

ההפרעה הקוגניטיבית הקלה (MCI - Mild Cognitive Impairment)

מאפיינים, גורמי סיכון ומניעה

אילן הלפרין¹, עמוס קורצ'ין²

1. המרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, מחלקה נוירולוגית, מרפאת זיכרון.
2. הקתדרה לנוירולוגיה, אוניברסיטת תל אביב

פורסם ב- "הרפואה" - כרך 145, חוב' ג', מרץ 2006

מילות מפתח:

הפרעה קוגניטיבית קלה, שיטיון, מחלת אלצהיימר, המוח המזדקן, זיכרון.

תקציר

הפרעה קוגניטיבית קלה (MCI - Mild Cognitive Impairment) הינו מונח המתאר את מצבו הקוגניטיבי של הפרט בטווח שבין הזדקנות נורמאלית לבין שיטיון. בשל היותו של המונח חדש קיימות מחלוקות לגבי הגדרתו, שכיחותו ומאפייניו. על אף אי הבהירות ביחס למהלך ההפרעה והגדרתה מזוהה ההפרעה הקוגניטיבית הקלה עם סיכון מוגבר להתפתחות שיטיון. משום כך מהווה הפרעה זו יעד להתערבות טיפולית מונעת או מעכבת הידרדרות למצב של שיטיון. למרות המחלוקות באבחון ההפרעה ובהגדרתה המדויקת הושגה התקדמות מחקרית בזיהוי השינויים המוחיים, גורמי הסיכון הגנטיים וגורמי המניעה אצל הסובלים מהפרעה זאת.

הקדמה

תהליך ההזדקנות הנורמאלי מלווה בשינויים מוחיים הבאים לידי ביטוי ביכולות קוגניטיביות בתחומים שונים כגון יכולת הסקה אינדוקטיבית, התמצאות מרחבית, מהירות תפישה, יכולת חישוב, כושר ביטוי וזיכרון. חלק מיכולות קוגניטיביות אלה, כגון מהירות תפישה ויכולת חישובית, מראות ירידה עקבית החל מגיל 25. יכולות אחרות מדגימות אופטימום בגיל גבוה יותר: כושר ביטוי או התמצאות מרחבית מגיעים לשיאם בטווח הגילאים שבין 45 - 65 שנה והירידה מתחילה רק לאחר מכן [1]. מחקרי הדמיה הדגימו ירידה עקבית בנפח החומר הלבן של אונות המצח והרקה החל מגיל 15 בה בשעה שנפח החומר האפור עולה עד לגיל ממוצע של 45 והירידה מתחילה רק לאחר גיל זה [1]. אחת השאלות המרכזיות בתחום זה הינה קביעת הגבול שמעבר לו השינויים יוגדרו כאבנורמאליים או כשיטיון. הבעייתיות בקביעת גבולות הנורמה נובעת בין היתר מן השונות הרבה ביכולות הקוגניטיביות עם תהליך ההזדקנות. באדם מסוים תופיע ירידה ביכולת נתונה לעומת שימור מרשים של יכולת אחרת, בעוד בפרט אחר יכולה להתקבל תמונה הפוכה. קיימים עם זאת מספר מאפיינים המאפשרים אולי הבחנה בין ירידה "נורמאלית" לבין תחילת שיטיון. בתהליך ההזדקנות הנורמאלי מתגלה קושי ברכישה ולימוד של מידע חדש לעומת גילאים צעירים יותר, אולם דברים שנלמדו אינם נשכחים במהירות רבה יותר. בניגוד לכך, בחולים הסובלים ממחלת אלצהיימר (מ"א) מתגלים בצד הירידה בקצב הלימוד הן בעיה של שימור החומר הנלמד ללא תלות במידת ההשקעה בלמידת החומר, והן הרחבה של הקשיים הקוגניטיביים לתחומים נוספים, עד לכדי הפרעה בפעילות היומיומית [1]. מחקרים של השנים האחרונות מנסים להגדיר שלב ביניים בין שינויים קוגניטיביים המלווים הזדקנות נורמאלית לבין מ"א. שלב זה מכונה לאחרונה "הפרעה קוגניטיבית קלה" - Mild Cognitive Impairment (MCI).

שיטיון (Dementia, דמנציה) מוגדר בדרך כלל ככשל בזיכרון המתלווה לכשלים קוגניטיביים נוספים, המהווים התדרדרות ממצב קודם. המחלה המזוהה ביותר עם שיטיון היא מ"א. זוהי מחלה ניוונית

הגורמת תחילה לפגיעה בזיכרון. מ"א מתפתחת באיטיות ולא ניתן לקבוע, אפילו בדיעבד, מתי בדיוק הופיעה. זאת משום שירידה מסוימת בתפקוד הקוגניטיבי מאפיינת את הגיל הקשיש וההבדל בינה לבין ירידה פתולוגית איננו חד. מאידך, כמעט כל חולי מ"א מדווחים על שלב התחלתי (שלעיתים נמשך מספר שנים) אשר בו נפגע רק הזיכרון [2].

ההגדרה הקלינית המקובלת כיום ל- MCI מתייחסת למצב קליני שבו הפרט מתלונן על ירידה קוגניטיבית הנמשכת לפחות חצי שנה, ובה חווה הפרט הפרעות זיכרון העולות על הצפוי מגילו. עם זאת, התפקוד היומיומי נשמר והבדיקות אינן מעלות עדות לפגיעה בתחומי קוגניציה אחרים ולכן הפגיעה אינה נחשבת כשיטיון [3]. MCI אינה מוגדרת ומסווגת ב- DSM-IV או ב- ICD 10. הקושי הקיים בסיווג ההפרעה זאת הינו רב. ראשית, עם העלייה בגיל קיימות תנודות במצב הקוגניטיבי ולכן קיים קושי להעריך במדויק את מצב הנבדק [4]. שנית, האטיולוגיה של MCI אינה אחידה. סיבות רבות עשיות להוביל למצב זה ולא רק התפתחות מ"א [5]. הצורה השכיחה של MCI כוללת כמרכיב עיקרי אובדן זיכרון (AMCI – Amnesic MCI), אם כי אצל נבדקים אחרים הירידה הקוגניטיבית ניכרת בתחומים אחרים ולא בעיקר בזיכרון [6]. ולבסוף, אין תמימות דעים בין החוקרים בנוגע למבחנים אחידים לאבחון MCI ובשל כך קשה להשוות את הנתונים מן המחקרים השונים בנוגע לשכיחות MCI באוכלוסיה וכן כמה מאלו הסובלים מהפרעה זאת יפתחו שיטיון.

הפרעה קוגניטיבית קלה - מצב ביניים בין הזדקנות נורמאלית ושיטיון?

הנטייה המקובלת הינה לראות את מצבי ההזדקנות הנורמאלית, MCI, ושיטיון כמצויים על רצף אחד [3,7]. ואכן, העיסוק המחקרי האינטנסיבי בהפרעה הקוגניטיבית הקלה החל עם הצטברות עדויות לחשיבות אפיון ההפרעה כאמצעי אפשרי לזיהוי מוקדם וטיפול מונע לאוכלוסיה הנמצאת בסיכון גבוה להתפתחות שיטיון מסוג אלצהיימר. עם זאת, לא כל מצב של MCI יתפתח בהכרח לשיטיון. במחקרי אורך דווח כי 19%-50% מהלוקים ב- MCI פיתחו שיטיון במשך שלוש עד ארבע וחצי שנים מעת האבחון, דהיינו בקצב מהיר יותר מאשר אוכלוסיית ביקורת מאותה שכבת גיל [8].

בצד המונח "הפרעה קוגניטיבית קלה" המרמזת על פגיעה אינטלקטואלית, קיים גם המונח Age Associated Memory Impairment - AAMI שהוצג לראשונה על ידי קרוק וחב' בשנת 1986 [9]. מונח זה בא לציין אובדן זיכרון בעשורים המתקדמים של החיים, מעל גיל חמישים. הקריטריון לאבחון AAMI הינו ציון של נבדק במבחני זיכרון הנמוך בסטיית תקן אחת מהמוצע של בוגרים צעירים ביכולות קוגניטיביות של זיכרון [9]. אדם מוגדר כנמצא במצב של AAMI כאשר הוא מדווח על קושי בזכירת

שמות, קושי במציאת המילה המדויקת בשיחה, קושי בזכירת המקום שבו נמצאים חפצים והפרעות בריכוז, וכל אלה ללא נוכחות שיטיון או דיכאון. אחוז המפתחים שיטיון מקרב המאובחנים כ - AAMI נע על פי המחקרים השונים בין 1-24% לשנה. הטווח מצביע על ההטרוגניות של האוכלוסיות שנכללו במחקרים [10].

החוקרים ברנס וחבי [3] הציעו רצף להפרעה הקוגניטיבית, אשר השלב הקל ביותר בו חופף במידה רבה - AAMI, תלונות סובייקטיביות של החולה אך ללא עדות אובייקטיבית לפגיעה קוגניטיבית, הופעה של ההפרעה הקוגניטיבית ברת מדידה (קלה, בינונית וחמורה) והשיטיון מסוג מ"א אשר יוצר מגבלה תפקודית בחיי יום של החולה בגלל הירידה הקוגניטיבית.

לבעייתיות המחקרית הקשורה בשאלות האם MCI מהווה שלב הקודם למ"א ומהו שיעור הסובלים אשר יפתחו לבסוף שיטיון, יש שתי סיבות מרכזיות. הסיבה הראשונה הינה העדר אחידות בהגדרת MCI ולכן גם בקריטריוני ההכללה במבחנים. בחלק מהמחקרים נכללו נבדקים הסובלים מ - AAMI ובמחקרים אחרים נכללו באותה קבוצת ניסוי הן נבדקים הסובלים מדיכאון והן נבדקים הסובלים מירידה קוגניטיבית. זאת מתוך הנחה שדיכאון מנבא ירידה קוגניטיבית בגיל מבוגר.

הסיבה המרכזית השנייה לשונות הגבוהה באחוזי המתדרדרים למ"א בקרב הלוקים ב - MCI, הינה קושי בביצוע אנליזות סטטיסטיות מהימנות למחקרים שבוצעו. לדוגמה, במבחנים נירופסיכולוגיים רבים המנסים לנבא התפתחות שיטיון אצל הסובלים מ - MCI קיימת חפיפה למצב התחלתי של מ"א. כתוצאה מכך מתקבלים מודלים לא מדויקים של ניבוי סטטיסטי. מחקרים אחרים מתבססים על קבוצות ניסוי עם שונות רבה בשנות השכלה ומנת משכל [11].

קושי באבחון ההפרעה הקוגניטיבית הקלה

הגישה הקלינית לקביעת אובדן זיכרון מתבססת על יכולת הנבדק לזכור מספר נתון של מילים, ספרות וכדומה כראייה אובייקטיבית מספקת לפגיעת זיכרון אצל פרט המתלונן על בעיה כזו. מאידך, הגישה הפסיכולוגית מחקרית רואה בהפרעה הקוגניטיבית הקלה מצב אבנורמאלי בו יכולות קוגניטיביות של הפרט נמוכות 1 או אף 1.5 סטיות תקן מן הממוצע של בני גילו, ללא עדות לשיטיון [12].

הן הגישה הקלינית והן הגישה הנירופסיכולוגית נתקלות עדיין בקושי רב באיפיון הטווח המגדיר את ההזדקנות הנורמאלית והגבול בינה לבין תחילת ההפרעה הקוגניטיבית הקלה או אף שיטיון. נמצא שאצל 10%-20 מן הנבדקים בגילאים מבוגרים קיימת שונות כה גבוהה בהישגיהם במבחני הזיכרון השונים עד שאין אפשרות לסווגם בצורה אחידה [13]. מצב מורכב זה מוביל גם לריבוי הגדרות וקריטריונים אבחוניים אשר משתנים תדיר ומקשים על אבחון מדויק ועל הסכמה בין החוקרים.

מספר מחקרי אורך ניסו לנבא בעזרת מבחנים נוירופסיכולוגיים מי מבין החולים הסובלים מ- MCI יפתחו שיטיון ומה הוא המבחן בעל הרגישות הרבה ביותר שיכול לאתר התפתחות שיטיון. החוקרים הונין וחב' [14] טוענים שמבין מערך המבחנים הנוירופסיכולוגיים הכולל גם שיום, חישוב מתמטי, שטף מילולי, התמצאות ומבחנים נוספים האומדים את היכולות הניהוליות, הרגישים ביותר בניבוי התפתחות שיטיון הם מבחני זיכרון מילולי וחזותי. מאידך, מנת משכל, שנות השכלה, מין או דיכאון לא נבאו התפתחות שיטיון. לעומתם טוענים אמיאווה וחב' [15] כי מבדקים נארופסיכולוגיים מסוימים מסוגלים לנבא שיטיון. בניגוד לכך חוקרים אחרים התקשו או שלא הצליחו לנבא הופעת שיטיון אצל נבדקים הסובלים מ- MCI [16], ולא הוכחה התאמה בין ציון MMSE – Mini Mental State Examination נמוך לבין הופעת שיטיון [17].

אוברין וחב' [18] הציעו להשתמש בנורמות מבחנים המתוקנות לגיל ולהשכלת הנבדק, במקום בנורמות כלליות של אוכלוסיות בוגרים בריאים. ניסיונות נוספים לצמצום השונות מתבססים על תת סיווגים. קיימת בהתאם לכך גם הגדרה המרחיבה את המושג MCI למצב קליני שבו לאו דווקא הזיכרון אלא יכולות קוגניטיביות אחרות של הפרט הנמצאות בטווח שבין השינויים האופייניים לגיל מתקדם לבין שיטיון. בהגדרה זו המדדים לכשל ביכולות הקוגניטיביות הינם כשל בתחום קוגניטיבי עיקרי כגון קושי בביצוע מטלות יום יומיות, והיעדר הסברים אחרים לקושי הנצפה [12]. בנוסף לקשיי הסיווג, גם הדיווחים המתקבלים מן החולים מקשים על קבלת אבחנה ברורה באשר למצבו הקוגניטיבי של החולה. במחקר אחד 67% מהנבדקים השיבו בחיוב לשאלה 'יהאם את/ה סובל מהפרעות זיכרון?'. אולם כאשר שונה נוסח השאלה ל- 'יהאם את/ה סובל מהפרעות זיכרון בהשוואה לרוב האנשים בני גילך?', רק 6% מן הנבדקים השיבו בחיוב. נראה לכן שלנוסח השאלה המוצגת בפני הנבדק ישנה חשיבות רבה [12].

בשל מגבלות שיטות האבחון רוכז מאמץ לאיפיון שינויים מוחיים אנטומיים ופיסיולוגיים אצל הסובלים מ- MCI.

מחקרי הדמיה ונוירופתולוגיה בהפרעה קוגניטיבית קלה

במהלך ההזדקנות עובר המוח שינויים הכוללים אטרופיה של החומר הלבן והאפור, ירידה בצפיפות הסינפסות, הפחתה בזרימת הדם ושינויים נוירוכימיים. במוח הבריא השינויים המבניים הברורים ביותר עם העלייה בגיל מתייחסים לכלל נפח המוח. הירידה בנפח המוח מבטאת בעיקר אובדן סינפסות. בתהליך נורמאלי של זיקנה אזורי מוח מסוימים עוברים אטרופיה יותר מאזורים אחרים. האזורים המושפעים ביותר הם האונות הפרהפונטאליות והנאוסטריאטום (caudate nucleus, putamen). לעומת זאת קליפת המוח באונות הטמפוראליות והפריאטליות, ההיפוקמפוס והצרבלום מראים שיעור קטן יותר של

אטרופיה בזיקנה נורמאלית. מאידך, אובדן חומר לבן בגיל מתקדם מתרחש בעיקר באזורים פרהפרונטאליים. תהליך זה הוא ברור פחות מאובדן חומר אפור אך גדול יותר בהיקפו באונות הפרהפרונטאליות מאשר בשאר המוח [19].

מחקרי PET במוח הבריא מצאו כי קיימת הפחתה של זרימת דם למוח, ובנוסף חלוקת הדם בין אזורים קדמיים לאחוריים משתנה גם היא. טרם גיל העמידה זרימת הדם גבוהה יותר באזורי מוח קדמיים, ואילו לאחר גיל העמידה נצפתה תמונה הפוכה. שינויים אלה בזרימת הדם עולים בקנה אחד עם הממצאים לגבי סדר התהליכים הניווניים במוח ומתאימים להנחה שזרימת הדם עוקבת אחרי כמות הרקמה הנותרת [19]. קיים קושי לנבא אלו מן הנבדקים יפתחו שיטיון. שינויים מבניים במוח עשויים להתרחש שנים רבות קודם להופעת השיטיון ולהוות שלב קודם לתחילת המחלה, אולם בשל האופי הדינאמי של היכולות הקוגניטיביות הם עשויים להיות בלתי מורגשים לאדם עצמו [20]. כך למשל מצאו דיקרסון וחב' [21] באמצעות fMRI כי אצל נבדקים הסובלים מהפרעה קוגניטיבית קלה הייתה הפעלה רבה יותר של parahippocampal gyrus בהשוואה לנבדקים בריאים בעת מטלת קידוד. החוקרים משערים כי מדובר במנגנון פיצוי תהליכי ליכולות קוגניטיביות שנפגעו. בניגוד לצפוי לא נראו הבדלים בין מידת ההפעלה לבין חומרת המצב הקליני של הנבדקים.

מחקרי הדמיה מספקים תמונה מפורטת יותר לגבי שינויים מוחיים אצל נבדקים הסובלים משיטיון ובכך מאפשרים הבנה טובה יותר של תהליכים הקודמים להופעתה אצל נבדקים הסובלים מ-MCI. כך נמצא כי שינויים בנפח ההיפוקמפוס יכולים לזהות בשיעור משמעותי אצל נבדקים בודדים התפתחות שיטיון [21]. לפי גומז וחב' [22] עם הופעתם של שינויים אנטומיים בחלק הזנבי של ה- anterior cingulate נבדקים עוברים ממצב של MCI לשיטיון.

על פי היימן וחב' [23] הפגיעה העצבית הראשונית מתרחשת בקליפת המוח האנטורנילית. אזור זה עובר דילול עצבי הנע בין 40%-60% בשלבים המוקדמים של שיטיון. לעומתם צ'רטקוב וחב' [12] מדווחים כי איבוד נפח של קליפת המוח האנטורנילית בהמיספרה הימנית הוא מדויק יותר והצליח לנבא ברמה של 93% מעבר של נבדקים הסובלים מהפרעה קוגניטיבית קלה לשיטיון. גם אזור - superior temporal sulcus נראה כמושפע ממהלך המחלה אך רק מעט לאחר הפגיעה בקורטקס האנטורנילי [23].

בהדמיה תפקודית של המוח (PET) נמצא כי ב-MCI קיימת ירידה במטבוליזם בקורטקס הסינגולטיבי (cingulate cortex), באזורים הטמפורופאריטליים האחוריים ובאונות הפרפרונטליות. פגיעה באזורי מוח אלו מאפיינת את השיטיון של מ"א [24]. הממצאים שהועלו נראים תומכים בנטייה לראות את מצב ה-MCI והשיטיון כנתונים על רצף אחד.

נגעים בחומר הלבן באונות הפרונטו פריאטליות נצפו הן אצל נבדקים בריאים והן אצל אלו הסובלים משיטיון. גורמי הסיכון העיקריים לנגעים בחומר הלבן הם יתר לחץ דם וגיל מתקדם. מן הבחינה הפונקציונאלית היחס בין נגעים בחומר הלבן לבין פגיעה בתהליכים קוגניטיביים עדיין אינו ברור: קיים קשר שלילי בין נפח הנגעים בחומר הלבן לביצועי זיכרון ויכולות שפתיות. אצל נבדקים בריאים בהם נצפו נגעים בחומר הלבן היו ביצועים נמוכים ביכולות של קשב וזיכרון [22]. לעומת זאת מחקרים אחרים לא מצאו קשר בין נגעים בחומר הלבן לבין פגיעה ביכולות קוגניטיביות שונות [25]. דגרוט וחב' [26] טוענים שיתכן כי נדרשת רמת סף מסוימת של נפח ומספר נגעים בחומר הלבן אשר מעבר לה מופיעה פגיעה קוגניטיבית. השערה זאת יכולה להסביר את הקשר הסותר לעיתים של נגעים בחומר הלבן המופיעים ללא פגיעה ביכולות קוגניטיביות והיא יכולה גם להבחין בין MCI לשיטיון.

פרייס וחב' [27] מצאו במוחות נבדקים הסובלים מ-MCI סבכים נוירופיברילרים ורבדים עמילואידיים התואמים לשיטיון מסוג אלצהיימר. אולם במחקר אחר שבוצע על חולים שסבלו מ-MCI (ונפטרו מסיבה שאינה קשורה להפרעה זו) לא נמצאו שינויים כולינגרס קורטיקלים משמעותיים [28]. באמצעות מחקרים אלו מנסים החוקרים להבחין בין הזדקנות נורמאלית לשיטיון. אך גם כאן עולה סוגיית השונות הבין אישית: רבדים וסבכים נוירופיברילרים עשויים להופיע גם אצל נבדקים ללא ירידה קוגניטיבית ומאידך, כמות הרבדים ומספרם אינם נמצאים בהתאמה עם חומרת המצב הקוגניטיבי של חולי מ"א. עולה לכן הצורך במחקרים נוספים שיתרמו נתונים חדשים על הקשר שבין הנוירופתולוגיה של MCI וההתאמה לחומרת המצב הקוגניטיבי של הפרט [12].

הפרעות קשב והפרעה קוגניטיבית קלה

קשב הוא היכולת של המוח להתייחס לגירוי רלוונטי מתוך מספר רב של גירויים השונים בחשיבותם ואשר עשויים לעורר תגובתיות שונה. מן הבחינה הפסיכולוגית הגדרת הקשב מתייחסת ליכולתו של האדם להפנות משאבים וערוצי עיבוד מידע לאירועים רלוונטיים. מן הבחינה הנוירולוגית הגדרת הקשב מתייחסת לשינויים בסלקטיביות, בעוצמה ובמשך התגובה לאירוע נתון. בסוגי הקשב ניתן להבחין בקשב לאורך זמן (sustained attention) וקשב מבוזר (divided attention). קשב לאורך זמן מתייחס ליכולת הנבדק לשמר תשומת לב בעת העיסוק במטלה נתונה או בעת מעקב אחרי גירוי. קשב מבוזר מתייחס ליכולתו של אדם להתייחס למספר מטלות בו זמנית. הפרעות קשב מתגלות בשלבים מוקדמים יחסית של מ"א אך אין עדיין תשובה מוחלטת לשאלה עד כמה מוקדם והאם הם עקביים [29].

ממצאים אלה מעלים את השאלה האם ניתן לאתר הפרעות קשב הקשורות ל-MCI, כאשר מעבר לתלונות הפרט עדיין לא ניתן לאתר באמצעות המבחנים שנוסו עד כה סימני הפרעה קוגניטיבית? שאלה נוספת היא האם הצירוף של מבחני קשב והדמיית מוח - בעיקר הדמיית תפקודית - מגדיל את יכולת

ההבחנה? עם זאת גם תוצאות מחקרים להערכת הקשב בחולי MCI לוקות בחוסר אחידות בשל ההבדלים בהגדרת האוכלוסייה הנבדקת, סוגי מבחני הקשב ומשך המעקב אחרי הקבוצה הנחקרת [30].

גורמי סיכון גנטיים לתהליך הניווני בהפרעה קוגניטיבית קלה

במספר מחקרים נבדק הקשר בין הגנוטיפ של חלבון APOE לבין הסיכון להתדרדרות קוגניטיבית והתפתחות מ"א אולם הממצאים אינם אחידים: במחקרם של פלדמן וחבי [31] נמצא שהגנוטיפ APOE4 מהווה גורם סיכון משמעותי לכשל קוגניטיבי שאינו מלווה בשיטיון. במחקרים אחרים, כולל מחקרים שנעשו בארץ, באוכלוסיית מבוגרים אשר סבלו מכשל קוגניטיבי נמצא קשר בין נוכחות APOE4 לבין סיכוי גדול יותר להתדרדרות בזיכרון בטווח של שלוש שנים מעת גילוי הכשל הקוגניטיבי [32]. מאידך, סמול וחבי [33] מצאו שנוכחות האלל ε4 של הגן המקודד לחלבון APOE הייתה בעלת השפעה מועטה בלבד על קצב ההתדרדרות הקוגניטיבית בגיל המבוגר. נראה לכן ש - APOE אינו גורם מנבא חזק ל - MCI, להתדרדרות מ - MCI למ"א או להתפתחות מ"א בכלל.

טיפול תרופתי בהפרעה קוגניטיבית קלה

הגישה התרופתית בהפרעה הקוגניטיבית הקלה מתרכזת בחיפוש אחר התערבות יעילה ובטוחה שתאט או תעצור את ההתדרדרות מ - MCI למ"א [34]. לאור שיעור ההתדרדרות הגבוה מ - MCI למ"א והעובדה שהלוקים ב - MCI מדגימים מאפיינים נוירופתולוגיים של חולי אלצהיימר (מבלי שיענו על ההגדרה של מחלה זאת) [27], הגישות הטיפוליות הראשונות שנוסו ל - MCI היו תרופות שפותחו למ"א. מאחר והרס מתקדם בנוירונים כולינרגיים הקיים במ"א בא לידי ביטוי בירידה ברמת הטרנסמיטר אצטילכולין, נוסו ב - MCI מספר תרופות המעלות את רמות הטרנסמיטר אצטילכולין ובמיוחד מעכבי אצטילכולין אסטרז כמו דונפזיל (donepezil), ריבסטיגמין (rivastigmine), וגלנטמין (galantamine) [34,35]. למרבית הצער, עד כה נכשלו טיפולים אלה. מחקרים נוספים המתמקדים בהשפעתם של נוגדי חמצון, תרופות נוגדות דלקת, אסטרואגנים, סטטינים, ואנטי-עמילואידיים שכולם בעלי יכולת תיאורטית למנוע או לעכב את ההתדרדרות מ - MCI למ"א נמצאים בעיצומם [12].

העדר מדדים ומבחנים אחידים לאבחון שיפור היכולות הקוגניטיביות במחקרים השונים לא איפשר, עד היום, הסקת מסקנות משמעותיות לגבי יעילות טיפול תרופתי [35] ולכן, אין כיום טיפול תרופתי הניתן ללוקים בהפרעה קוגניטיבית קלה.

אפידמיולוגיה של הפרעה קוגניטיבית קלה

שכיחות ההפרעה MCI בקרב האוכלוסייה מעל גיל 65 נאמדת ב- 17%, ומספר הלוקים נמצא בעליה מתמדת בשל עלייה בתוחלת החיים והעדר טיפול תרופתי מתאים [36]. מבחינה מגדרית הנשים מהוות קבוצת סיכון להפרעות קוגניטיביות יותר מגברים בשל תוחלת חייהן הגבוהה יותר. הסבר אפשרי נוסף קשור לתפקיד הנורופרוטקטיבי של אנדרוגנים. למרות שעם השנים קיימת ירידה איטית יותר באנדרוגנים גם בגברים וגם בנשים, בקרב גברים ירידה זאת איטית יותר [37]. אצל פרטים הסובלים מ- MCI נמצאו גורמי סיכון לפגיעות בכלי דם מוחיים מחד, ומאידך עדויות לנזק מוחי על רקע זה אשר גרמו להפרעות זיכרון אצל הלוקים בהם [38].

לריבוי ההגדרות שהוצעו ל- MCI משמעות לגבי הדיווחים על הפרוגנוזה של הסובלים ממנה ולכן המחקרים השונים מספקים טווח נתונים רחב לגבי אחוזי החלמה, יציבות והחמרה של ההפרעה הקוגניטיבית.

גורמי מניעה של הסיכון להתפתחות הפרעה קוגניטיבית קלה

מקובל כיום להניח כי המאגר השכלי של הפרט (cognitive reserve) מהווה גורם חשוב המשפיע על הסיכון להתפתחות MCI. ההנחה היא שלכל פרט יש סף שונה להופעת סימני פגיעה מוחית. לכן, אנשים בעלי מאגר גדול יותר יכולים לספוג הפרעה חמורה יותר במבנה מערכת העצבים המרכזית או בתפקודה דבר שיתבטא בירידה בשכיחות ההפרעה או בחומרתה בגיל נתון. המאגר השכלי מותנה בגורמים תורשתיים וסביבתיים. התורשה עשויה להשפיע על צפיפות הקשרים בין תאי המוח, גודל המוח ומשקלו, ויעילות פעולת תאיו ומכאן היכולת האינטלקטואלית. תזונה מאוזנת בגיל צעיר נמצאה גם היא קשורה לדחיית גיל תחילת מחלה בשיטיון. במחקר שנערך בהונולולו בקרב מהגרים יפניים והדור השני להם ילידי ארה"ב, מצאו החוקרים מתאם שלילי בין גובה ושכיחות הופעת הפרעות קוגניטיביות. החוקרים הסיקו כי גובה מייצג משתנה מתווך הקשור לתזונה מאוזנת ובריאה בגילאים צעירים מחד ולהופעה מאוחרת של הפרעות נורוקוגניטיביות מאידך [39]. גורמים סביבתיים כגון פעילויות ספורטיביות ואינטלקטואליות יכולים להשפיע על ידי הספקת גירויים ופיתוח מיומנויות. ואכן נמצא כי אורח חיים הכולל פעילות גופנית, ריקוד ותרבות הפנאי - קריאה ומשחק מהווה גורם מעכב או דוחה של התפתחות שיטיון [40].

סיכום

קיים כיום קושי בהגדרה ברורה וחד משמעית של המונח הפרעה קוגניטיבית קלה - MCI. השוני בהגדרות נובע מהעובדה שכשל קוגניטיבי עשוי לנבוע מסיבות שונות ולכן לבטא מאפיינים קליניים ופתולוגיים שונים המשליכים גם על ההתייחסות והטיפול. השונות הרבה בהישגי הנבדקים במבחני זיכרון מקשה גם היא על סיווגם למצב קליני או נורמטיבי ועל הטיפול התרופתי והסביבתי. השאלה האם MCI מצוי ברצף התהליכים שבין הזדקנות נורמאלית לבין שיטיון מסוג מ"א מחייבת בראש וראשונה מחקרי

המשך אשר יגדירו באופן מדויק ומדיד יותר את מאפייני ההפרעה בצד מאפייני הרצף התהליכי האמור. מחקרים הקשורים בגורמי סיכון ודרכי טיפול מצויים גם הם בשלבים ראשוניים, וכדרכם של מחקרים בשלבים אלה מציגים ממצאים הנראים לכאורה סותרים. אין ספק שהגדרות מדויקות של ההפרעה ומאפייניה יובילו גם להבנה מעמיקה יותר של המנגנון, גורמי הסיכון, ודרכי הטיפול והמניעה.

1. *Bartzokis G, Beckson M, Lu PH & al*, Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry, 2001; 58: 461-465.
2. *Robels A, Del Ser T, Alom J & al*, Proposal of criteria for clinical diagnosis of mild cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease. Neurologia, 2002; 17: 17-32.
3. *Burns A & Zaudig M*, Mild cognitive impairment in older people. Lancet, 2002; 360: 1963-1965.
4. *Hultsch DF, MacDonald SW, Hunter MA & al*, Intraindividual variability in cognitive performance in older adults: Comparison of adults with mild dementia, adults with arthritis, and healthy adults. Neuropsychol, 2000; 14: 588-598.
5. *Leon J, Cheng CK & Neumann P*, Alzheimer's disease care: costs and potential savings. Health Affairs, 1998; 17: 206-216.
6. *Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky SY & al*, Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. Arch Neurol, 2003; 60: 1385-1389.
7. *Grundman M, Petersen RC, Morris JC & al*, ADSC Cooperative Study. Rate of dementia of the Alzheimer type (DAT) in subjects with mild cognitive impairment. Neurology, 1996; 46: A 403.

8. *Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S & al*, Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand*, 2002; 106: 148-154.
9. *Crook TH, Bartus RT, Ferris SH & al*, Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria measures of clinical change - report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol*, 1986; 2: 261 - 276.
10. *Bischkopf J, Busse A & Angermeyer MC*, Mild cognitive impairment - a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand*, 2002; 106: 403-414.
11. *Jacobs DM, Sano M, Dooneief G & al*, Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurol*, 1995; 45: 957-962.
12. *Chertkow H*, Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol*, 2002; 15: 401-407.
13. *Smith G, Ivnik RJ, Petersen RC & al*, Age associated memory impairment diagnosis: problems of reliability and concerns of terminology. *Psychol Aging*, 1991; 6: 551-558.
14. *Honninen T, Hallikainen M, Koivisto K & al*, A follow-up study of age-associated memory impairment: Neuropsychological predictors of dementia. *J Am Geriatr Soc*, 1995; 43: 1007-1015.

15. *Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF & al*, Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004; 18: 87-93.
16. *Brayne C, Best N, Muir M & al*, Five-year incidence and prediction of dementia and cognitive decline in a population sample of women aged 70-79 at baseline. *Int J Geriatr Psychiatr*, 1997; 12: 1107-1118.
17. *Hogan E*, Predicting who will develop dementia in a cohort of Canadian seniors. *Can J Neurol Sci*, 2000; 27: 18-24.
18. *O'Brien MD & Levi R*, Age associated memory impairment. *BMJ*, 1992; 304: 5-6.
19. *Cabeza R*, Functional neuroimaging of cognitive aging. In: *Cabeza R & Kingstone A* (ed.) *Handbook of functional neuroimaging of cognition*, USA, MIT Press, 2001, pp 331-377.
20. *Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M & al*, Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2000; 47: 430-439.
21. *Dickerson BC, Salt DH, Bates JF & al*, Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 2004; 56: 27-35.
22. *Gomez-Isla T, Hollister R, West H & al*, Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1997; 41: 17-24.

23. *Hyman BT, Van Hoesene GW, Krtoner C & al*, Alzheimer's disease: Cell specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, 1984; 225: 1168-1170.
24. *De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H & al*, Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging*, 2001; 22: 529-539.
25. *Capizzano AA, Acion L, Bekinschtein T & al*, White matter hyperintensities are significantly associated with cortical atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychia*, 2004; 75: 822-827.
26. *De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M & al*, Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam Scan study. *Ann Neurol*, 2000; 47: 145-151.
27. *Price J, Co A, Wade M & al*, Neuron numbers in the endothelial cortex and CA1 in pre-clinical Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 2001; 58: 1395-1402.
28. *Bouras C*, Evolution of AD pathology in the aging brain. Geneva, Switzerland: American Acad Neurol, 2002.
29. *Smith G*, Is mild cognitive impairment bridging the gap between normal aging and Alzheimer's disease? *J Neural Transm Suppl*, 2002; 62: 97-104.
30. *Solfrzzi V, Panza F, Torres F & al*, A Selective attention skills in differentiating between Alzheimer's disease and normal aging. *J Ger Psych Neurol*, 2002; 15: 99-109.

31. *Feldman H, Levy AR, Hsiung GY & al*, A Canadian cohort study of cognitive impairment and related dementias (ACCORD): study methods and baseline results. *Neurology*, 2003; 22: 265-274.
32. *Treves TA, Bornstein NM, Chapman J & al*, APOE-epsilon 4 in patients with Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1996; 10: 189-191.
33. *Small BJ, Basun H & Backman L*, Three-year changes in cognitive performance as a function of apolipoprotein E genotype: evidence from very old adults without dementia. *Psychol Aging*, 1998; 13: 80-87.
34. *Thal LJ*, Therapeutics and mild cognitive impairment: current status and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2003; 17 Suppl 2: S69-S71.
35. *Allain H, Bentue-Ferrer D, Akwa Y*, Mild cognitive impairment: a treatment at last? *Lancet Neurol*, 2004; 3: 643.
36. *Kurz A, Diehl J, Riemenschneider M & al*, Mild cognitive disorder. Questions of definition, diagnosis, prognosis and therapy. *Nervenarzt*, 2004; 75: 6-15.
37. *Tan RS, Pu SJ & Culbertson JW*, Role of androgens in mild cognitive impairment and possible interventions during andropause. *Med Hypotheses*, 2003; 60: 448-52.
38. *DeCarli*, Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol*, 2003; 2: 15-21.
39. *Abbott RD, White LR, Ross GW & al*, Height as a marker of childhood development and late-life cognitive function: The Honolulu-Asia aging study. *Pediatrics*, 1998; 102: 602-609.

40. *Verghese J, Lipton BL, Katz MJ & al*, Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *New England J Med*, 2003; 348: 2508-2516.