αποβλέπει στην καταστροφή των πρωτεϊνών των νευροινιδίων αυτών. Έτσι σε ασθενή με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση παρατηρείται κατάρρευση των κινητικών νευρώνων οι οποίοι αποτελούνται από μεγάλο διαμέτρου άξονες και μεγάλο αριθμό νευροινιδίων. Αίτιο της εκφύλισης των νευρώνων ίσως αποτελεί η συγκέντρωση πλήθους νευροινιδίων στο σώμα και το κεντρικό τμήμα των αξόνων τους.

Σε ασθενείς με σποραδική ALS έχει παρατηρηθεί παρουσία περιφερίνης, ενός ενδιάμεσου ινιδίου που υπάρχει στα κινητικά κύτταρα. Τα επίπεδα της περιφερίνης πολλαπλασιάζονται σε περίπτωση καταστροφής των κυττάρων με αποτέλεσμα τον εκφυλισμό των κινητικών αξόνων.

3. **Διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου και διεγερτική τοξικότητα της γλουταμάτης.** Μία σειρά ενεργειών από τα κύτταρα που προκαλείται από τη διατάραξη των φυσιολογικών επιπέδων του ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο λόγω της αύξησης του ενδοκυττάρου ελεύθερου ασβεστίου. Η μαζική εισαγωγή του ασβεστίου από τον εξωκυττάριο χώρο είναι η αιτία της συνάθροισης του ασβεστίου στον ενδοκυττάριο χώρο σε συνδυασμό με την έναρξη της λειτουργίας των υποδοχέων της γλουταμάτης. Στους υποδοχείς αυτούς ενεργεί η γλουταμάτη, η οποία αποτελεί τον βασικό διεγερτικό νευρομεταβιβαστή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Πιθανό αίτιο της βλάβης των κινητικών νευρώνων στη σποραδική ALS αποτελεί η διεγερτική τοξικότητα της γλουταμάτης καθώς έχει ανιχνευτεί αυξημένη γλουταμάτη σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με τη νόσο, κατάσταση που δημιουργεί επίσης μεγάλη συσσώρευση του ενδοκυττάρου ασβεστίου.
4. **Διέγερση της νευρωνικής απόπτωσης** Η έναρξη της δράσης των πρωτεασών προκαλούν τη νευρωνική απόπτωση ως συνέπεια της δράσης των πρωτεϊνών Bcl-2. Η νευρωνική απόπτωση θεωρείται η τελευταία φάση της καταστροφής των κινητικών νευρώνων. Με τη χορήγηση θεραπείας που να αποβλέπει στην μείωση τα νευρικής απόπτωσης πιθανολογείται η καθυστέρηση του προοδευτικού χαρακτήρα της νόσου της Πλάγιας Μυατροφικής σκλήρυνσης και συνεπώς η αύξηση των χρόνων ζωής των ασθενών.¹⁵

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ & ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ALS

Η διαχείριση της ALS επιχειρεί να ανακουφίσει τα συμπτώματα και να επεκτείνει το προσδόκιμο ζωής. Αυτή η υποστηρικτική φροντίδα παρέχεται καλύτερα από πολυεπιστημονικές ομάδες επαγγελματιών της υγειονομικής περίθαλψης που εργάζονται με το άτομο και τους φροντιστές για να τους κρατήσει όσο το δυνατόν πιο κινητό και άνετο.

Η Riluzole ανήκει στη χημική κατηγορία των βενζοθειαζολών, δρά παρεμποδίζοντας τα κανάλια νατρίου με τάση, με επακόλουθη μείωση στην προ-συναπτική απελευθέρωση του γλουταμικού. Το Riluzole είναι το μόνο θεραπευτικό φάρμακο που έχει εγκριθεί για ALS όσον αφορά την παράταση της επιβίωσης και την καθυστέρηση της χρήσης υποκαταστάσεων, όπως η τραχειοστομία και το μηχανισμό αερισμού. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ριλουζόλη είναι

σχετικά μικρές και, ως επί το πλείστον, είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν ερωτήσεις σχετικά με την κλινική χρησιμότητα, λόγω του υψηλού κόστους και της μέτριας αποτελεσματικότητας.

Έπειτα από μελέτη για να εξεταστεί η πραγματική αποτελεσματικότητα της ριλουζόλη, παρατηρήθηκε ότι 100 mg ριλουζόλη ημερησίως είναι λογικά ασφαλές και πιθανότατα παρατείνει τη διάμεση επιβίωση των ασθενών με ALS κατά 2-3 μήνες. Παρόλα αυτά, τα ευεργετικά αποτελέσματα είναι πολύ μέτρια (μικρή ευεργετική επίδραση τόσο στη λειτουργία των βολβών όσο και των άκρων, αλλά όχι στη μυϊκή δύναμη), συνεπώς απαιτούνται πρόσθετες θεραπείες.

5.1.1 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ, IGF-1 ΚΑΙ ALS

Αρκετοί αυξητικοί παράγοντες, όπως ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1), αυξητικός παράγοντας προερχόμενος από γλοιακή κυτταρική γραμμή, αυξητικός παράγοντας εγκεφάλου, αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας και ακτινωτός νευροτροφικός παράγοντας, έχουν αξιολογηθεί σε πειραματικά μοντέλα ALS, και έχει αποδειχθεί ότι έχει θετικές συνέπειες σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις. Ωστόσο, οι μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν μέτρια ή απουσιάζοντα αποτελέσματα του νευροτροφικού παράγοντα σε ALS. Μεταξύ των αυξητικών παραγόντων, ο IGF-1 προάγει την μυϊκή υπερτροφία και την επιβίωση των νευρών. Αλλά σε αντίθεση με τα πειράματα που έγιναν στα ποντίκια τα οποία ήταν αποτελεσματικά δεν λειτούργησε το ίδιο και στους ανθρώπινους οργανισμούς. Αυτό πιθανό να οφείλετε πρώτον, στο ότι η προσέγγιση υποδόριας χορήγησης. Η ποσότητα του IGF-1 που εγχέεται υποδόρια που φθάνει τόσο στον μυϊκό όσο και στον αυχενικό κορμό μπορεί να είναι ανεπαρκής για να προκαλέσει ένα θετικό αποτέλεσμα. Δεύτερον, μόνο ο IGF-1 μπορεί να είναι ανεπαρκής για να εξουδετερώσει τον εκφυλισμό του κινητικού νευρώνα.

Αξίζει να ληφθεί υπόψη ότι η ανθρώπινη ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη IGF-1 που χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις μελέτες σε ανθρώπους σχετίζεται με την κυκλοφορούσα μορφή του IGF-1, ενώ τα ευεργετικά αποτελέσματα που αναφέρθηκαν σε μοντέλα ποντικών ALS ελήφθησαν χρησιμοποιώντας την τοπική μορφή του IGF-1, το οποίο διαφέρει από το κυκλοφορούν στο μοριακό και λειτουργικό επίπεδο 46, 53, 54. Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον καλύτερο προσδιορισμό των πιθανών θεραπευτικών αποτελεσμάτων διαφόρων ισομορφών IGF-1 και για τον προσδιορισμό της καλύτερης προσέγγισης για την παροχή γονιδίων, θεραπείας, με θεραπευτικό δυναμικό.

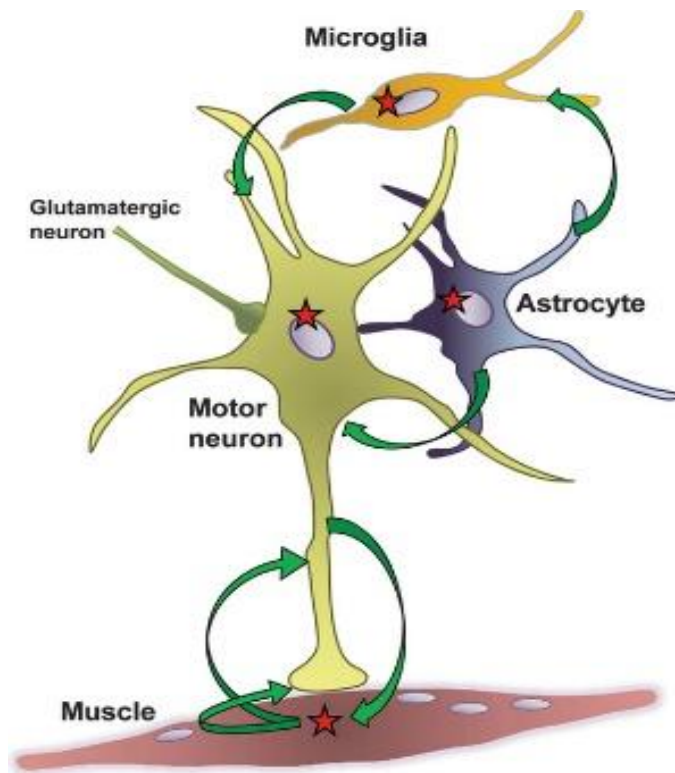
Οι τεχνολογίες βλαστικών κυττάρων αντιπροσωπεύουν μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία του ALS. Η θεραπεία με βάση τα κύτταρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παροχή τροφικών παραγόντων για την υποστήριξη και τη διατήρηση ενδογενών κυττάρων ή και για την αντικατάσταση κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη. Ωστόσο, παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε ζωικά μοντέλα, οι δυνητικοί

αποκαταστατικοί μηχανισμοί της θεραπείας με βλαστικά κύτταρα εξακολουθούν να είναι αβέβαιοι.

Η αναπτυξιακή πλαστικότητα τους, δηλ. η ικανότητα των βλαστοκυττάρων να αλλάζουν την τύχη τους σε απόκριση σε εξωκυτταρικά σήματα, διεγείρουν περαιτέρω την απόδοση των δοκιμασιών βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς. Έχει αναφερθεί ότι η μεταμόσχευση αυτόλογων μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων στο νωτιαίο μυελό των ασθενών με ALS είναι ασφαλής και καλά ανεκτή. Ωστόσο, οι προκαταρκτικές δοκιμές μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ALS οδήγησαν σε συγκρουόμενα αποτελέσματα, μεταξύ άλλων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η επίδειξη ότι ένας νέος πολυδύναμος τύπος στελεχειαίων κυττάρων, συγκεκριμένα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα, μπορεί να δημιουργηθεί από σωματικά κύτταρα, όπως ινοβλάστες, εισάγοντας τους παράγοντες μεταγραφής Oct3 / 4, Sox2, Klf4 και c-Myc, προσελκύοντας με πολλή προσοχή. Επιπλέον, η παρατήρηση ότι τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα μπορεί να προκληθούν για να διαφοροποιηθούν σε κινητικούς νευρώνες 59-61 έφεραν νέα ελπίδα για την ALS. Παρ'όλα αυτά, αν αυτοί οι μετατρεφόμενοι κινητικοί νευρώνες μπορούν να διασωθούν με επιτυχία, η ALS περιμένει περαιτέρω επικύρωση.

Εκτός από την κυτταρική αντικατάσταση, μεταμοσχευμένα βλαστικά κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πηγή παραγόντων ανάπτυξης, παρέχοντας υποστήριξη για ενδογενή κύτταρα και συμβάλλοντας σε ένα πιο φιλόξενο μικροπεριβάλλον στο νωτιαίο μυελό. Ωστόσο, μια μεγάλη ανησυχία με οποιαδήποτε κυτταρική θεραπεία είναι η πιθανότητα σχηματισμού όγκου.

Σε κάθε περίπτωση, η χρήση των βλαστικών κυττάρων ως αποτελεσματικό εργαλείο για τη θεραπεία ασθενειών που δεν έχουν σήμερα καμία θεραπεία, για τη διόρθωση των ελαττωματικών γονιδίων και για την αντικατάσταση γενετικά ανώμαλων ιστών με γενετικά διορθωμένα βλαστοκύτταρα που αναπληρώνουν το διαφοροποιημένο διαμέρισμα των κυττάρων στους σχετικούς ιστούς απαιτεί σημαντική διαφοροποίηση και προσαρμογή όταν αντιμετωπίζονται συγκεκριμένες ασθένειες. Έτσι, στο πλαίσιο της κυτταροθεραπείας, είναι επιτακτική η χρήση καινοτόμων στρατηγικών για τη διόρθωση των γονιδίων σε αυτόλογα προγονικά κύτταρα και ο σχεδιασμός στρατηγικών για τη ρύθμιση του εχθρικού τοπικού περιβάλλοντος των ιστών που έχουν υποστεί βλάβη.



Εικόνα 25

Όπως βλέπουμε στο παραπάνω σχηματικό μοντέλο που απεικονίζει τα κύτταρα και τους ιστούς που μπορούν να επηρεαστούν από την μη κυτταρική αυτόνομη τοξικότητα της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης SOD1. Το μεταλλαγμένο SOD1 (κόκκινα αστέρια) προκαλεί μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις στον ιστό στον οποίο εκφράζεται.

Παρ'όλα αυτά, η μη κυτταρική αυτόνομη τοξικότητα του μεταλλαγμένου SOD1 δεν επαρκεί για την ενεργοποίηση και την διάδοση της παθογένειας ALS. Είναι πιθανό ότι ένα κατεστραμμένο κύτταρο / ιστός μπορεί να επηρεάσει αρνητικά άλλους τύπους κυττάρων (πράσινα βέλη). έτσι ένας συνδυασμός βλάβης σε διάφορους κυτταρικούς τύπους (δηλ. κινητικούς νευρώνες, γλοία και μυς) μπορεί να δράσει συνεργιστικά για να διαδώσει και να επιδεινώσει την ασθένεια).

5.1.2 ΚΡΙΣΙΜΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΣΤΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ALS

Ένα από τα ερωτήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν είναι τα εξής: γιατί η ALS είναι μια ανίατη ασθένεια; Η απλή απάντηση είναι ότι, παρά την εντατική έρευνα, δεν έχουν καθοριστεί οι κυρίαρχοι παθογόνοι μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η ALS. Στην πραγματικότητα, η κατάσταση είναι πιο περίπλοκη επειδή πολλοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεση της ALS, καθένας από τους οποίους δημιουργεί πολλές αβεβαιότητες και διαφορετικοί ιστοί είναι στόχοι των μεταλλαγμένων γονιδιακών προϊόντων .

Τα τελευταία 15 χρόνια, περισσότερα από 70 φάρμακα έχουν δοκιμαστεί σε μοντέλα ζώων ALS και έχουν σχεδιαστεί και εκτελεστεί περισσότερες από 30 μεγάλες κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία ασθενών με ALS, με βάση τα «στερεά» προκλινικά δεδομένα σε ζωικά μοντέλα. Ωστόσο, κανένα από αυτά δεν έχει αποδειχθεί επιτυχές, υποδηλώνοντας ότι οι θεραπευτικοί και οι βιολογικοί στόχοι είναι λανθασμένοι ή ότι και τα ζώα που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη ALS δεν είναι έγκυρα μοντέλα.

5.1.3 ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΜΗ ΝΕΥΡΩΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Μέχρι σήμερα, κάθε προσπάθεια να θεραπευθούν τα μοντέλα ποντικών ALS ενεργώντας ειδικά στους κινητικούς νευρώνες απέτυχε. Αυξανόμενες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η βλάβη των κινητικών νευρώνων ενισχύεται από αλλοιώσεις στα γειτονικά μη νευρωνικά κύτταρα . Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι μεταλλαγμένο SOD1 σε κινητικούς νευρώνες επηρεάζει την εμφάνιση της νόσου, ενώ το μεταλλαγμένο SOD1 σε μικρογλοία και αστρογλία συμβάλλει στην διάδοση της νόσου σε ένα τελικό στάδιο.

Αυτή η απόδειξη έχει τεκμηριωθεί με πειράματα συν-καλλιέργειας, οι νευρώνες είναι λιγότερο πιθανό να επιβιώσουν όταν συν-καλλιεργούνται με αστροκύτταρα που εκφράζουν μεταλλαγμένο SOD1 ή εκτίθενται σε ρυθμισμένο με αστροκύτταρα μέσο από τα αστροκύτταρα που εκφράζουν SOD1 τύπου. Αυτό υποδηλώνει ότι η μεταλλαγμένη τοξική πρωτεΐνη SOD1 λειτουργεί μέσω δεσπόζουσας παρακρινής δραστηριότητα που προέρχεται από μη νευρωνικά κύτταρα .

5.2 ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΤΟΥ ΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΜΥΟΣ

Ο σκελετικός μυς είναι πρωταρχικός στόχος της μεταλλαγμένης τοξικότητας SOD1; Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι μορφο-λειτουργικές αλλοιώσεις στον σκελετικό μυ προσβάλλουν τον εκφυλισμό του κινητικού νευρώνα . Πρόσφατα αποδείχτηκε ότι η εκλεκτική από τους μυς έκφραση της μετάλλαξης SOD1 προκαλεί παθολογικές μεταβολές και προκαλεί προ-συμπτωματικά σημάδια της ALS. Μία άλλη μελέτη ανέφερε ότι έκφραση περιορισμού των μυών του ανθρώπινου μεταλλαγμένου γονιδίου SOD1 προκαλεί εκφυλισμό κινητικού νευρώνα σε παλιά διαγονιδιακά ποντίκια . Επιπλέον, επιλεκτικές μεταβολές στη μιτοχονδριακή λειτουργία των μυών εμφανίζονται σε νεαρούς ποντικούς SOD1G93A πριν από την εμφάνιση της νόσου και μπορεί να προκαλέσουν καταστροφή της νευρομυϊκής σύνδεσης, ακολουθούμενη από περιφερική αξονόπαυση, αστροκύτταση στο νωτιαίο μυελό και ήπια απώλεια κινητικού νευρώνα.

Αυτό υποδηλώνει τα μυϊκά κύτταρα υφίστανται άμεση τοξικότητα από μεταλλαγμένο SOD1. Ο σκελετικός μυς είναι επίσης μια πηγή αναβολικών σημάτων που επηρεάζουν την επιβίωση των νευρώνων, την ανάπτυξη των αξόνων και τη συντήρηση των συναπτικών συνδέσεων. Έτσι, ο σκελετικός μυς είναι πιθανώς ένας σημαντικός στόχος για θεραπευτική επέμβαση. Παρόλα αυτά, παρόμοια με τους κινητικούς νευρώνες, η στόχευση του μυϊκού ιστού, είτε φαρμακολογικά είτε γενετικά, δεν αρκεί για να μειώσει την εξέλιξη της νόσου.

Έχει αναφερθεί ότι μία μερική αναγωγή του μεταλλαγμένου SOD1 εντός των μυών, χρησιμοποιώντας είτε ένα lentivirus που κωδικοποιεί ένα siRNA που κατευθύνεται εναντίον μεταλλαγμένου SOD1 ή εκτομής μεταλλαγμένου γονιδίου επιλεκτικού του μυός SOD1, δεν επηρεάζει την ασθένεια, υποδεικνύοντας ότι η υπολειμματική έκφραση του μεταλλάγματος SOD1G93A Το γονίδιο είναι ικανό να διατηρεί ένα παθολογικό μυϊκό φαινότυπο.

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί πρόσφατα σε ένα μοντέλο ποντικού με πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση, ότι η διατήρηση ισχυρών και δραστικών μυών με την υπερβολική έκφραση του παράγοντα σηματοδότησης μιτοχονδριακής βιογένεσης, δηλαδή του συν-ενεργοποιητή 1α (PGC-1α) ενεργοποιημένου με πολλαπλασιαστή του υπεροξειδικού υποδοχέα στον σκελετικό ο μυς επιτρέπει στα ζώα να αποδίδουν καλύτερα εν όψει της συρρίκνωσης της εισόδου του κινητικού νευρώνα, αλλά τελικά δεν μπορεί να επιβραδύνει την κατάρριψη.

5.3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι πολυάριθμες θεραπευτικές αποτυχίες έχουν ενισχύσει την ιδέα ότι η ALS είναι μια πολυπαραγοντική και πολυ-συστηματική ασθένεια στην οποία μεταβολές στις δομικές, φυσιολογικές και μεταβολικές παράμετροι στους κινητικούς νευρώνες, τα γλοία και τους μύς δρουν συνεργιστικά για να επιδεινώσουν την ασθένεια. Έτσι, μια μεμονωμένη μέθοδος θεραπείας μπορεί να μην είναι επιτυχής. Έτσι, για να είναι αποτελεσματικές, οι θεραπευτικές προσεγγίσεις θα πρέπει να στοχεύουν πολλούς μηχανισμούς και διάφορα κύτταρα / ιστούς.

Επιπλέον, η αποτυχία να μεταφραστούν τα θετικά αποτελέσματα που λαμβάνονται σε ζωικά μοντέλα σε επιτυχείς δοκιμές στον άνθρωπο έθεσε σημαντικά ερωτήματα σχετικά με την εγκυρότητα των ζωικών μοντέλων και των μεθοδολογικών προσεγγίσεων. Πρόσφατα προτάθηκε μια χρήσιμη τυποποιημένη διαδικασία λειτουργίας για την προκλινική έρευνα σε ζώα στην ALS με στόχο την παροχή κατευθυντήριων γραμμών για τη βελτίωση της εγκυρότητας των ζωικών μοντέλων και το σχεδιασμό των προκλινικών πειραματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Έτσι, η χρήση ισχυρών κριτηρίων και οδηγιών για προκλινικές μελέτες σε ζώα και ο σχεδιασμός πολλαπλών προσεγγίσεων θα παράσχουν νέες και ελπίζουμε πιο αποτελεσματικές στρατηγικές για τη θεραπεία της ALS.

5.4 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΤΟ ALS

Δίαιτα και συμπληρώματα διατροφής

Η απώλεια βάρους είναι σχεδόν πανταχού παρούσα στο ALS και παρουσιάζει σημαντικές προκλήσεις για τους ασθενείς. Σε μια ομάδα 121 ασθενών, οι οποίοι ερωτήθηκαν από τον Korner, η απώλεια βάρους είχε αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής με την αντίληψη της μειωμένης φυσικής λειτουργίας και ζωτικότητας. Οι ασθενείς που είχαν χάσει βάρος και στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε συμπληρώματα υψηλής θερμιδικής αξίας ή είχαν υποβληθεί σε PEG (n = 23) ανέφεραν σταθεροποίηση βάρους ή κέρδος. Από εκείνους που επέλεξαν PEG, το 84,6% ανέφερε βελτίωση στο QOL, χωρίς ασθενείς που ανέφεραν επιδείνωση QOL. Η αιτιολογία της απώλειας βάρους και του επακόλουθου υποσιτισμού στην ALS είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει δυσφαγία από τη δυσλειτουργία των βολβών, την αδυναμία του άνω άκρου και τον υπερμεταβολισμό. Η δυσφαγία εμφανίζεται στο 45% των ασθενών με ασθένεια της βολβικής εκδήλωσης κατά τη διάγνωση και περίπου το 81% όλων των ασθενών με ALS θα παρουσιάσουν δυσφαγία ως σύμπτωμα της ALS. Λόγω της εμπλοκής των κρανιακών νεύρων IX, X και XII, οι ασθενείς με βολβική ασθένεια αναπτύσσουν διαταραχή στη γλώσσα, τη φάρυγγα και την οισοφαγική λειτουργία, προκαλώντας δυσκολία στο μάσημα και την κατάποση. Οι εξασθενημένες στοματικές δραστηριότητες καταλήγουν τελικά σε μειωμένη πρόσληψη θερμίδων και υγρών, καθώς οι ασθενείς συχνά φοβούνται μην πνίγουν και αποφεύγουν να τρώνε και να πίνουν, ή δεν είναι σε θέση να ξεδέψουν το χρόνο που χρειάζεται για να καταναλώσουν ένα γεύμα με ασφάλεια. Η αδυναμία του άνω άκρου παρεμποδίζει επίσης τη συντήρηση του βάρους, καθώς εμποδίζει την αυτοθεραπεία και παρατείνει το χρόνο γεύματος, κάτι που συχνά οδηγεί σε πρόωρη κορεσμό και μειωμένη θερμιδική πρόσληψη. Η διατροφική τροποποίηση, με αλλαγές στην υφή των τροφίμων και το ιξώδες του υγρού, καθώς και η τροποποίηση της συμπεριφοράς, συμπεριλαμβανομένων των ασφαλών τεχνικών κατάποσης και της υποβοηθούμενης διατροφής, μπορεί να συμβάλει στην άμβλυνση αυτών των προβλημάτων, τουλάχιστον προσωρινά.

Εάν η διατροφή έχει τόσο ισχυρή επίδραση στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου, υπάρχουν τροποποιήσεις της νόσου των εμπλουτισμένων με βιταμίνες και ορυκτών δίαιτες; Συμπληρώματα ή «συμπληρώματα διατροφής» είναι προϊόντα που προορίζονται να συμπληρώσουν τη διατροφή που περιέχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα διαιτητικά συστατικά: μια βιταμίνη, ένα ορυκτό? ένα βότανο ή άλλο βοτανικό? ή ένα αμινοξύ που χρησιμοποιείται ως διατροφική ουσία για τον άνθρωπο για να συμπληρώσει τη διατροφή αυξάνοντας τη συνολική διαιτητική πρόσληψη για την προαγωγή της ευεξίας. Από τη στιγμή που το FDA συμπληρώνει το νόμο για το συμπλήρωμα διατροφής για την υγεία και την εκπαίδευση του 1994, και είναι ευρέως διαθέσιμα και μπορούν εύκολα να ληφθούν χωρίς την επίβλεψη των ιατρών. Στην πραγματικότητα, υπάρχουν λίγες απαιτήσεις εκτός από την καταχώριση του εργοστασίου παραγωγής και σύμφωνα με τους κανόνες επισήμανσης που πρέπει να πληρούν οι κατασκευαστές για την παραγωγή συμπληρωμάτων ή για την εξασφάλιση της ποιότητας και της ασφάλειας των προϊόντων.

Εκτιμάται ότι πάνω από το 50% των πολιτών των Ηνωμένων Πολιτειών λαμβάνουν τακτικά συμπληρώματα για την υγεία. Ο επιπολασμός των χρηστών συμπληρωμάτων είναι ακόμη μεγαλύτερος στην κοινότητα ALS, με το 75% των ασθενών να λαμβάνουν

συμπληρώματα ως μέρος του θεραπευτικού τους σχήματος . Στο πλαίσιο μιας τερματικής ασθένειας χωρίς άφθονες επιλογές για θεραπείες που τροποποιούν τη νόσο, αυτοί οι ασθενείς επιβεβαιώνουν την αυτονομία τους και αναφέρουν ότι αυτο-φαρμακοποιούν με συμπληρώματα διατροφής για να βελτιώσουν τη γενική ευημερία και την αργή πρόοδο της νόσου .

Είναι σημαντικό ότι, όπως περιγράφεται σε μια μελέτη 121 ασθενών με ALS, οι ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα (52%) ανέφεραν μεγαλύτερη ζωτικότητα, σωματική και κοινωνική λειτουργία και γενικά βελτιωμένη ποιότητα ζωής (QoL) στα πρώιμα και στα μέσα στάδια της νόσου. Το αν αυτό το όφελος δόθηκε ή όχι από τα φυσιολογικά αποτελέσματα των συμπληρωμάτων μπορεί να συζητηθεί. Ωστόσο, το όφελος για την υγεία, όπως μετράτε με QoL, μιας αυτοδιάκριτης επιλογής δεν πρέπει να θεωρείται ασήμαντο και μπορεί να συνδέεται στενά με την ελπίδα του ασθενούς για βελτιωμένη υγεία και παρατεταμένη ζωή.

Ενώ η συντριπτική πλειονότητα των συμπληρωμάτων έχουν ελάχιστα ή καθόλου υποστηρικτικά επιστημονικά στοιχεία για να υποστηρίξουν τη χρήση τους, οι ασθενείς θα τα πάρουν. Οι Rosenthal και Ellis στην ανασκόπηση της διατροφής και των συμπληρωμάτων διατροφής για τη νόσο των κινητικών νευρώνων υποδεικνύουν ότι είναι ευθύνη του ιατρού να παραμείνει ενήμερος για τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες και να «συμβουλευσει ή να προειδοποιήσει καθώς οι ασθενείς μας διερευνούν τους θεραπευτικούς συνδυασμούς τους».

Το πρωτόκολλο Deanna είναι ένα συμπλήρωμα συμπληρωμάτων που πολλοί PALS ζητούν επί του παρόντος. Αναπτύχθηκε από έναν ορθοπεδικό γιατρό ο οποίος απογοητεύθηκε από την έλλειψη αποτελεσματικών θεραπειών τροποποίησης της νόσου όταν η κόρη του διαγνώστηκε για πρώτη φορά με ALS. Το σχήμα συνδυάζει πολλαπλά συμπληρώματα που στοχεύουν στη βελτίωση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων και της παραγωγής κυτταρικής ενέργειας και στην παροχή νευροπροστασίας.

Το ίδιο το σχήμα αλλάζει. η πιο πρόσφατη έκδοση μπορεί να βρεθεί στην ιστοσελίδα "Κερδίστε τον Αγώνα". Αυτός ο ιστότοπος αναφέρει ότι "οι επιστημονικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι το πρωτόκολλο Deanna επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη της ALS και επεκτείνει τη διάρκεια ζωής του ." Γνωρίζουμε μόνο μία δημοσιευμένη μελέτη σχετικά με το πρωτόκολλο Deanna και αυτό έγινε στα ζώα. Οι Poff και οι συνάδελφοί τους συνέκριναν πρότυπες και κετογόνες δίαιτες, τόσο με, όσο και χωρίς πρόσθετα συμπληρώματα κλειδιών από το πρωτόκολλο Deanna σε μεταλλαγμένα ποντίκια SOD1 . Τα δεδομένα τους κατέδειξαν σημαντικές βελτιώσεις στη λειτουργία της μέσης νόσου και παρατεταμένη μακροζωία στα ζώα που τράφηκαν τόσο με τις συμπληρωμένες δίαιτες σε σύγκριση με τις μη συμπληρωμένες δίαιτες.

Επιπλέον, η συμπληρωματική εμπλουτισμένη πρότυπη διαίτα παρείχε το μεγαλύτερο και στατιστικά σημαντικό όφελος επιβίωσης (αύξηση κατά 7,5%, $p = 0,001$), ενώ οι ποντικοί που τράφηκαν με το συμπλήρωμα εμπλουτισμένης κετογόνου διαίτας έδειξαν το αρχικό λειτουργικό όφελος με μια βραχύτερη αλλά ακόμα σημαντική αύξηση στην επιβίωση Αύξηση 4,2%, $p = 0,006$). Αυτή η μελέτη σε ζώα έχει πολλαπλές μεθοδολογικές ατέλειες που αναγνωρίζονται από τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές και δεν έχει αντιγραφεί ανεξάρτητα.

Υπάρχουν ανεπανάληπτες αναφορές ασθενών που έχουν βελτιωμένη ενέργεια και επιβραδύνουν την πρόοδο στο πρωτόκολλο Deanna, αλλά ούτε η διάγνωση ALS ούτε οι αναφερθείσες βελτιώσεις θα μπορούσαν να επικυρωθούν ανεξάρτητα. Το κόστος για την απόκτηση του συνόλου του καταλόγου συμπληρωμάτων από μία έκδοση του πρωτοκόλλου έχει

εκτιμηθεί ότι υπερβαίνει τα 400,00 δολάρια το μήνα και δεν επιστρέφεται από την ασφάλιση . Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά του.

Αν και είναι περιορισμένες, τόσο οι προκλινικές όσο και οι κλινικές μελέτες έχουν ολοκληρωθεί για διάφορα συμπληρώματα διατροφής στο ALS. Παρακάτω είναι μια λίστα με επιλεγμένα συμπληρώματα, τα περισσότερα με αντιοξειδωτικές ιδιότητες, τα οποία έχουν προταθεί ως δυνητικά ωφέλιμα για τον ασθενή ALS.

Κατεχίνες

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι κατεχίνες διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ενσωματώνονται στον ιστό του εγκεφάλου όπου ασκούν ισχυρές νευροπροστατευτικές δράσεις μέσω διαμόρφωσης μιτοχονδριακών αποκρίσεων σε οξειδωτικές προσβολές. Οι κλινικές μελέτες στη νόσο του Πάρκινσον είχαν ελπιδοφόρα αποτελέσματα, ωστόσο, δεν έχουν ολοκληρωθεί κλινικές μελέτες στην ALS. Υποστηρίζοντας τη βιολογική αξιοπιστία των κατεχινών στη θεραπεία της ALS, *in vitro* μελέτες αποκάλυψαν ότι η επικαλιτίνη 3-γαλλική μείωσε την υπερεκτικότητα σε κινητικούς νευρώνες SOD1 παρεμβαίνοντας με υπερευαισθησία γλουταμινικού και είχε δράση διάσωσης σε κινητικούς νευρώνες που εκτέθηκαν σε H₂O₂ .

L-Carnitine

Ένας βασικός συμπαράγοντας για τη βήτα-οξείδωση λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας, η L-καρνιτίνη είναι μια ένωση τεταρτοταγούς αμμωνίου που απαιτείται για τη μεταφορά λιπαρών οξέων στο μιτοχονδριακό πλέγμα για χρήση στον ενεργειακό μεταβολισμό. Οι αντιοξειδωτικές του ιδιότητες περιλαμβάνουν τη ρίζα ανιόντων υπεροξειδίου και τη δέσμευση υδρογόνου που μειώνει τη μιτοχονδριακή βλάβη και την απόπτωση τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Σε διαγονιδιακούς ποντικούς που φέρουν ανθρώπινο γονίδιο SOD1, η στοματική L-καρνιτίνη καθυστέρησε σημαντικά την εμφάνιση σημείων νόσου, καθυστερημένης αλλοίωσης της κινητικής δραστηριότητας και παρατεταμένης διάρκειας ζωής . Επιπλέον, η υποδόρια ένεση παρατείνει την επιβίωση ακόμη και όταν η θεραπεία άρχισε μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Μία μικρή τυχαίοποιημένη ,διπλή-τυφλή ελεγχόμενη, με εικονικό φάρμακο πιλοτική μελέτη ακετυλ-L-καρνιτίνης, έδειξε αύξηση της διάμεσης επιβίωσης και βραδύτερη μείωση ALSFRS-R και FVC στους ασθενείς που έλαβαν L-καρνιτίνη 3g / ημέρα. Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές παρενέργειες και οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι απαιτείται δοκιμή φάσης III για να επιβεβαιωθούν αυτά τα προκαταρκτικά ευρήματα .

Ωμέγα 3

Τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν συσχετιστεί με σημαντικά οφέλη για την υγεία. Η ωμέγα 3 πιστεύεται ότι μειώνει τη νευροεκτοξικότητα και τη νευροφλεγμονή και ενεργοποιεί τις αντι-αποπτωτικές οδούς . Σε μια μελέτη που συνδυάζει τα δεδομένα από 5 μεγάλες προοπτικές ομάδες, υπήρξε σχετιζόμενος μειωμένος κίνδυνος για την ανάπτυξη ALS σε εκείνους που καταναλώνουν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα . Μια μοναδική προκλινική μελέτη έχει ολοκληρωθεί σε διαγονιδιακούς ποντικούς SOD1 για την αξιολόγηση των επιδράσεων τροποποίησης της νόσου του ωμέγα 3 . Δόθηκε στα ποντίκια μια δίαιτα υψηλή σε εικοσαπεντανοϊκό οξύ, ένα λιπαρό οξύ που προέρχεται από

ποντίκι ωμέγα 3. Η ωμέγα 3 δεν επηρέασε την πορεία του ελλείμματος κινητήρα ή το μήκος της επιβίωσης, είτε χορηγήθηκε κατά την έναρξη της νόσου είτε χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια του συμπτωματικού σταδίου της νόσου, και την επιταχυνόμενη εξέλιξη της νόσου σε αυτούς που έτρωγαν ωμέγα-3 κατά τη διάρκεια του προ-συμπτωματικού σταδίου της ALS . Τα ζώα που τρέφονται με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έδειξαν αύξηση της κενотоπίας των κυττάρων του πρόσθιου κέρατος και των σχετικών ανωμαλιών των γλοιακών κυττάρων. Στο συμπέρασμά τους, οι συγγραφείς συμβούλευσαν τη χρήση της συμπλήρωσης ωμέγα-3 σε ασθενείς με ALS . Ενώ δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές που να αξιολογούν άμεσα την αποτελεσματικότητα μιας διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, μια μικρή κλινική δοκιμή, συνέκρινε μια τυπική διαίτα, μια διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και μια διαίτα υψηλών λιπαρών με 55% θερμίδες που παρέχονται από ωμέγα-3 λιπαρά οξέα. Η διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά είχε αυξημένα ανεπιθύμητα συμβάντα συμπεριλαμβανομένων των θανάτων, σε σύγκριση με τη διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες .

Ρεσβερατρόλη

Η ρεσβερατρόλη είναι μια πολυφαινόλη που βρίσκεται στο δέρμα σταφυλιών, βατόμουρων και βατόμουρων. Έχει αναφερθεί ότι έχει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα μέσω κυτταρικών οδών που επηρεάζουν τη μιτοχονδριακή βιογένεση και την αυτοφαγία, με εμπλεκόμενες οδούς που ενεργοποιούν Sirtuins, AMPK και PGC-1alpha. Λίγες προκλινικές μελέτες ολοκληρώθηκαν μελετώντας τις επιδράσεις της ρεσβερατρόλης. Όλες οι μελέτες ανέφεραν καθυστέρηση στην έναρξη της νόσου και στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στην επιβίωση. Επιπλέον, η ρεσβερατρόλη βελτίωσε την επιβίωση με θεραπεία μετά την εμφάνιση της νόσου στο μοντέλο ποντικού SOD1 ALS .

Βιταμίνη Α

Η βιταμίνη Α είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη με πολλαπλές λειτουργίες, όπως ανάπτυξη της όραση και διατήρηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ενώ ορισμένοι συγγραφείς έχουν προτείνει ότι η σηματοδότηση ρετινοειδούς μεταβάλλεται σε ALS, τα επίπεδα βιταμίνης Α στον ορό έχουν αξιολογηθεί και δεν διέφεραν από τους μάρτυρες. Μία προκλινική έρευνα που χρησιμοποιεί διαγονιδιακά ποντίκια ALS, έδειξε τη συντομευμένη διάρκεια ζωής σε ποντίκια που λαμβάνουν καθημερινά συμπληρώματα ρετινοϊκού οξέος. Οι συγγραφείς προειδοποίησαν ενάντια στη χρήση του στο ALS . Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ανθρώπους που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα του ρετινοϊκού οξέος.

Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D είναι ένα διαλυτό στο λίπος δευτεροταγές στεροειδές. Πηγές της βιταμίνης D περιλαμβάνουν την άμεση έκθεση του δέρματος στο φως του ήλιου, λίγα τρόφιμα και συμπληρώματα διατροφής. Η έκθεση του δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία Β από τον ήλιο παρέχει την κυρίαρχη πηγή βιταμίνης D. Μετά την υδροξυλίωση στο ήπαρ και στους νεφρούς σε 25-υδροξυβιταμίνη D και 1,25-διυδροξυβιταμίνη D αντιστοίχως, ο ενεργός μεταβολίτης δεσμεύεται στον υποδοχέα βιταμίνης D σε κυττάρου και επάγει μεταγραφή ενός αποκρινόμενου γονιδίου. Ο υποδοχέας βιταμίνης D έχει βρεθεί σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων

κινητικών νευρώνων, οστικών και μυϊκών κυττάρων που υποδηλώνουν ευρεία φυσιολογική επίδραση. Η βιταμίνη D συμμετέχει σε αρκετές διαφορετικές οδούς που είναι δυνητικά σημαντικές στη φυσιοπαθολογία ALS, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης του ασβεστίου και της ενίσχυσης των προστατευτικών νευροτροφικών παραγόντων . Σε μια αναδρομική μελέτη 74 ασθενών με ALS, ο κίνδυνος θανάτου ήταν σημαντικά αυξημένος σε αυτούς με σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D (<25 nmol / L) σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D . Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη D στον ορό μπορεί να είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης . Η συμπλήρωση με τη βιταμίνη D σε μοντέλα ποντικών ALS έδωσε αναμεμιγμένα αποτελέσματα . Μια μικρή κλινική μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ALS τείνουν να έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και ότι η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης D με 2000 I.u. / ημέρα ήταν ασφαλής και μπορεί να είναι επωφελής. Η ανίχνευση ανεπάρκειας βιταμίνης D 25-OH και η παροχή συμπληρώματος βιταμίνης D3 για όσους είναι ανεπαρκείς είναι λογικό .

Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E είναι ένα διαλυτό σε λιπαρά αντιοξειδωτικό που αποτελείται από τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες. Μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια έχουν δείξει ότι η βιταμίνη E μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση της ALS αλλά δεν επηρεάζει την επιβίωση. Οι τυχαιοποιημένες δοκιμές της συμπλήρωσης βιταμίνης E δεν απέδειξαν αποτελεσματικότητα. Είναι ενδιαφέρον ότι η πρόσληψη βιταμίνης E μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ALS. Οι ασθενείς που επέλεξαν να αυξήσουν τη βιταμίνη E με τη συμπλήρωση θα πρέπει να προειδοποιηθούν ότι η υπερβιταμίνωση E μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Κάνναβη

Υπάρχει ένα αυξανόμενο σύνολο ενδείξεων ότι τα κανναβινοειδή (το ενεργό συστατικό της κάνναβης) μπορεί να έχουν σημαντικό θεραπευτικό όφελος για ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS). Επιπλέον, μέσω της χειραγώγησης του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος, η κάνναβη μπορεί να διατηρεί δυναμικό τροποποίησης της ασθένειας σε ALS. Υπάρχουν διάφορες μελέτες σε ζώα που υποδηλώνουν ότι το ενδοκανναβινοειδές σύστημα εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του ALS. Αυτό μπορεί να γίνει μέσω ενός μηχανισμού άμεσης δράσης ή ασθένειας. Αντίθετα, αυτό μπορεί να είναι μέρος μιας αποτυχίας της ομοιοστατικής λειτουργίας του νευρομυϊκού συστήματος που μπορεί να διέπεται από αυτό το σύστημα. Υπάρχουν τώρα θετικά στοιχεία με βάση τα ζώα ότι τα κανναβινοειδή είναι ικανά να επιβραδύνουν την πρόοδο της ασθένειας ALS σε ποντίκια. Οι μηχανισμοί δεν είναι απολύτως σαφείς, αλλά είναι πιθανό ότι αυτό συμβαίνει εν μέρει από τα κανναβινοειδή που λειτουργούν ως αντιοξειδωτικά και τα νευροδιαμορφωτικά, αν και είναι πιθανό και άλλοι μηχανισμοί.

Η κάνναβη έχει επίσης αναφερθεί ότι είναι χρήσιμη στη διαχείριση της συμπτωματολογίας στο ALS. Υπάρχουν πολλά συμπτώματα της νόσου, όπως ο πόνος, η σπαστικότητα, η απώλεια της όρεξης, η κατάθλιψη και η διαχείριση του σάλιου που θα μπορούσαν να βοηθηθούν από τη χρήση κάνναβης. Σε μία μελέτη 131 ασθενών με ALS, εκείνοι

που κατάφεραν να λάβουν κάνναβη το θεώρησαν προτιμότερο να συνταγογραφούν φάρμακα για τη διαχείριση των συμπτωμάτων τους. Ωστόσο, αυτή η μελέτη επισήμανε επίσης ότι ο μεγαλύτερος λόγος που οι ασθενείς με ALS δεν χρησιμοποιούν κάνναβη ήταν η ανικανότητά τους να το αποκτήσουν, είτε λόγω νομικών ή οικονομικών λόγων είτε λόγω έλλειψης ασφαλούς πρόσβασης.

Έτσι, θα μπορούσε να υπάρξει δυνητικός διπλός ρόλος της κάνναβης τόσο για τη διαχείριση των κλινικών συμπτωμάτων όσο και για τη θετική επίδραση τροποποίησης της νόσου. Υπάρχουν και φυσιολογικοί και φαρμακολογικοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν αυτούς τους ρόλους. Ο βασικός μηχανισμός δράσης για την κάνναβη είναι το ενδοκαναβινοειδές σύστημα. Η κατανόησή μας για τους υποδοχείς και τους συνδέτες που συνθέτουν το ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες . Τώρα εντοπίζονται 2 κύριοι υποτύποι υποδοχέων κανναβινοειδών . Ο υποδοχέας κανναβινοειδούς τύπου 1 (CB1) εκφράζεται κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), ενώ ο υποδοχέας τύπου 2 (CB2) εντοπίζεται κυρίως στο περιφερικό νευρικό σύστημα (PNS), στο ανοσοποιητικό σύστημα, στο καρδιαγγειακό και στο γαστρεντερικό σύστημα, μεταξύ άλλων .

Κλινικές χρήσεις κάνναβης σε ασθενείς με ALS

Τα κανναβινοειδή που βρίσκονται στην κάνναβη έχουν πολλούς φαρμακολογικούς μηχανισμούς δράσης που μπορούν άμεσα να βοηθήσουν στη διαχείριση των κλινικών συμπτωμάτων στην ALS. Για παράδειγμα, τα κανναβινοειδή έχουν αποδειχθεί ότι παράγουν αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας την παραγωγή και τη δράση του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF) και άλλων κυτοκινών οξείας φάσης . Επιπλέον, η κάνναβη μπορεί να μειώσει την αίσθηση του πόνου, μέσω δράσης σε περιφερικά, σπονδυλικά και υπερσπονδυλικά επίπεδα. Τα κανναβινοειδή παράγουν αναλγησία μέσω της τροποποίησης της νευρωνικής δραστηριότητας του νευραλδικού νευρικού μυός με τρόπο παρόμοιο, αλλά φαρμακολογικά διαφορετικό από εκείνο της μορφίνης. Τα κανναβινοειδή είναι αναλγητικά με κεντρικό και περιφερικό τρόπο με διαφορετικό μηχανισμό δράσης από τα οπιοειδή, αν και η αναλγησία που παράγεται από τα κανναβινοειδή και τα οπιοειδή μπορεί να περιλαμβάνει παρόμοιες οδούς στο επίπεδο του εγκεφάλου.

Υπάρχουν τώρα πολλές, καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν κάνναβη για τη θεραπεία του πόνου, παρουσιάζοντας επαρκή στοιχεία αναλγητικής αποτελεσματικότητας. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διπλά τυφλών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που συνέκριναν οποιοδήποτε παρασκεύασμα κάνναβης με εικονικό φάρμακο μεταξύ ατόμων με χρόνιο πόνο, έδειξε συνολικά δεκαοκτώ ολοκληρωμένες δοκιμές. Οι μελέτες δείχνουν ότι η κάνναβη είναι μέτρια αποτελεσματική για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου

Στη ρύθμιση του ALS, η χρήση κάνναβης θα πρέπει να τιτλοδοτείται με δόση στο σημείο άνεσης. Εάν χρειάζονται επιπλέον φάρμακα για τα οπιούχα για να επιτευχθεί αποτελεσματικός έλεγχος του πόνου, τότε η αντιεμετική δράση της κάνναβης μπορεί να βοηθήσει με τη ναυτία που συνδέεται μερικές φορές με τη χρήση οπιοειδών. Η χρήση κάνναβης μπορεί να μειώσει την ανάγκη για φάρμακα με οπιούχα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια ταυτόχρονα, καθώς το σύστημα υποδοχέα οπιοειδών είναι διαφορετικό από το σύστημα κανναβινοειδών. Επιπλέον,

η χρήση κάνναβης δεν προκαλεί αναπνευστική καταστολή ή μειωμένη κινητικότητα του εντέρου, τα οποία είναι ιδιαίτερα χρήσιμα σε αυτή τη ρύθμιση.

Εκτός από τον πόνο, η σπαστικότητα αποτελεί επίσης σημαντικό πρόβλημα για τους ασθενείς με ALS. Η κάνναβη έχει ανασταλτικό αποτέλεσμα μέσω αύξησης των οδών γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτό προκαλεί αναστολή κινητικού νευρώνα σε επίπεδα σπονδυλικής στήλης σε ποντικούς. Πολλές παρελθούσες μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με κανναβινοειδή παρέχει τουλάχιστον μια υποκειμενική μείωση της σπαστικότητας, αν και σχεδόν όλες οι μελέτες έχουν γίνει σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). Εκτός από τον πόνο και τη σπαστικότητα, υπάρχουν και άλλες φαρμακολογικές επιδράσεις της κάνναβης που μπορεί να είναι χρήσιμες για τους ασθενείς με ALS.

Οι ασθενείς με ALS και βολβικά συμπτώματα επίσης συνήθως δυσκολεύονται να ελέγξουν και να καταπιούν το σάλιο που υπάρχει κανονικά στην στοματική κοιλότητα. Η κάνναβη είναι μια ισχυρή αντι-σιαλική ένωση που ξηραίνει γρήγορα την στοματική κοιλότητα και τους ανώτερους αεραγωγούς, μειώνοντας πιθανώς τον κίνδυνο πνευμονίας εισπνοής και αυξάνοντας την άνεση του ασθενούς. Η κάνναβη αυξάνει επίσης την όρεξη και μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της «καχεξίας ALS», ενός φαινομένου που αντιμετωπίζουν ορισμένοι ασθενείς όπου η απώλεια βάρους συμβαίνει περισσότερο από εκείνη που προκαλείται από μυϊκή ατροφία και μειωμένη θερμιδική πρόσληψη.

Εκτός από τη βελτίωση της όρεξης, η κάνναβη μπορεί επίσης να βοηθήσει με την κατάσταση διάθεσης και τον ύπνο. Οι ασθενείς με ALS προηγουμένως ανέφεραν ότι η κάνναβη είναι τουλάχιστον μέτρια αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων του πόνου, της σπαστικότητας, της σάλιο, της απώλειας όρεξης και της κατάθλιψης.

Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας δημοσίευσε πρόσφατα μερικές εξαιρετικές συστηματικές ανασκοπήσεις βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση κάνναβης σε νευρολογικές διαταραχές καθώς και ειδικά σε μια άλλη νευροεκφυλιστική διαταραχή, σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, τα από του στόματος εκχυλίσματα κάνναβης είναι αποτελεσματικά για τη θεραπεία της σπαστικότητας "επώδυνων σπασμών" καθώς και κεντρικού πόνου. Αυτό συμπεριελάμβανε τον πόνο που σχετίζεται με τη σπαστικότητα. Ο κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ψυχοπαθολογικών επιπτώσεων υπολογίστηκε περίπου στο 1%.

Η κάνναβη μπορεί επίσης να προσλαμβάνεται από το στόμα, αλλά αυτή η οδός χορήγησης έχει σημαντικά διαφορετική φαρμακοκινητική σε σύγκριση με την εισπνοή. Η έναρξη της δράσης καθυστερεί και η τιτλοδότηση της δόσολογίας είναι πιο δύσκολη. Τα μέγιστα επίπεδα κανναβινοειδών στο αίμα επιτυγχάνονται μόνο μέχρι και 6 ώρες μετά την κατάποση, με πολύ μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, για 20-30 ώρες. Αυτό θα ισχύει επίσης για κάθε από το στόμα λήψη κανναβινοειδούς, συμπεριλαμβανομένης της dronabinol (Marinol).

Η ουσία dronabinol διατίθεται ως ελεγχόμενη ουσία Schedule III (CIII) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Υπηρεσίας για την επιβολή της νομοθεσίας για τα ναρκωτικά (DEA). Η DEA εξακολουθεί να θεωρεί τη βοτανική κάνναβη ως ελεγχόμενη ουσία Schedule I (CI), επικίνδυνη και χωρίς ιατρική χρήση. Ωστόσο, θεωρήστε ότι η φυσική κάνναβη περιέχει, στην καλύτερη περίπτωση, 20% THC. Όπως σημειώθηκε προηγουμένως, υπάρχουν ωφέλιμες φυσιολογικές επιδράσεις όταν υπάρχουν οι άλλες μορφές κανναβινοειδών, όπως συμβαίνει με το φυσικό φυτικό υλικό κάνναβης. Οι περισσότεροι ασθενείς με ALS θα βρεθούν πιθανό να βρουν

dronabinol πάρα πολύ καταπραϋντικό και να συνδέονται με πάρα πολλά ψυχοδραστικά αποτελέσματα και δεν είναι ένα κατάλληλο υποκατάστατο της φυσικής κάνναβης. Τέλος, τα κανναβινοειδή μπορούν επίσης να παρασκευαστούν σε ένα παρασκεύασμα και να απορριφθούν μέσω του δέρματος, αν και αυτό είναι ο λιγότερο αποτελεσματικός τρόπος χορήγησης.²²

5.5 ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ALS

Μια κοινή αντίληψη σχετικά με τους ασθενείς με νευρομυϊκή νόσο είναι ότι επειδή οι μύες δεν θα δυναμώσουν, δεν θα βοηθήσουν στην άσκηση και οι συστάσεις. Σχετικά με την άσκηση για όσους έχουν νευρομυϊκή νόσο έχουν εδώ και καιρό αμφιλεγόμενες. Μερικοί ειδικοί πιστεύουν ότι είναι αδύνατο να το παρακάνουν, ενώ άλλοι πιστεύουν ότι η άσκηση στην εξάντληση μπορεί να "κάψει" τους εναπομείναντες κινητικούς νευρώνες πριν από την ώρα τους. Μερικοί εμπειρογνώμονες στη φυσικοθεραπεία έθεσαν ερωτήματα σχετικά με το κατά πόσον είναι σοφό να θέσουμε υπερβολική ζήτηση σε έναν σταδιακά μειούμενο αριθμό κινητικών νευρώνων, οι οποίοι πρέπει να κάνουν το έργο που κανονικά θα γινόταν από πολλά περισσότερα τέτοια κύτταρα.

Τα τελευταία χρόνια, μερικές μικρές ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρια άσκηση, τόσο αερόβια όσο και η ελαφριά ενίσχυση, μπορεί να είναι επωφελής. Απαιτείται περισσότερη έρευνα (και σχεδιάζεται επί του παρόντος) για να καθοριστεί "πόση" άσκηση είναι αρκετή και πόσο είναι "πάρα πολύ". Με βάση αυτό που γνωρίζουμε σήμερα, φαίνεται λογικό να ασκείται με διακριτικότητα και να σταματάει πριν φθάσει στο σημείο εξάντλησης. Οι ερευνητές διερευνούν επίσης το είδος άσκησης που είναι ασφαλέστερο και πιο ανεκτό σε ασθενείς με ALS.

Το νοσοκομείο της Massachusetts θεωρεί ότι η κατάλληλη άσκηση είναι πολύ ευεργετική για τους ασθενείς με νευρομυϊκή νόσο, για τους εξής λόγους:

- Για να αποτρέψει την ακαμψία των αρθρώσεων και να διατηρεί την κινητικότητα των αρθρώσεων επιτρέποντας την ευκολότερη απόδοση με τα καθήκοντα αυτοεξυπηρέτησης.
- Να διατηρεί τον μυϊκό ιστό που δεν επηρεάζεται από την νευρομυϊκή νόσο, υγιής και ισχυρός. Ο υγιής μυϊκός ιστός μπορεί να υποστηρίξει καλύτερα τους ασθενείς μυς.
- Να διατηρεί όσο το δυνατόν περισσότερο την καρδιοπνευμονική καταλληλότητα.
- Να καθυστερήσει ενδεχομένως η μυϊκή ατροφία (μείωση του μεγέθους των μυών) λόγω ασθένειας.

Ευεργετικά είδη άσκησης (εντός ατομικής ανοχής δραστηριότητας):

- Ενεργό Κίνηση
- Χαμηλή επιρροή, όπως στάσιμο ποδήλατο, ασκήσεις πισίνας, περπάτημα, κίνηση
- Αντοχή στο φως αν χρησιμοποιούνται βάρη
- Υποβοηθούμενη Κίνηση (κίνηση στην οποία βοηθά ένα άλλο άτομο)

Συμβουλεύει τα άτομα με Νευρομυϊκή Νόσος:

- Να κάνουν σύντομες περιόδους ανάπαυσης καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας και διαστημικές δραστηριότητες για αρκετές ώρες
- Να εξοικονομούν ενέργεια για τις απαραίτητες καθημερινές δραστηριότητες.
- Να μην κάνουν άσκηση σε σημείο σοβαρής κόπωσης.
- Να μην «αισθάνονται το έγκαυμα» ή πιέζουν τον εαυτό σας μέχρι να είστε ένοχοι μετά την άσκηση ή την επόμενη μέρα.²³

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1^ο ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Ασθενής 45 χρονών εισήλθε στο νοσοκομείο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών έπειτα από ξαφνική αδυναμία να περπατήσει. Παράλληλα εξέφρασε αναπνευστική δυσφορία. Ο ασθενής ανέφερε ότι εμφανίζει ακούσιες μυϊκές συσπάσεις και αδυναμία επιτέλεσης απλών ενεργειών περίπου 15 ημέρες πριν από την σημερινή κατάσταση οι οποίες συνέχισαν και μετά το επεισόδιο. Κατά την διάρκεια της εισαγωγής του έγιναν εξετάσεις και έγινε λήψη ιστορικού στο οποίο ανέφερε ότι ήταν παλαίμαχος ποδοσφαιριστής. Ο ασθενής διαγνώστηκε με την νόσο του κινητικού νευρώνα.

| Αξιολόγηση ατόμου | Αντικειμενικός σκοπός | Προγραμματισμός Νοσηλευτικής φροντίδας | Εφαρμογή Νοσηλευτικής φροντίδας | Εκτίμηση αποτελεσμάτων |
|-------------------------|--|---|--|---|
| Αδυναμία Βάδισης | Καθυστέρηση εμφάνισης πλήρης ακινησίας. Προσπάθεια για βελτίωση της κατάστασης του. | Συνεννόηση με φυσικοθεραπευτή για την έναρξη φυσικοθεραπείας. Ψυχολογική υποστήριξη και συζήτηση με τον ασθενή. Συνεννόηση με τον νευρολόγο για διενέργεια ηλεκτρομυογραφήματος. Χορήγηση φαρμάκων για την βελτίωση της κυκλοφορίας του αίματος σύμφωνα με ιατρικές οδηγίες. | Έναρξη των συνεδριών με τον φυσικοθεραπευτή. Δημιουργία εβδομαδιαίου προγράμματος ασκήσεων. Προσπάθεια για επανάληψη ασκήσεων χωρίς την παρουσία του. Συνάντηση με τον ασθενή και ενθάρρυνση του για να μοιραστεί τους προβληματισμούς του. | Ενδυνάμωση των κάτω ακρών. Ο ασθενής εκφράζει τα προβλήματα του και παρουσιάζει θέληση για να αντιμετωπίσει την κατάσταση του. |

| | | | | |
|--|---|--|---|---|
| | | | <p>Πραγματοποίηση ηλεκτρομυογράφου από νευρολόγο.</p> <p>Χορήγηση φαρμάκων βελτίωσης κυκλοφοριακού σύμφωνα με ιατρικές οδηγίες.</p> | |
| <p>Διαταραχές στο αναπνευστικό σύστημα.</p> | <p>Βελτίωση του αναπνευστικού συστήματος.</p> <p>Πρόληψη της υποξαιμίας.</p> <p>Καθυστέρηση της πλήρης αναπνευστικής ανεπάρκειας.</p> | <p>Έναρξη οξυγονοθεραπείας κατόπιν ιατρικής οδηγίας.</p> <p>Προγραμματισμός συνεδριών με φυσικοθεραπευτή.</p> <p>Παρακολούθηση της αναπνευστικής του κατάστασης.</p> | <p>Έναρξη οξυγονοθεραπείας κυρίως κατά την διάρκεια της ύπνου.</p> <p>Χορήγηση οξυγόνου στα 2 lt κατά την διάρκεια της ημέρας για τουλάχιστον 8 ώρες, με ρινική κάνουλα σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες.</p> <p>Δημιουργία προγράμματος για τις</p> | <p>Σταθεροποίηση της αναπνευστικής του λειτουργίας.</p> <p>Ο ασθενής αναφέρει ότι αναπνέει πολύ καλύτερα σχετικά με πριν.</p> <p>Βελτίωση των τιμών των αερίων αίματος και της οξυμετρίας</p> |

| | | | | |
|--|---|--|--|---|
| | | | <p>συνεδρίες με τον φυσικοθεραπευτή.</p> <p>Λήψη αερίων αρτηριακού αίματος, και ζώρη οξύμετρία .</p> <p>Χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων (Aerolin, Berivent) κατόπιν ιατρικής οδηγίας.</p> <p>Ενημέρωση από τον φυσικοθεραπευτή για την κατάσταση του ασθενή και τις ανάγκες του που θα πρέπει να καλυφθούν.</p> | |
| Ακούσιες συσπάσεις μυών-κράμπες | <p>Αντιμετώπιση συσπάσεων.</p> <p>Μείωση των κραμπών.</p> | <p>Προγραμματισμός εξέτασης από τον νευρολόγο.</p> <p>Αύξηση του</p> | <p>Επανεξέταση από νευρολόγο.</p> <p>Αντιμετώπιση</p> | <p>Σταθεροποίηση - Μείωση των μυϊκών συσπάσεων.</p> |

| | | | | |
|--|--|---|---|---|
| | | <p>προσλαμβανομένου καλίου και ασβεστίου από τις τροφές για την αντιμετώπιση κραμπών με ιατρική εντολή.</p> | <p>κραμπών με διατάσεις, πρόσληψη άφθονης ποσότητας υγρών.</p> <p>Αύξηση καλίου μέσω των τροφών.</p> <p>Χορήγηση καλίου IV κατόπιν ιατρικής οδηγίας .</p> <p>Χορήγηση διατροφής πλούσιας σε λεύκωμα κατόπιν ιατρικής οδηγίας.</p> <p>Ενημέρωση του ασθενή για την αιτία των μυϊκών συσπάσεων δεσμιδώσεων.</p> | <p>Ο ασθενής σταμάτησε να παραπονιέται για την εμφάνιση κραμπών.</p> |
| <p>Άγχος – φόβος για την έκβαση της πάθησης</p> | <p>Να ανακουφιστεί ο ασθενής από το άγχος ή να περιοριστεί όσο</p> | <p>Επικοινωνία – συζήτηση με τον ασθενή ώστε να κατανοήσει τη δυσκολία του προβλήματός του και την έκβαση της πάθησής</p> | <p>Έγινε επικοινωνία με λεπτομερή ενημέρωση του ασθενούς</p> | <p>Η ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς είχε θετικά αποτελέσματα.</p> |

| | | | | |
|--|---------------------------|--|--|--|
| | <p>αυτό είναι εφικτό.</p> | <p>του ώστε να επανέλθει ηρεμία.</p> <p>Να δοθούν απαντήσεις σε ερωτήσεις και απορίες του ασθενούς.</p> <p>Να έρθει σε επαφή με ασθενείς που έχουν την ίδια εμπειρία με τον ίδιον.</p> <p>Παροχή ψυχολογικής υποστήριξης.</p> <p>Αναζήτηση βοήθειας από ειδικούς (ψυχολόγο – ψυχίατρο) εάν αυτό κριθεί απαραίτητο.</p> <p>Χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.</p> <p>Συζήτηση με τους οικείους του προς υποστήριξη των ίδιων αλλά και του ασθενούς.</p> | <p>για την κατάσταση του και εδόθει ψυχολογική υποστήριξη τονίζοντάς του, ότι το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό θα κάνει ότι είναι δυνατόν ώστε να επανέλθει στην καθημερινότητα του και να ανακτήσει τις σωματικές και ψυχικές δυνάμεις του και να ξεπεράσει την κατάσταση του.</p> <p>Χορηγήθηκε τα b Lextanil 3mg r 1x1 σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.</p> <p>Δε χρειάστηκε βοήθεια από ψυχολόγο – ψυχίατρο, διότι αφενός βοήθησε η ψυχολογική υποστήριξη από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό αφετέρου η συνομιλία του ασθενούς που</p> | <p>Επίσης, στη χαλάρωση – ηρεμία του ασθενούς συνέβαλε και η χορήγηση Lexotanil.</p> |
|--|---------------------------|--|--|--|

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | | | <p>είχε με άλλον ασθενή με το ίδιο πρόβλημα.</p> <p>Έγινε συζήτηση με τους οικείους του ασθενούς, με αποτέλεσμα να βοηθήσουν τον ασθενή τους.</p> | |
|--|--|--|---|--|

2⁰ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Ασθενής 49 ετών εισήλθε στο νοσοκομείο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών με συμπτώματα ξαφνικής παράλυσης των άνω και κάτω άκρων και διαγνώστηκε με την νόσο του κινητικού νευρώνα. Παράλληλα εμφάνισε διαταραχές στην ομιλία. Στο ιστορικό του ανέφερε ότι τελευταίο εξάμηνο εμφάνισε μυϊκούς σπασμούς στα άκρα. Έπειτα από την διάγνωση του παρουσιάστηκε ψυχολογική κατάπτωση.

| Αξιολόγηση ατόμου | Αντικειμενικός σκοπός | Προγραμματισμός Νοσηλευτικής φροντίδας | Εφαρμογή Νοσηλευτικής φροντίδας | Εκτίμηση αποτελεσμάτων |
|------------------------------------|--|--|---|---|
| Παράλυση άνω και κάτω άκρων | <p>Προσπάθεια επανένταξης των ακρών με φυσικοθεραπείες.</p> <p>Πρόληψη κατακλίσεων.</p> <p>Πρόληψη δημιουργία θρόμβων στα κάτω άκρα.</p> | <p>Έναρξη συνόδριων με φυσικοθεραπευτές.</p> <p>Συχνή αλλαγή θέσης στο κρεβάτι.</p> <p>Υγιεινή σώματος.</p> <p>Τοποθέτηση αέροστρώματος για την πρόληψη κατακλίσεων.</p> <p>Τακτικός έλεγχος περιοχής.</p> | <p>Έναρξη συνεδριάσεων με τον φυσικοθεραπευτή</p> <p>Αλλαγή θέση ανά δίωρο.</p> <p>Καθημερινό λουτρό στην κλίνη.</p> <p>Στρώσιμο κρεβατιού χωρίς πτυχές.</p> <p>Τοποθέτηση στρώματος για τις κατακλίσεις.</p> <p>Χορήγηση αντιαιμοπεταλιακό σκευάσματος Salospir 100 mgr X 1 p.os κατόπιν ιατρικής οδηγίας.</p> <p>Καθημερινός έλεγχος περιοχής για υγρασία και ερεθισμό.</p> | <p>Προσπάθεια για ανάκτηση λειτουργίας των ακρών.</p> <p>Απουσία κατακλίσεων.</p> |

| | | | | |
|---|---|---|--|---|
| | | | | |
| Δυσκοιλιότητα λόγω της μειωμένης κινητικότητας | <p>Να ανακουφιστεί ο ασθενής από τη δυσκοιλιότητα.</p> <p>Να αποκατασταθεί η φυσιολογική λειτουργία του εντερικού σωλήνα.</p> <p>Πρόληψη επιπλοκών.</p> | <p>Χορήγηση υδρικής διαίτας (τροφές πλούσιες σε κυτταρίνη)</p> <p>Χορήγηση υγρών.</p> <p>Χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.</p> <p>Δραστηριοποίηση – κινητικότητα του ασθενούς στο βαθμό που είναι εφικτό.</p> <p>Εφαρμογή υποκλυσμού εάν χρειαστεί και εκτίμηση αποτελέσματος.</p> | <p>Στον ασθενή δόθηκε η εξής κυτταρινούχος ελαφριά – υδρική διαίτα.</p> <p>Το πρωί γάλα με φρυγανιές.</p> <p>Το μεσημέρι ψάρι με χόρτα και πορτοκάλι</p> <p>Το βράδυ βραστό κοτόπουλο σε σούπα με λαχανικά.</p> <p>Ο ασθενής κατανάλωσε άφθονα υγρά.</p> <p>Τέθηκε υπόθετο Dulcolax sups 10mgr 1x1 σύμφωνα με την ιατρική οδηγία</p> <p>Ο ασθενής κινητοποιήθηκε και περπάτησε εντός του νοσοκομείου.</p> <p>Δε χρειάστηκε να γίνει υποκλυσμός</p> | <p>Ο ασθενής ανακουφίστηκε από τη δυσκοιλιότητα αφού αποκαταστάθηκε η λειτουργία του εντέρου.</p> <p>Η κυτταρίνη και άλλοι πολυσακχαρίτες που δεν πέπτονται προσθέτουν όγκο στα κόπρανα λόγω της ικανότητάς του να κάνουν δεσμούς με το νερό και βοηθούν ιδιαίτερα στη δίοδο των προϊόντων που πέπτονται και των προϊόντων που αποβάλλονται μέσω των εντέρων. Με αυτό τον τρόπο βοηθούν στην πρόληψη και τη θεραπεία της δυσκοιλιότητας</p> |
| Δυσκολία στην άρθρωση και | Να επανέρθει η ομιλία του | Συνεννόηση νοσηλεύτη με | Έγινε έναρξη προγράμματος | Μετά την έναρξη της |

| | | | | |
|------------------------------------|---|---|--|---|
| <p>στην ομιλία</p> | <p>ασθενή όσο το δυνατόν περισσότερο στα φυσιολογικά επίπεδα.</p> | <p>λογοθεραπευτή για την έναρξη της θεραπείας.</p> <p>Ενθάρρυνση του ασθενή να προσπαθεί να ολοκληρώσει τις εκφράσεις του.</p> <p>Συχνή επικοινωνία νοσηλευτή και ασθενή.</p> <p>Διδασκαλία συγγενών ασθενή για συνεχή επικοινωνία με τον ασθενή και ψυχολογική υποστήριξη του.</p> | <p>λογοθεραπείας.</p> <p>Ενθαρρύνθηκε ο ασθενής να προσπαθεί να επικοινωνεί περισσότερο.</p> | <p>λογοθεραπείας ο ασθενής εμφανίσει βελτίωση.</p> |
| <p>Ψυχολογική κατάπτωση</p> | <p>Βελτίωση της ψυχολογίας.</p> | <p>Συζήτηση με τον ασθενή.</p> <p>Παρότρυνση για την έκφραση των φόβων και των συναισθημάτων του.</p> <p>Παρότρυνση και διδασκαλία των οικιών του για στήριξη του ασθενή.</p> <p>Προγραμματισμός συνάντησης του</p> | <p>Καθημερινή συζήτηση - ο ασθενής νιώθει άνετα για να εκφράσει τα συναισθήματα του.</p> <p>Οι οικείοι του συμβάλουν να βελτίωση της ψυχολογίας του και είναι πρόθυμοι να δεχτούν συμβουλές από τους ειδικούς.</p> <p>Εβδομαδιαία συνάντηση με</p> | <p>Η ψυχολογία του ασθενή έχει βελτιωθεί και υπάρχει θέληση να αντιμετωπίσει τα προβλήματα του.</p> <p>Δηλώνει την χαρά να συζητήσει με άλλους ασθενείς και τους συγγενείς του.</p> |

| | | | | |
|--|--|------------------------|-----------|--|
| | | ασθενή με ψυχολόγο. | ψυχολόγο. | |
|--|--|------------------------|-----------|--|

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με την νόσο του κινητικού νευρώνα αν και δεν μπορούν θεραπευτούν μπορούν όμως να ακολουθήσουν συντηρητική αγωγή καθυστερώντας την επιδείνωσή της. Η αγωγή αυτή περιλαμβάνει την συμμετοχή διάφορων ειδικοτήτων με σκοπό την καλύτερευση ποιότητας ζωής του ασθενή. Σημαντικό σύμμαχος είναι η καλή ψυχολογία του ασθενή.

Ο ρόλος του νοσηλευτή είναι άμεσος και σημαντικός καθώς είναι σε θέση να παρατηρεί και να αξιολογεί τον ασθενή ολιστικά και να προλαμβάνοντας έτσι την επιδείνωση της αρρώστιας. Είναι σε θέση να προσφέρει στον ασθενή όχι μόνο περισσότερη αλλά και ποιοτικότερη διάρκεια ζωής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abhirami K. Iyer, Kathryn J. Jones , Virginia M. Sanders and Chandler L. Walker , The IL-23/IL-17 Axis Drives Inflammation in Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Volume 19 Issue 2.
2. <http://www.doctortipster.com/20425-new-study-discusses-the-origin-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-als.html> (Διαθέσιμο στις May 1, 2014).
3. Χρηστίδη, Φωτεινή Αναστάσιος, Δομική και Λειτουργική μελέτη της κινητική και μη κινητικής προσβολής στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση: Νευροαπεικονιστικές, Νευροφυσιολογικές και Νευροψυχολογικές συσχετίσεις , Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο αθηνών Ιατρική Σχολή Αιγινήτικο Νοσοκομείο, Αθήνα 2016.
4. Μερκούρη –Παπαδήμα Ελένη, Διερεύνηση της γενετικής προδιάθεσης της Πλάγιας Αμυοτροφικής Σκλήρυνσης στον Ελληνικό πληθυσμό, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα Σεπτέμβριος 2014.
5. <http://blog.credevo.com/2017/11/20/amyotrophic-lateral-sclerosis-potentially-high-clinical-trial-recruitment-with-investigators-in-canada/>
6. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6307a1.htm>
7. Priscilla Le Mone, Karen Burke, Gerene Bauldoff Παθολογική – χειρουργική Νοσηλευτική “κριτική σκέψη κατά τη φροντίδα ασθενούς” 2004, τόμος Β 1679-1688.
8. Susan C. dewit Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική Έννοιες και πρακτική, 2009, 707-747.
9. Ε. Δ. Κατρίτση, Δ. Κελέκη – Ανατομία φυσιολογία Αθήνα 1985, 125-144
10. Christian Nordqvist, medicalnewstoday.com, Last updated Wed 10 January 2018 <https://www.medicalnewstoday.com/articles/164342.php>
11. Caroline Ingre,1 Per M Roos,2 Fredrik Piehl,1 Freya Kamel,3 and Fang Fang, Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis, Clin Epidemiol. 2015; 7: 181–193. Published online 2015 Feb 12. doi: 10.2147/CLEP.S37505
12. <https://imnda.ie/about-mnd/different-types-of-mnd/>
13. Νίκος Καρανδρέας, Νόσοι του κινητικού Νευρώνα.
14. <https://www.orpha.net/data/patho/GR/--GRgrAbs106.pdf>
15. Θεόδωρος Σ. Κωνσταντίνος Μετωπιαία λειτουργία στην Πάγια Μυατροφική Σκλήρυνση, Αθήνα 2003 19-56
16. Μερκούρη Παπαδήμα Ελένη Διερεύνηση της γενετικής προδιάθεσης της Πλάγιας Αμυοτροφικής σκλήρυνσης στον Ελληνικό πληθυσμό, Σεπτέμβριος 2004, Πάτρα 11-25
17. Χρηστίδη Α. Φωτεινή Δομική και λειτουργική μελέτη της κινητικής και μη κινητικής προσβολής στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση: Νευροαπεικονιστικές, νευροφυσιολογικές και νευροψυχολογικές συσχετίσεις, Αθήνα 2016 42-46
18. Wijese Kera, L. C. and P. N. Leigh, Orphanet J Rare Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2009 1750-1172-4-3
19. Σταμπούλης Ε., Καρανδρέας Ν., Ταμπέλης Θ. και συν Παθήσεις του περιφερικού νευρικού συστήματος, Νευρολογία, 2016
20. Wohlfart G. Collateral regeneration from residual motor nerve fibers in Amyotrophic Lateral sclerosis, Neurology, 1957
21. Antonio Musarò, Understanding ALS: new therapeutic approaches, First published: 06 December 2012, <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/febs.12087>

22. Richard S. Bedlack, MD, PhD, Nanette Joyce, DO, Gregory T. Carter, MD, MS, Sabrina Pagononi, MD, PhD, and Chafic Karam, MD, Complementary and Alternative Therapies in ALS, Published online 2015 Sep 8
23. <https://www.massgeneral.org/als/patienteducation/physicaltherapy.aspx>
24. Γιάννου Ευαγγελία , Δραγώγια Αντιγόνη, Ανάλυση και σύγκριση των ποιοτικών αρθρωτικών χαρακτηριστικών σε ηλικιωμένους άνω των 75 ετών με τη χρήση του FDA-2, Ιωάννινα 2015