ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

"ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ"

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ:

"ΣΤΡΕΣ και ΆΝΟΙΑ"

Παυλόγιαννη Π. Ξανθή

Τριμελής Επιτροπή: Χρούσος Γεώργιος
Αναγνωστούλη Μαρία
Κανακά Χριστίνα

Νοέμβριος 2018

Περίληψη

Η άνοια αποτελεί ένα παγκόσμιο κοινωνικό και οικονομικό φαινόμενο, που επηρεάζει το άτομο, την οικογένεια, το άμεσο και ευρύτερο κοινωνικό περιβάλλον, την κοινότητα, το κράτος. Η άνοια, και ιδιαίτερα η νόσος Alzheimer, σε συνδυασμό και με τη γήρανση του πληθυσμού εξελίσσεται σε πανδημία (1) με αυξανόμενο και απρόβλεπτο αντίκτυπο για την παγκόσμια Κοινότητα. Το 2015 καταγράφηκαν κατ'εκτίμηση 46,8 εκατομμύρια άνθρωποι με άνοια σε όλο τον κόσμο και το 2017 ο αριθμός αυτός πιστεύεται ότι θα προσεγγίσει στα 50 εκατομμύρια άτομα. Ο αριθμός αυτός σχεδόν θα διπλασιάζεται κάθε 20 χρόνια, φθάνοντας τα 75 εκατομμύρια το 2030 και τα 131 εκατομμύρια το 2050. Ένα μεγάλο μέρος της αύξησης θα πραγματοποιηθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ήδη το 58% των ατόμων με άνοια ζουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος αλλά από το 2050 θα ανέλθει στο 68%. Στον κόσμο αναπτύσσει άνοια ένα άτομο κάθε 3 δευτερόλεπτα και αυτό σημαίνει ότι παρουσιάζονται πλέον των 9,9 εκατομμυρίων νέες περιπτώσεις άνοιας κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο.

Η αντιμετώπιση της άνοιας και των σχετιζόμενων νόσων αποτελεί πρόκληση αλλά και επείγουσα προτεραιότητα της Δημόσιας Υγείας (2) παγκοσμίως, που απαιτεί ευαισθητοποίηση της Κοινής Γνώμης, διακυβερνητική δράση, διεθνή συνεργασία, διευρυμένη αλληλεγύη και δέσμευση των Πολιτών, Φορέων, Κυβερνήσεων και, τελικά, ένα Συντονισμένο Διεθνές Σχέδιο Δράσης.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να αξιολογηθεί η συσχέτιση του στρες με την άνοια και ειδικότερα η συσχέτιση των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών, του τρόπου ζωής και των ψυχο-συναισθηματικών αντιλήψεών τους σε ασθενείς με νόσο Alzheimer.

Μεθοδολογία

Η συγχρονική (cross-sectional) μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Νευρολογική Κλινική του Νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ μεταξύ των ατόμων που επισκέπτονταν τα εξωτερικά νευρολογικά ιατρεία παραπονούμενοι για διαταραχές μνήμης. Ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν 36, με μέση ηλικία περί τα 71,8 έτη. Στους ασθενείς αυτούς έγινε αξιολόγηση με το σκορ MMSE (Mini-Mental Status Examination test) και η διάγνωση της άνοιας τέθηκε με βάση τις πληροφορίες για την

λειτουργικότητα στην καθημερινότητά τους. Δεν υπήρχαν κριτήρια εισαγωγής της μελέτης, παρά μόνο η διάγνωση της άνοιας τύπου Alzheimer. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η άρνηση συμμετοχής και η αδυναμία γραφής ή/και ανάγνωσης της Ελληνικής γλώσσας. Χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια: PANAS (Positive and Negative Affect Scale), DASS-21 (Depression Anxiety and Stress Scale), SSGS (State Shame and Guilt Scale) και SOC (Sense of Coherence Scale).

Αποτελέσματα

Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά: δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του σκορ MMSE και της ηλικίας (εντούτοις παρατηρήθηκε μία αρνητική συσχέτιση), του φύλου και της εκπαίδευσης. Τρόπος ζωής: δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του σκορ MMSE και των ωρών ύπνου (εντούτοις παρατηρήθηκε μία αρνητική συσχέτιση), του φαρμάκου για ύπνο και του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ ή BMI, Body Mass Index). Ψυχο-συναισθηματική κατάσταση: το χαμηλότερο σκορ MMSE βρέθηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με υψηλότερο αρνητικό συναίσθημα, λιγότερη περηφάνια και μεγαλύτερη ντροπή. Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του σκορ MMSE και της αυτο-αξιολόγησης της υγείας.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα δίνουν ευρήματα που επιβεβαιώνουν, εν γένει, τα ευρήματα άλλων μελετών. Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει στις ενδιαφέρουσες ενδείξεις για τις ψυχο-συναισθηματικές παραμέτρους των ασθενών με ΝΑ, οι οποίες έχουν λιγότερο μελετηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία και αφορούν στις ψυχο-συναισθηματικές παραμέτρους βάσει αυτο-αναφορών και αυτο-αξιολόγησης.

Μελλοντικά, θα μπορούσε να προταθεί η διεξαγωγή μελετών που θα εξετάζουν την ψυχο-συναισθηματική κατάσταση όπως την βιώνουν και την εκφράζουν οι ασθενείς καθώς και την υποστήριξή τους και θα επεκτείνουν αυτά τα πρώιμα ευρήματα ώστε να τεκμηριωθεί τόσο η πιθανή συσχέτιση καθώς η πιθανή βελτίωση των συμπτωμάτων στην καθημερινή ζωή και η καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου.

Λέξεις-κλειδιά: Νόσος Alzheimer, Άνοια, Στρες, Τρόπος Ζωής, Αρνητικό Συναίσθημα, Περηφάνεια, Ντροπή, Αυτο-αξιολόγηση Υγείας.

Abstract

Dementia or senile dementia constitutes a global social and financial phenomenon which affects the individual, the family, the direct and broader social environment, the society and the state. Dementia and especially Alzheimer disease in conjunction with the aging of the population evolves into a pandemic with an increasing and unpredictable impact on the Global Community. Dealing with dementia and its relevant diseases constitutes not only a challenge but also an urgent priority for the global public health.

The purpose of this study is to evaluate the correlation between stress and dementia and especially the correlation of social-demographic characteristic, way of living and psychological-emotional perception among patients suffering from Alzheimer disease.

The cross-sectional research study was conducted in the Neurological Clinic of the NIMTS Hospital in Athens, Greece. It used as a sample outpatients visiting the Neurological Outpatients Department of the Hospital suffering from memory disorders. It includes findings from examining thirty six (36) outpatients by applying the Mini-Mental Status Examination Test and the diagnosis of dementia was based on information gathered from their daily functions. The PANAS (Positive and Negative Affect Scale), DASS-21 (Depression Anxiety and Stress Scale), SSGS (State Shame and Guilt Scale) and SOC (Sense of Coherence Scale) questionnaires were used.

There was not found any significant statistical correlation between MMSE, Social-demographic characteristics and the Way of life. Regarding the Psychological-emotional status, the lowest MMSE score was found to correlate statistically significant with the highest negative emotion, lower pride and higher shame. Finally and interesting finding is the statistically significant correlation betwenn the MMSE score and the self-evaluation of health status.

The results provide findings that in general terms reassure the findings of other studies. A particular reference must be mentioned to the interesting indications of the psychological-emotional parameters of patients with Alzheimer disease which have been less studied in the international bibliography and regard to psychological-emotional parameters based on self references and self evaluation of patients.

Key Words: Alzheimer's Disease, Dementia, Stress, Way of life, Negative emotion, Pride, Shame, Self-evaluation of health status.

Πίνακας Περιεχομένων

1. Εισαγωγή 1
1.1 Ορισμοί 3
A.1 Κατά ICD-10 (International Classification of Diseases) 3
A.1.1 Άνοια και Υποκείμενες Νόσοι 3
A.1.2 Ήπια Νευρο-Γνωστική Διαταραχή 4
B.1 Κατά DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Diseases) 5
B.1.1 Μείζων Νευρογνωστική Διαταραχή (Major Neurocognitive Disorder, MND) 5
B.1.2 Ήπια Νευρογνωστική Διαταραχή (Mild Neurocognitive Disorder, MND) 5
B.1.3 Διαγνωστικά Κριτήρια Κατηγοριοποίησης Νευρογνωστικών Διαταραχών 6
1.2 Αίτια Άνοιας 7
1.3 Κλινική Εικόνα νόσου Alzheimer 7
1.4 Νευροπαθολογία νόσου Alzheimer 8
1.5 Άνοια, Γνωστική Λειτουργία και Στρες 11
Α. Πειραματικά Μοντέλα 11
Β. Η ανθρώπινη αντίδραση στο στρες και οι επιπτώσεις στη γνωστική λειτουργία 12
Γ. Το στρες στη νόσο Alzheimer 13
1.6 Διάγνωση Άνοιας 16
1.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση 17
2. Νόσος Alzheimer και πιθανές συσχετίσεις με παράγοντες κινδύνου 17
3. Μεθοδολογία 18
Διαδικασία και ασθενείς 18
Μετρήσεις 19
Στατιστική ανάλυση 20
4. Αποτελέσματα 20
5. Συζήτηση 22
6. Επίλογος 26
7. Βιβλιογραφία 28

Διαγράμματα

Διάγραμμα B.1.3: Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach....6
Διάγραμμα 1.4 : Δυναμικοί βιοδείκτες παθολογικού καταρράκτη της νόσου Alzheimer....9
Διάγραμμα 1.5.Β: Homeostatic system activity....13
Διάγραμμα 1.5.Γ: Μεσολαβούμενες μεταβολές β-αμυλοειδούς σε χολινεργικά κύτταρα....15

Πίνακες

Πίνακας 1. Βασικά Χαρακτηριστικά Δείγματος (N=36).....20
Πίνακας 2. Συσχετίσεις (Pearson's rho, p τιμή) σκορ MMSE με ηλικία, ώρες ύπνου, BMI και των άλλων ψυχοκοινωνικών παραμέτρων της μελέτης.....21
Πίνακας 3. Η σχέση του σκορ MMSE με τα βασικά κατηγορικά χαρακτηριστικά του δείγματος.....21
Πίνακας 4. Η σχέση του σκορ MMSE με την αυτο-αξιολόγηση υγείας.....22

1. Εισαγωγή

Η άνοια, ως σύνδρομο "ομπρέλα", αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες αναπηρίας και εξάρτησης, κυρίως, στον ηλικιωμένο πληθυσμό, παγκοσμίως και περιλαμβάνει πλήθος αιτιολογικών υπότυπων, τις νόσους, που χαρακτηρίζονται από οργανικές και συνοδές γνωσιακές, λειτουργικές, συμπεριφορικές και ψυχολογικές διαταραχές, διαφορετικής και ετερογενούς – πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς - αιτιολογίας και εξέλιξης.

Η άνοια και οι υποκείμενες νόσοι χαρακτηρίζονται από ομάδα συμπτωμάτων και σημείων με προϊούσα νοητική έκπτωση (από το προηγούμενο επίπεδο λειτουργικότητας), που έχει αντίκτυπο στις συνήθεις δραστηριότητες του ατόμου. Η έναρξη είναι ασαφής και μπορεί να είναι πρώιμη ή όψιμη. Η νόσος παρουσιάζει ποικίλα συμπτώματα, που εμφανίζονται σε διαφορετικό χρόνο, χωρίς συνέπεια στην εμφάνιση και στην αλληλουχία τους. Ως πρώτη διαταραχή της νόσου ορίζεται αυτή της μνήμης και, ιδιαίτερα, η διαταραχή της οπτικής μνήμης (αποτελεί και προγνωστικό παράγοντα για τη νόσο Alzheimer τουλάχιστον από δέκα χρόνια πριν από τη διάγνωση). Η πορεία της είναι προοδευτικά εκπτωτική, με μέσο όρο επιβίωσης τα 8 έτη από τη διάγνωση ενώ το εύρος επιβίωσης των ασθενών μπορεί να κυμαίνεται από 1 μέχρι και 20 έτη. Η μορφή της μπορεί να είναι οικογενής (σε ποσοστό 5% των νοσούντων), κυρίως σε πρώιμη εμφάνιση της νόσου ή σποραδική. Η κάθε νόσος ακολουθεί διαφορετικούς μηχανισμούς και χρήζει διαφορετικής θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Οι μηχανισμοί, το μοριακό, βιολογικό ή/και μεταβολικό μονοπάτι, που οδηγούν στην εκδήλωση της νόσου, αποτελούν αντικείμενο ευρύτατης επιστημονικής έρευνας και φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικοί, ένα παζλ, όπου ενέχονται γενετικοί, περιβαλλοντικοί αλλά και ενδογενείς παράγοντες, που συμμετέχουν, υπό συνθήκες, στη διαδικασία των νευροχημικών και νευροπαθολογικών αλλοιώσεων και η αλληλεπίδρασή τους ή/και η συνέργειά τους έχουν ως αποτέλεσμα την έκφραση αυτών των διαταραχών.

Οι γενετικοί παράγοντες, ως μοριακό και βιολογικό υπόβαθρο και ως παράγοντες κινδύνου παθογένεσης της νόσου, δύναται να είναι μεταλλάξεις γονιδίων [πχ. APP-χρωμόσωμα 21, Presenilin 1-χρωμόσωμα 14, Presenilin 2-χρωμόσωμα 1), το σύνδρομο Down, πολυμορφισμοί σε γονίδια (πχ. του υποδοχέα λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας, ενός υποδοχέα της APOE -χρωμόσωμα 12), έως το 2013 είχαν

αναγνωριστεί 34 προδιαθεσικά γονίδια [πχ. ApoE4 (ε4 αλληλόμορφο γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης Ε)-χρωμόσωμα 19 κλπ] μερικά από τα οποία έχουν σχετισθεί με το πεπτίδιο β-αμυλοειδές (Αβ), του οποίου η αυξημένη εναπόθεση στον εγκεφαλικό φλοιό, ως νευριτικές πλάκες, ενοχοποιείται για τη διαδικασία της απόπτωσης των νευρικών κυττάρων. Ένα άλλο ιστοπαθολογοανατομικό στοιχείο δομικής στελέχωσης των εγκεφαλικών κυττάρων που ερευνάται, επίσης, στην ανάπτυξη της νόσου είναι η διαδικασία υπερφωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης TAU.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου, καλούμενοι και "τροποποιήσιμοι" παράγοντες, σχετίζονται με τον σύγχρονο τρόπο ζωής και δύναται να είναι: καρδιαγγειακοί παράγοντες, εγκεφαλικές κακώσεις, κάπνισμα, φάρμακα και πολυφαρμακία, τοξίνωση, δηλητηριάσεις, λοιμώξεις, απομυελινωτικά νοσήματα, μεταβολικά αίτια και διαταραχές (πχ. ανεπάρκεια βιταμινών, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, χρόνιες ενδοκρινοπάθειες), μεταβολικό σύνδρομο, οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή λειτουργία, διατροφικοί παράγοντες, φυσική άσκηση, ηλεκτρο-μαγνητικά πεδία (ElectroMagnetic Fields, EMF), (3) ακτινοβολία καθώς και οι παράγοντες που σχετίζονται με την διά βίου ανάπτυξη του "γνωστικού αποθέματος" (cognitive reserve) (4) και είναι ο δείκτης ευφυΐας, η εκπαίδευση, το επάγγελμα, οι πνευματικές και κοινωνικές δραστηριότητες.

Στους ενδογενείς παράγοντες δύναται να ενταχθούν η ηλικία (η πλειονότητα των νοσούντων είναι άνω των 65 ετών - ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από τη νόσο διπλασιάζεται για κάθε πέντε έτη μετά τα 65, ενώ το 50% σχεδόν των ηλικιωμένων πάνω από την ηλικία των 85 ετών πάσχουν από τη νόσο) και το φύλο (η συχνότητα εμφάνισης στις γυναίκες είναι 1:5, ενώ η συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες είναι 1:10).

Η ίδια η νόσος, όμως, αποτελεί - ακόμα και στις ημέρες μας - κοινωνικό στιγματισμό, είναι ο ίδιος ο κοινωνικός "θάνατος" (5) που όχι μόνο εγκλωβίζει τους νοσούντες αλλά εγκλωβίζει και τις οικογένειές τους με οδυνηρές συνέπειες σε ψυχολογικό, σωματικό, ηθικό, οικονομικό αλλά και σε διαπροσωπικό επίπεδο.

Την έννοια του στίγματος προσπάθησε να εξομαλύνει και η αλλαγή που πραγματοποιήθηκε από το DSM-4 στο DSM-5, το 2013, του όρου "dementia", του οποίου η αυτούσια μετάφραση από τα λατινικά, είναι "χωρίς μυαλό". (6) Αντίστοιχα, ο ελληνικός όρος "άνοια" προέρχεται από το στερητικό "α" και τη λέξη "νούς" υποδεικνύοντας την προοδευτική μείωση των νοητικών λειτουργιών του ατόμου.

Τελικά, όμως, μετά από φάσεις ύφεσης, έξαρσης ή σταθερότητας, η πλειονότητα των ασθενών θα οδηγηθεί, νομοτελειακά, και στον φυσικό θάνατο από επιπλοκές όπως η πνευμονία ή άλλες λοιμώξεις ενώ μόνο για ένα ποσοστό 10% των ασθενών τα συμπτώματα είναι δυνητικά αναστρέψιμα.

1.1 Ορισμοί

Κρίνεται απαραίτητο να διευκρινισθούν οι όροι και οι έννοιες καθώς και οι μεταξύ τους αλληλοσχετίσεις, όπως χρησιμοποιούνται στην επιστημονική κοινότητα, προκειμένου να οριοθετηθεί το σύνδρομο της Άνοιας.

A.1 Κατά ICD-10 (International Classification of Diseases)

όπου στο **Κεφάλαιο V: Ψυχικές διαταραχές και διαταραχές συμπεριφοράς: Οργανικές ψυχικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωματικών** (7)

A.1.1 Άνοια και Υποκείμενες Νόσοι

Η **Άνοια (Dementia)** ορίζεται ως: "*ένα σύνδρομο που οφείλεται σε νόσημα του εγκεφάλου, συνήθως χρόνιας ή εξελικτικής φύσης, στο οποίο υπάρχει διαταραχή πολλαπλών ανώτερων φλοιωδών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων της μνήμης, της σκέψης, του προσανατολισμού, της νόησης, του μαθηματικού λογισμού, της ικανότητας για μάθηση, της γλώσσας και της κρίσης. Η συνείδηση δεν επηρεάζεται. Οι βλάβες της γνωστικής λειτουργίας συνήθως συνοδεύονται, και περιστασιακά ακολουθούν, την επιδείνωση του συναισθηματικού ελέγχου, της κοινωνικής συμπεριφοράς ή των κινήτρων"*.

Η **Άνοια (Dementia)** ταξινομείται σε συνδυασμό με τις υποκείμενες νόσους:

- ✓ Άνοια στη **νόσο Alzheimer** (**F00***):
  - με **πρώιμη έναρξη** - τύπος 2 - πριν την ηλικία των 65 ετών, ταχεία επιδείνωση και με εκσεσημασμένες πολλαπλές διαταραχές των ανώτερων φλοιωδών λειτουργιών
  - με **όψιμη έναρξη** - τύπος 1 - μετά την ηλικία των 65 ετών, με βραδεία εξέλιξη, και με κύριο χαρακτηριστικό τη βλάβη στη λειτουργία της μνήμης
  - **άτυπου ή μικτού τύπου**
  - **μη καθορισμένη**

***Ταξινομείται, επίσης, στο **Κεφάλαιο VI: Νοσήματα του Νευρικού Συστήματος: Άλλα εκφυλιστικά νοσήματα του νευρικού συστήματος**, με τον Κωδικό G30.-+

- ✓ **Αγγειακή** άνοια (**F01**):
  - με **οξεία έναρξη**

- **πολυεμφρακτική** (κυρίως, φλοιώδης άνοια**)**
- **υποφλοιώδης** (ο εγκεφαλικός φλοιός συνήθως διατηρείται – διαφοροδιάγνωση από τη νόσο Alzheimer).
- **μικτή, φλοιώδης** και **υποφλοιώδης** αγγειακή άνοια
- **άλλη** αγγειακή άνοια
- **μη καθορισμένη**

❖ Άνοια σε **άλλα νοσήματα που ταξινομούνται αλλού**

✓ Άνοια στη **νόσο του Pick**

✓ Άνοια στη **νόσο Creutzfeldt-Jakob**

✓ Άνοια στη **νόσο του Huntington**

✓ Άνοια στη **νόσο του Parkinson**

✓ Άνοια στη **νόσο που οφείλεται στον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου [HIV]**

✓ Άνοια σε **άλλα καθορισμένα νοσήματα που ταξινομούνται αλλού:** εγκεφαλική λιπίδωση, επιληψία, ηπατοφακοειδή εκφύλιση, υπερασβεστιαιμία, υποθυρεοειδισμό, επίκτητο, δηλητηριάσεις, πολλαπλή σκλήρυνση, νευροσύφιλη, ανεπάρκεια νιασίνης [πελάγρα], οζώδη πολυαρτηρίτιδα, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, τρυπανοσωμίαση, ανεπάρκεια βιταμίνης Β12 κλπ

✓ Άνοια **μη καθορισμένη**: Προγεροντική, Πρωτοπαθής εκφυλιστική άνοια ΜΚΑ**,** Γεροντική.

Α.1.2 Ήπια Νευρο-Γνωστική Διαταραχή

Η **Ήπια διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών** (**Mild Cognitive Disorder - F06.7*)*** και ορίζεται ως: *"διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μείωση της μνήμης, δυσκολίες στην εκμάθηση, και μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης σε μια δραστηριότητα για μεγαλύτερο από ένα σύντομο μόνο χρονικό διάστημα. Υπάρχει συχνά ένα εμφανές αίσθημα νοητικής κόπωσης όταν επιχειρούνται νοητικές διεργασίες, και η εκμάθηση νέων δεδομένων αποβαίνει υποκειμενικά δύσκολη ακόμη κι όταν είναι αντικειμενικά επιτυχημένη. Κανένα από αυτά τα συμπτώματα δεν είναι τόσο σοβαρό ώστε να μπορεί να γίνει διάγνωση της άνοιας ή του delirium. Αυτή η διάγνωση πρέπει να τεθεί μόνο σε σχέση με μια καθορισμένη σωματική διαταραχή, και δεν πρέπει να τίθεται όταν υπάρχουν οποιεσδήποτε από τις ψυχικές και συμπεριφορικές διαταραχές. Η διαταραχή μπορεί να προηγείται, να συνοδεύει, ή να ακολουθεί ευρεία μια ποικιλία*

λοιμώξεων και σωματικών διαταραχών, τόσο εγκεφαλικών όσο και συστηματικών, αλλά δεν είναι απαραίτητο να υπάρχει άμεση απόδειξη εγκεφαλικής συμμετοχής".

Β.1 Κατά DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Diseases)

όπου στην **Ενότητα ΙΙ: Διαγνωστικά Κριτήρια και Κωδικοί: Νευρογνωστικές Διαταραχές (Neurocognitive Disorders, NCDs)** (6)

Β.1.1 Μείζων Νευρογνωστική Διαταραχή (Major Neurocognitive Disorder, MND)

Η **Άνοια** (Dementia κατά το DSM-4) αναφέρεται πλέον με τη νέα ονομαζόμενη οντότητα και ορίζεται ως *"σύνδρομο, που περιλαμβάνει την ομάδα των διαταραχών στις οποίες το πρωταρχικό κλινικό έλλειμμα είναι στη γνωστική λειτουργία, που αποκτάται στη διάρκεια του βίου και δεν υπήρχε από τη γέννηση ή την πολύ πρώιμη ζωή"*.

Β.1.2 Ήπια Νευρογνωστική Διαταραχή (Mild Neurocognitive Disorder, MND)

Επιπλέον, το DSM-5 αναγνωρίζει ένα λιγότερο σοβαρό επίπεδο γνωστικής έκπτωσης, την **Ήπια Νευρογνωστική Διαταραχή** (Mild Neurocognitive Disorder, MND)

Ως εκ τούτου, η διαφορά μεταξύ της Ήπιας και της Μείζονος Νευρογνωστικής Διαταραχής έγκειται

α) στα επίπεδα μείωσης της γνωστικής λειτουργίας (decline in cognitive function)

β) στο κατά πόσο επηρεάζεται η ανεξαρτησία του ατόμου και οι σύνθετες καθημερινές δραστηριότητες

ενώ η διάγνωση δεν διαφοροποιείται ως προς τα γνωστικά ελλείμματα, τα οποία

γ) δεν εμφανίζονται αποκλειστικά στο πλαίσιο ενός παραληρήματος.

δ) δεν εξηγούνται καλύτερα από μια άλλη ψυχική διαταραχή (π.χ.καταθλιπτική διαταραχή, σχιζοφρένεια κά).

Προσδιορίζονται σε σχέση με συμπεριφορά σε

- χωρίς συμπεριφορικές διαταραχές
- με συμπεριφορικές διαταραχές

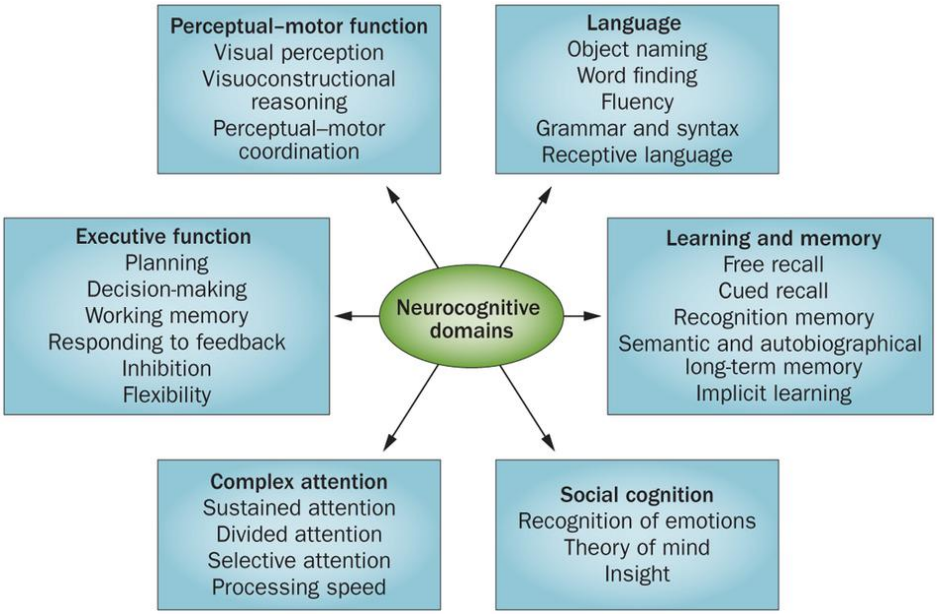
Προσδιορίζονται σε σχέση με την τρέχουσα σοβαρότητα σε

- ήπια
- μέτρια
- σοβαρή

Β.1.3 Διαγνωστικά Κριτήρια Κατηγοριοποίησης Νευρογνωστικών Διαταραχών

Αξιολογούνται οι έξι τομείς της Γνωστικής Λειτουργίας είναι (8):

1. Μάθηση και μνήμη
2. Κοινωνική αντίληψη
3. Εκτελεστική λειτουργία
4. Σύνθετη προσοχή
5. Αντιληπτική κινητική
6. Γλώσσα



Διάγραμμα Β.1.3: Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach

2.2.4 Αιτιολογικοί Υπότυποι λόγω: νόσου Alzheimer, μετωποκροταφικής άνοιας, άνοιας με σωμάτια Lewy, αγγειακής άνοιας. εγκεφαλικής βλάβης από τραύμα, χρήσης ουσιών/ φαρμάκων, φλεγμονής HIV, νόσου Prion, νόσου Parkinson, νόσου Huntington, άλλων ιατρικών συνθηκών, πολλαπλών αιτιών, μη καθορισμένων

Για κάθε κατηγορία ορίζονται: Διαγνωστικά Κριτήρια, Διαγνωστικά Χαρακτηριστικά, Συσχετιζόμενα Χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν τη Διάγνωση, Επιπολασμός, Ανάπτυξη και Εξέλιξη, Κίνδυνοι και Προγνωστικοί Παράγοντες, Διαγνωστικά ζητήματα που συνδέονται με την κουλτούρα, Διαγνωστικά ζητήματα που σχετίζονται με το γένος, Διαγνωστικοί δείκτες, Διαφορική Διάγνωση, Συννοσηρότητα

1.2 Αίτια Άνοιας

Νευροεκφυλιστικά αίτια: Νόσος Alzheimer, Μετωποκροταφική εκφύλιση, Προϊούσα υπερπυρηνική πάρεση, Φλοιοβασική εκφύλιση, Νόσος Parkinson, Νοσήματα Prion (σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια), Νόσος Huntington

Αγγειακά αίτια: Πολυεμφρακτική άνοια, CADASIL

Τοξικά-Μεταβολικά αίτια: Κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, Νόσος Wilson, Έλλειψη βιταμινών (Β1, Β12), Υποθυρεοειδισμός, Υπερπαραθυρεοειδισμός, Κατάχρηση αλκοόλ, Βαρέα μέταλλα Φάρμακα, Ηλεκτρολυτικές Διαταραχές

1.3 Κλινική Εικόνα νόσου Alzheimer

Δεδομένου ότι η νόσος Alzheimer εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 75% των ανοϊκών ασθενών κρίνεται σκόπιμο, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, να αποτυπωθεί, κυρίως, η εικόνα και η παθολογία αυτής της νόσου.

Η νόσος Alzheimer (ΝΑ) είναι νευροεκφυλιστική νόσος, που στα πρώτα στάδια χαρακτηρίζεται από ελλείμματα στη μνήμη, στη λεκτική επικοινωνία, στις οπτικο-αισθητικές ικανότητες, εν γένει, στη γνωστική ικανότητα και στην προσωπικότητα. Η 'τυπική' διάγνωση της ΝΑ – εφόσον τα προοδευτικά ελλείμματα στη μνήμη και στις γνωστικές ικανότητες του ασθενούς παρεμποδίζουν την εύρρυθμη καθημερινή λειτουργία του - δίνεται όταν η διαταραχή της μνήμης συνυπάρχει με μία, τουλάχιστον, από τις λοιπές νοητικές λειτουργίες: αφασία, απραξία, αγνωσία ή διαταραχή των μετωπιαίων-επιτελικών λειτουργιών σε συνδυασμό με το ιστορικό του ασθενούς, την κλινική εξέταση, τη νευροψυχολογική αξιολόγηση και την ιστοπαθολογική επιβεβαίωση.

Στη ΝΑ υπάρχει τυπικό κλινικό πρότυπο εξέλιξης όπου χάνονται αρχικά οι ανώτερες φλοιϊκές λειτουργίες και στη συνέχεια σταδιακά μειώνονται οι κινητικές και αισθητηριακές δεξιότητες. Συνήθως, η αμνησία ή η ικανότητα εκμάθησης νέων πληροφοριών είναι το πρώτο σημάδι της νόσου συγχρόνως με δυσλειτουργία σε απλές καθημερινές ικανότητες (πχ. ξεχνά τα κλειδιά, δεν θυμάται ονόματα, ξεχνά ραντεβού κά). Η εκδήλωση των συμπτωμάτων σε χρόνο, ένταση και αλληλουχία διαφέρει για τον κάθε ασθενή.

Ο ιππόκαμπος, εγκεφαλική περιοχή που συνδέεται άμεσα με το στρες, είναι αυτή που επηρεάζεται αρχικά και η δυσλειτουργία του προκαλεί σοβαρά προβλήματα στην επεισοδιακή μνήμη (το άτομο δεν μπορεί να αποθηκεύσει συγκεκριμένες προσωπικές εμπειρίες) και αυτό το έλλειμμα αποτελεί το έναυσμα ψυχικής και σωματικής,

προοδευτικής κατάρρευσης λειτουργικότητας του ασθενούς. Στη συνέχεια θα διαταραχθεί η πρόσφατη ή βραχυπρόθεσμη μνήμη, δηλαδή η μνήμη όπου αποθηκεύονται οι πλέον πρόσφατες πληροφορίες ενώ η απώτερη η μακροπρόθεσμη μνήμη προσβάλλεται στα τελευταία στάδια της νόσου.

Η λεκτική επικοινωνία - γλωσσική ικανότητα μειώνεται: το άτομο δεν μπορεί να ανακαλέσει τη λέξη και να κατονομάσει αντικείμενα, πολλές φορές περιγράφει το αντικείμενο, εμφανίζει απώλεια της έννοιας/συμβολισμού της λέξης και οι ασθενείς στα πλαίσια συνδρόμου αφασίας, προοδευτικά σιωπούν.

Οι οπτικο-αισθητηριακές, οπτικο-χωρικές ικανότητες μειώνονται και το άτομο στα πλαίσια συνδρόμου απραξίας δεν μπορεί να αυτοεξυπηρετηθεί, παρουσιάζει αδυναμία ή ανικανότητα στην εκούσια ολοκλήρωση πράξεων, οι ασθενείς δεν μπορούν να φορέσουν τα ρούχα τους σωστά, γενικά δυσκολεύονται να εκτελέσουν σωστά καθημερινές δραστηριότητες (πχ. να μαγειρέψουν, οδηγήσουν κά). (9)

Στα αρχικά στάδια της ΝΑ (αλλά και της νόσου Parkinson) έχει παρατηρηθεί μειωμένη οσφρητική ικανότητα καθώς οι ασθενείς αυτοί δεν μπορούν να ταυτοποιήσουν την οσμή και λόγω αυτής της διαταραχής συνεχίζουν να εισπνέουν. Το φαινόμενο αυτό έχει προταθεί ως μέθοδος έγκαιρης προειδοποίησης. (10)

Στην πορεία του χρόνου και καθώς πίπτουν οι λειτουργίες οι ασθενείς στα πλαίσια του συνδρόμου της αγνωσίας αδυνατούν να αναγνωρίσουν αντικείμενα και πρόσωπα.

1.4 Νευροπαθολογία νόσου Alzheimer

Λόγω της ευρύτητας των εκφάνσεων του συνδρόμου της άνοιας και των υποκειμένων νόσων, η διερεύνηση της κλινικής εικόνας και των σχετιζόμενων διαγνωστικών βιολογικών δεικτών αποτελεί καθοριστικό παράγοντα τόσο για τη διάγνωση της ίδιας της νόσου όσο και στη διαφοροδιάγνωσή της από άλλες νόσους.

Ειδικά για τη ΝΑ, παρατηρείται προοδευτική δυσλειτουργία και απώλεια νευρικών κυττάρων, συναπτικών επαφών και νευρώνων σε συγκεκριμένες περιοχές του νευρικού συστήματος.

Κύριες ενδείξεις αποτελούν:

- ✓ οι εξωκυττάριες (‘γεροντικές’) νευριτικές πλάκες, που σχηματίζονται λόγω αυξημένης απόθεσης εκφυλισμένου κυτταρικού υλικού του υδρόφοβου πεπτιδίου β-αμυλοειδές (Αβ - πρωτεΐνης 39-43 αμινοξέων - νευροτοξική ουσία).

Το πεπτίδιο σχετίζεται με το γονίδιο APP (amyloid precursor protein), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21 και το οποίο ενοχοποιείται για διαδικασία μετάλλαξης.

Απόθεση αμυλοειδούς έχει παρατηρηθεί και στα αιμοφόρα αγγεία ασθενών με ΝΑ, γνωστή ως ‘αρτηριακή σκήλυνση’ ή ‘αρτηριοσκλήρωση’. (11)

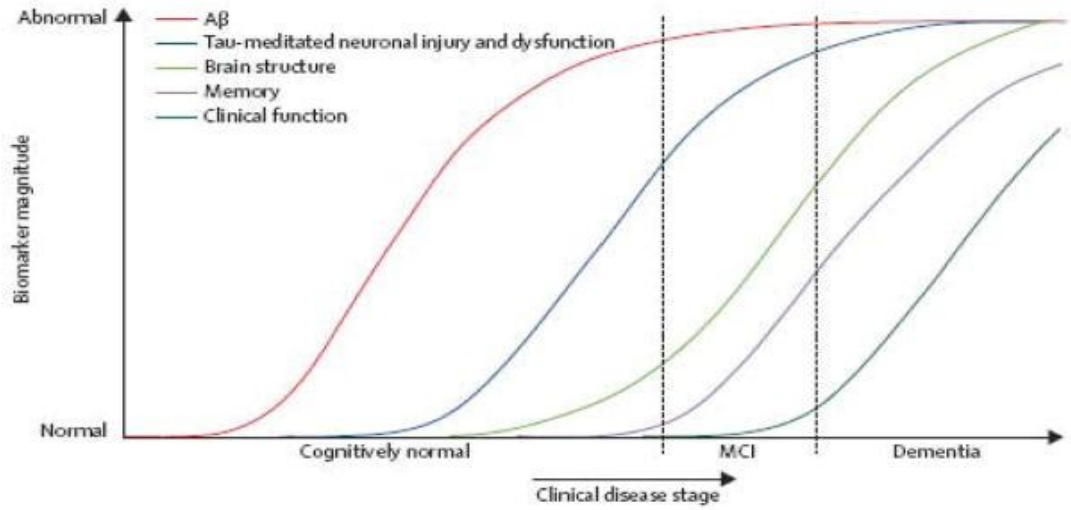
Ευρήματα από μικρογλοιακά κύτταρα και αστροκύτταρα πέριξ των νευριτικών πλακών υποδηλώνουν ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Νευριτικές πλάκες, σε μεγαλύτερη συσσώρευση, παρατηρούνται σε όλο τον εγκέφαλο αλλά, κυρίως, στον ιππόκαμπο και στον οπίσθιο βρεγματικό και κροταφικό φλοιό και σε υγιή άτομα, αλλά σε μικρότερη συγκέντρωση και

✓ οι ενδοκυττάριες μάζες (neurofibrillary Tangles, NFT) - νευροϊνιδιακές αλλοιώσεις, λόγω συσσωματωμένης υπερφωσφορυλιωμένης ανώμαλης πρωτεΐνης Tau. (11)

Η πρωτεϊνη Tau, ενώ κατά κανόνα έχει νευροπροστατευτική δράση εντούτοις, προκαλεί νευροϊνιδιακές βλάβες (tangles), στα πλαίσια εκφύλισης, κυρίως, στην ιπποκάμπεια περιοχή και στο νεοφλοιό, επηρεάζοντας την επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων και καθιστώντας τη νευρική και αξονική μεταφορά δύσκολη, ελαττωματική έως και αδύνατη.

Ο μηχανισμός φαίνεται να αφορά τόσο στην αποσύνδεση της πρωτεϊνης Tau από τον κυτταροσκελετό των μικροσωληνίσκων όσο και στην συσσωμάτωσή της σε μια κυτταροπαθολογική μάζα από δεμάτια περιελιγμένων κυτταροσκελετικών ινιδίων, που, πιθανά, να οδηγεί στη νευρωνική δυσλειτουργία και στην κυτταρική εκφύλιση και θάνατο. (12) (13)



Διάγραμμα 1.4: Δυναμικοί βιοδείκτες παθολογικού καταρράκτη της νόσου Alzheimer, 2010 [αναπαραγωγή (14)]

Η οργανική, πλέον, διαταραχή έχει ως πρόωρο παθολογικό εύρημα - αποτέλεσμα την καταστροφή διαφόρων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων, κυρίως, του κεντρικού χολινεργικού συστήματος και εξελίσσεται - σταδιακά και κατά περίπτωση νόσου και αιτιολογίας - η εκφύλιση:

- ✓ των χολινεργικών νευρώνων [προβολές στον φλοιό, διεγκέφαλο και ιππόκαμπο και, κυρίως, στον πρόσθιο εγκέφαλο (basal forebrain cholinergic system, BFCS), που αντιπροσωπεύεται από το βασικό πυρήνα του Meynert, τις περιοχές του Broca και το μεσοδιαφραγματικό πυρήνα] με μείωση του ενζύμου της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης και της ακετυλοχολινεστεράσης στον εγκεφαλικό ιστό καθώς και της διάθεσης της ακετυλοχολίνης στα κύτταρα ασθενών που πάσχουν από τη νόσο, με αποτέλεσμα οι εγκεφαλικοί νευρώνες, που χρησιμοποιούν ακετυλοχολίνη για τη μεταβίβαση πληροφοριών να καθίστανται ιδιαίτερα ευπαθείς και να πεθαίνουν. (15)

Ο μοριακός καταρράκτης έχει ήδη ξεκινήσει και έχει ως αποτέλεσμα την διαταραχή του βιολογικού μονοπατιού των νευροδιαβιβαστών και ιδιαίτερα

των αμινών (και του αμινοξέος τυροσίνη)

- ✓ των σεροτονινεργικών νευρώνων στους πυρήνες ραφής (μέση γραμμή του στελέχους),
- ✓ των νοραδρενεργικών νευρώνων (στέλεχος: υπομέλας τόπος και γέφυρα) με μείωση της νορεπινεφρίνης
- ✓ των ντοπαμινεργικών νευρώνων (μέσος εγκέφαλος και διεγκέφαλος)

άλλων αμινοξέων και, κυρίως, της γλυκίνης που επηρεάζει τον μοριακό μηχανισμό

- ✓ του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή GABA (ιππόκαμπος και διάσπαρτοι πυρήνες)
- ✓ του γλουταμινικού οξέος, μείωσή του (ιππόκαμπος και φλοιός)

καθώς και των νευροπεπτιδίων (ενδορφινών, NPY κά).

Οι ενδείξεις αυτές σχετίζονται, κατ'αρχήν, με τη δυσλειτουργία του ιππόκαμπου, και πράγματι στα πρώτα αυτά στάδια φαίνεται ότι νευροβιολογικές αλλαγές υφίστανται στο CA1 πεδίο του ιππόκαμπου και στην πέριξ του ενδορινικού φλοιού περιοχή.

Έχει παρατηρηθεί ότι αναλόγως των συνοδών συνδρόμων παρατηρείται και βλάβη σε διαφορετικό σύστημα (πχ. οι ασθενείς με νόσο Alzheimer και ψυχωσικά στοιχεία συγκρινόμενοι με ασθενείς με την ίδια νόσο χωρίς, όμως, ψυχωσικά στοιχεία έχουν περισσότερες νευροϊνιδικές πλάκες στο μέσο κροταφικό μεταιχμιακό σύστημα, οι

οποίες επεκτείνονται στους κροταφικούς, βρεγματικούς και μετωπιαίους λοβούς κά) γεγονός που επιβαρύνει την ήδη βεβαρημένη διαδικασία κλινικής διάγνωσης. (16)

Παρατηρούνται, επίσης, με την πάροδο της νόσου μακροσκοπικές παθολογικές αλλοιώσεις με παράλληλες αλλαγές στην μορφολογία του εγκεφάλου με διάχυτη ατροφία του εγκεφαλικού φλοιού, διεύρυνση των αυλάκων, μεγέθυνση των κοιλιών και συρρίκνωση των ελίκων του ιπποκάμπου και των πέριξ της έσω μοίρας του κροταφικού λοβού περιοχών.

1.5 Άνοια, Γνωστική Λειτουργία και Στρες

Α. Πειραματικά Μοντέλα

Σε πειραματικά μοντέλα με αρουραίους παρατηρήθηκε ότι υψηλές συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών είναι τοξικές για τον ιππόκαμπο και οδηγούν τους νευρώνες σε νευρωνικό θάνατο προκαλώντας εκφύλιση σε αυτή την κρίσιμη εγκεφαλική περιοχή. (17)

Σε πειράματα που έχουν πραγματοποιηθεί έχει φανεί ότι το στρες έχει αυξήσει, στα μεγαλύτερης ηλικίας πειραματόζωα, τα γλυκοκορτικοειδή με αποτέλεσμα τον εκφυλισμό του ιπποκάμπου, ο οποίος είναι ιδιαίτερα πλούσιος σε υποδοχείς κορτικοστεροειδών. (18) Σε αντίστοιχα πειράματα με ισχαιμικά και διεγερτικά τοξικά shock έχει αποδειχθεί ότι προκαλείται νευρωνικό στρες και η εμπλοκή των γλυκοκορτικοειδών οδηγεί στον εκφύλισμό τον ιππόκαμπο. Η παροδική ισχαιμία μειώνει, επιλεκτικά, αρχικά τους CA1 (είναι οι πρώτοι που βάλλονται στην παθολογία κατά τη διάρκεια της νόσου) και, στη συνέχεια, τους CA3 πυραμιδικούς νευρώνες και φαίνεται ότι ο έλεγχος των γλυκοκορτικοειδών μειώνει σημαντικά την απώλεια τους. (19)

Ένας πιθανός μηχανισμός μπορεί να είναι η συσσώρευση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), που διεγείρονται από τα γλυκοκορτικοειδή. (20)

Επιπλέον, ο ιππόκαμπος διαδραματίζει αρνητικό ρόλο στην αναστολή (negative feedback inhibition) της έκκρισης γλυκοκορτικοειδών οπότε η δυσλειτουργία ή η καταστροφή του έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη συγκέντρωση γλυκοκορτικοειδών στο πλάσμα γεγονός που αυξάνει ακόμα περισσότερο την απώλεια νευρώνων.

Σε αυτά τα πειραματικά μοντέλα, η αθροιστική έκθεση σε υψηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών στη διάρκεια της ζωής τους διαταράσσει την ηλεκτροφυσιολογική λειτουργία και οδηγεί στο θάνατο και την ατροφία των ιπποκαμπικών νευρώνων.

Ως συνέπειες αυτού του νευρωνικού θανάτου παρατηρούνται σοβαρά νοητικά ελλείμματα στην (χωρική) εκμάθηση και τη μνήμη.

Επιπροσθέτως, έχει επιβεβαιωθεί μετά από αφαίρεση επινεφριδίων και την χορήγηση υποκατάστατου με χαμηλή δόση κορτιζόλης ότι επιβραδύνθηκε ο εκφυλισμός των νευρώνων του ιπποκάμπου και η γνωστική έκπτωση. (17)

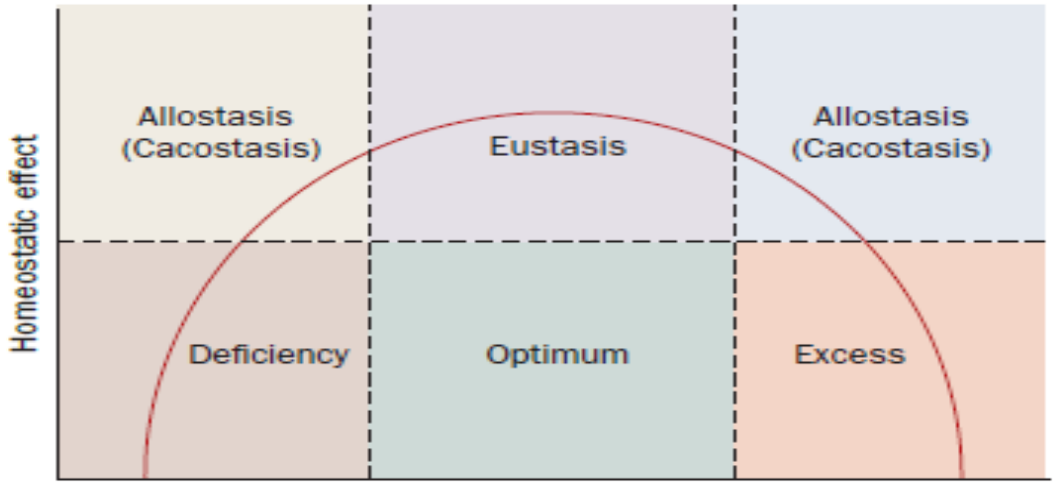
Β. Η ανθρώπινη αντίδραση στο στρες και οι επιπτώσεις στη γνωστική λειτουργία

Ο H. Selye όρισε τον ορισμό του 'stress' (21) και αναφέρθηκε στον άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων (HPA-axis) ως την κύρια εκτελεστική οδό εισαγάγοντας, επίσης, τον όρο 'Γενικό Σύνδρομο Προσαρμογής' με τρία στάδια: συναγερμού, ανίστασης και εξάντλησης, ως αντίδραση του οργανισμού στο ερέθισμα.

Ο άνθρωπος διαθέτει αρχέγονους ομοιοστατικούς μηχανισμούς προσαρμογής σε στρεσογόνες καταστάσεις, η οποία αν ευοδοθεί προσκομίζει οφέλη ενώ αν δεν ευοδωθεί επιβαρύνει τον οργανισμό με, πιθανώς, βλαβερές συνέπειες.

Η έννοια του 'αλλοστατικού φορτίου' (allostatic load) (22) αφορά σε ένα εννοιολογικό μοντέλο αθροιστικής έκθεσης στο στρες και συσσωρευτικής φθοράς, που μπορεί να έχει βλαπτικές συνέπειες απορρυθμίζοντας το αυτόνομο νευρικό σύστημα και τον HPA-axis και, κατ'επέκταση, τα συστήματα του οργανισμού (καρδιαγγειακό, ενδοκρινικό, ανοσοποιητικό) και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο στην εκδήλωση ποικιλίας ασθενειών.

Σε καταστάσεις όπου οι προσαρμοστικές απαντήσεις είναι ελλειμματικές, παρατεταμένες ή/και δυσλειτουργικές ενεργοποιείται η απόκριση στο αλλοστατικό φορτίο ενεργοποιώντας, συνεχώς, τον HPA-axis απελευθερώνοντας κορτιζόλη από τον μυελό των επινεφριδίων και μέσω θετικής ανατροφοδότησης προκαλείται 'ανώφελη' συσσώρευση ορμονών του στρες και ο οργανισμός περιέρχεται σε κατάσταση δυσλειτουργίας με πιθανή την εκδήλωση παθοφυσιολογίας.



Διάγραμμα 1.5.Β : Homeostatic system activity [αναπαραγωγή (23)]

Το υψηλότερο αλλοστατικό φορτίο σχετίζεται με μειωμένη γνωστική και σωματική λειτουργία και λειτουργικότητα.

Στον άνθρωπο, ο ιππόκαμπος εμπλέκεται, επίσης, στη ρύθμιση του μηχανισμού των γλυκοκορτικοειδών και στην απόκριση στο στρες και επομένως βλάβες στον ιππόκαμπο σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών και με απορρύθμιση της απόκρισης στο στρες, που όμως ανατροφοδοτεί τον φαύλο κύκλο. (23) (24)

Η φυσιολογική γήρανση προκαλεί φυσιολογικές φθορές στον όγκο του ιππόκαμπου και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης, χρονίως και οξέως, με συνέπειες στις γνωστικές λειτουργίες.

Σε κλινικές έρευνες όπου σε υγιείς ενήλικες, προκαλούνται υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης, είτε μετά από χορήγηση δόσεων δεξαμεθαζόνης είτε μετά από σύντομο ψυχοκοινωνικό εργαστηριακό στρες, καταγράφεται επιδείνωση μνήμης (διαδικαστικής, δηλωτικής) καθώς και της χωροταξικής σκέψης. (17)

<u>Γ. Το στρες στη νόσο Alzheimer</u>

Στη διεθνή βιβλιογραφία

✓ έχει συσχετισθεί η αύξηση της κορτιζόλης με τον μειωμένο όγκο και την ατροφία του ιπποκάμπου και με την πρόκληση βλαβών σε συγκεκριμένες, εξαρτώμενες, γνωστικές λειτουργίες (πχ. λεκτική μνήμη).

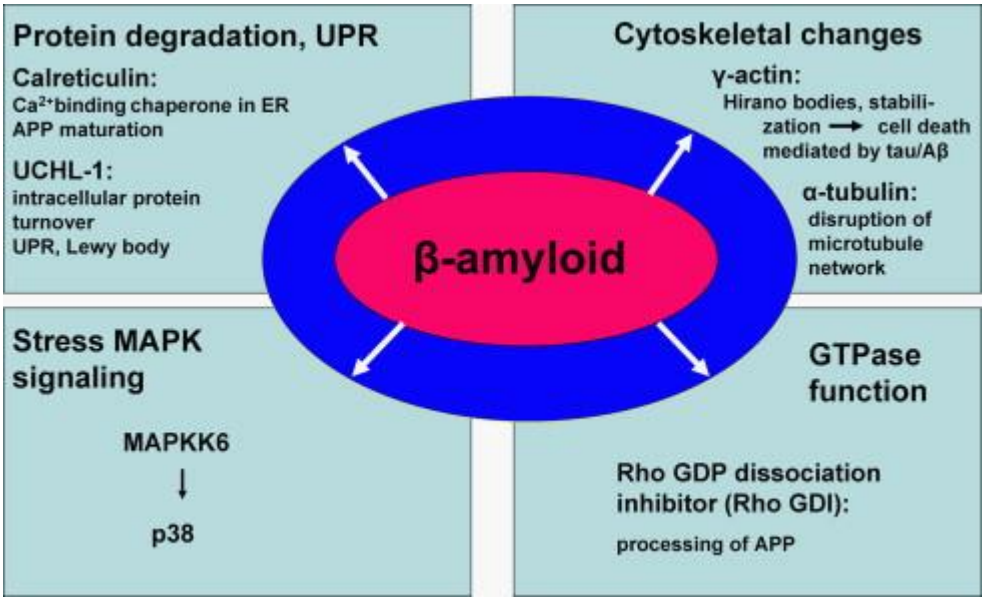
Υπερκορτιζολαιμία και μειωμένη αναστολή ανάδρασης της έκκρισης κορτιζόλης έχουν βρεθεί συχνά στη ΝΑ (25) όμως δεν έχει καταστεί σαφές, μέσω αντικρουόμενων αποτελεσμάτων κλινικών ερευνών, αν υπάρχει αιτιολογική

συσχέτιση μεταξύ της αύξησης της κορτιζόλης και της γνωστικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους. (26)

Εντούτοις, θεωρείται επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι το χρόνιο ψυχικό στρες αναστέλλει τη διαδικασία νευρογένεσης στον ιππόκαμπο. (27) (28) (29) Πιθανολογούμενος μηχανισμός είναι η μείωση της δραστηριότητας του εγκεφαλογενούς νευροτρόφου παράγοντα BDNF, ο οποίος εμπλέκεται καθοριστικά στη νευρογένεση. (30) Η διαταραχή της νευρωνικής πλαστικότητας, λόγω στρες, και η μείωση της νευρογένεσης φαίνεται να συντελούν στην παθοφυσιολογία του ιπποκάμπου και κατά συνέπεια, στο μεταιχμιακό σύστημα, προκαλώντας καταρράκτη μοριακών, βιολογικών και ηλεκτροχημικών αντιδράσεων στην εγκεφαλική καθώς και γνωσιακή λειτουργία (31) και κατ'επέκταση στο σύνολο της λειτουργίας και της λειτουργικότητας του οργανισμού.

- ✓ συσχετίζονται οι παθολογικές καταστάσεις (πχ. διαβήτης τύπου ΙΙ), (32) οι αγγειακές παθήσεις, συμπτώματα (πχ. αρτηριακή υπέρταση, υπερχοληστεροαιμία) και ο σύγχρονος τρόπος ζωής (πχ. διατροφή)
- ✓ ένας πιθανός μηχανισμός σύνδεσης του συνδρόμου της άνοιας φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα όπου επιχειρείται η σύνδεση της διαδικασίας απόθεσης εκφυλισμένου κυτταρικού υλικού του β-αμυλοειδούς με την ενεργοποιημένη από το μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK).

Οι κινάσες και οι φωσφατάσες, που ρυθμίζουν την (υπερ)φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών Tau, ελέγχονται εργαστηριακά και ιδιαίτερα η MAPK (οδός MAPKs) είτε ως οδός μετάδοσης σήματος είτε ως μεταβολική οδός, που ενεργοποιείται σε κατάσταση στρες μέσω ενός καταρράκτη ενζυμικών αντιδράσεων και της ενεργοποίησης της JNK κινάσης [ή στρεσοενεργοποιούμενης πρωτεϊνικής κινάσης ή SAP (stress-activated protein)] και του ενζύμου p38, οδός που ενεργοποιείται από βλαπτικά ερεθίσματα όπως από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (πχ. TNF ή IL-1) και εμφανίζεται σε φλεγμονές (33) ή συσχετίζεται με διαταραχές στον μηχανισμό ομοιόστασης της γλυκόζης. (34)



Διάγραμμα 1.5.Γ: Μεσολαβούμενες μεταβολές β-αμυλοειδούς σε χολινεργικά κύτταρα [αναπαραγωγή (15)]

Νευροϊνιδιακές αλλοιώσεις παρατηρούνται και σε υγιή άτομα αλλά και σε ασθενείς με άλλες άνοιες.

Σημειώνεται ότι η νευροεκφύλιση που παρατηρείται στη ΝΑ δεν συνδέεται άμεσα με τις Tau-πάθειες όπως η νόσος Pick αλλά έμμεσα.

✓ Ερευνάται η διαδικασία της φλεγμονής, στην παθογένεση της ΝΑ

° όχι μόνο εξαιτίας της παρατηρούμενης δράσης της MAPK οδού και του p38 επειδή φαίνεται ότι διεγείρουν τα λευκοκύτταρα από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (35)

° εξαιτίας των ευρημάτων μικρογλοιακών κυττάρων και αστροκυττάρων πέριξ των νευριτικών πλακών (πιθανώς επειδή αντιλαμβάνονται τις ‘πλάκες’ ως ξένα σώματα) αλλά επειδή στους ασθενείς με ΝΑ ανιχνεύονται δείκτες φλεγμονής όπως κυτοκίνες (IL-6, IL-8, TNF κά), πρωτεΐνες οξείας φάσεως (CRP, aACT κά), πρωτείνες συμπληρώματος (C3, C4 κά) (33) ενώ ερευνάται η πολύ έντονη συσχέτιση της IL-1 στην παθογένεση της ΝΑ (λόγω ομοζυγωτίας στον πολυμορφισμό στο γονίδιο IL-1^{α}) (36)

° εξαιτίας του ενδοκυτταρικού βακτηρίου Chlamydia pneumonia, που εμφανίζεται στο ήδη διαταραγμένο ανθρώπινο μικροβίωμα (37) και φαίνεται να σχετίζεται με την ApoE4 (38)

✓ Ερευνάται η κατάσταση οξειδωτικού στρες και η συσσώρευση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) ως αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων και των βιοχημικών μεταλλικών στοιχείων και ολιγοστοιχείων. (39)

Για τους ερευνητές παραμένει το ερώτημα αν το οξειδωτικό στρες αποτελεί το αίτιο ή το αιτιατό των τοξικών αλλοιώσεων.

Έρευνες πραγματοποιούνται σχετικά με μία πρωτεΐνη καλούμενη REST, που θεωρείται προστατευτική και είναι ρυθμιστική της ανάπτυξης του εγκεφάλου στην εμβρυϊκή περίοδο ενώ μετά τη γέννηση φαίνεται να 'σιωπά' και να ενεργοποιείται εκ νέου αργότερα για να προστατέψει για τους γερασμένους νευρώνες από τις τοξικές αλλοιώσεις των μοριακών και βιολογικών αλλαγών. (40)

1.6 Διάγνωση Άνοιας

Η διάγνωση αποτελεί σημαντικό στοιχείο στην εξέλιξη της πορείας του ασθενούς. (41–44)

Η έγκαιρη και ορθή διάγνωση συμβάλλουν στην κατανόηση και βέλτιστη διαχείριση των αναγκών του ασθενούς.

Η διαφοροδιάγνωση της άνοιας είναι κρίσιμη επειδή δεν υπάρχουν σαφή κριτήρια κλινικής και νευροψυχιατρικής αξιολόγησης.

Τα άτομα θα πρέπει να απευθύνονται για εκτίμηση σε ειδικά ιατρεία μνήμης και ψυχογηριατρικά ιατρεία.

Ο τρόπος και τα στάδια διάγνωσης της νόσου προσαρμόζονται στο λειτουργικό και γνωσιακό επίπεδο του ασθενούς. (45) (46)

- Λήψη ατομικού ιστορικού (δυνητικά, σε συνεργασία με τον φροντιστή ή με μέλος της οικογένειας)
- Λήψη οικογενειακού ιστορικού
- Κλινική εξέταση:
  - Φυσική
  - Νευρολογική
  - Λειτουργική (FAQ – ADL)
  - Ψυχική- Πνευματική (MMSE)
  - Κατάθλιψη (Geriatric Depression Scale and Single-Item Depression Indicator)
- Βιολογικοί δείκτες (πχ. γενική αίματος – ούρων, βιοχημικοί, ανοσολογικοί κά)
- MRI / CT / PET

- Και ό,τι άλλο κριθεί απαραίτητο από τον θεράποντα γιατρό

1.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει Ριζική Θεραπεία για τις νόσους του συνδρόμου Άνοιας και ιδιαίτερα της νόσου Alzheimer.

Το δραματικό σε αυτές τις νόσους είναι ο ‘μονόδρομος’ του αμετάκλητου και μη αναστρέψιμου της εξελικτικής διαδικασίας.

Οι υπάρχουσες φαρμακευτικές αγωγές είναι:

- ✓ οι Κεντρικοί Αναστολείς Χολινεστεράσης

και ειδικότερα: Δονεπεζίλη, Ριβαστιγμίνη, Γκαλανταμίνη – χρησιμοποιούνται για την υποστήριξη της ήπιας και μέτριας συμπτωματολογίας της ΝΑ αλλά και άλλων μορφών άνοιας - βοηθούν τους ασθενείς να παραμένουν λειτουργικοί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, να διατηρούν κοινωνικές δεξιότητες και να απολαμβάνουν ποιότητα ζωής μαζί με την οικογένειά τους.

- ✓ Μεμαντίνη
- ✓ Οιστρογόνα (47)

Οι φαρμακευτικές θεραπείες έχουν καλύτερα αποτελέσματα, όταν συνδυάζονται με ολιστική προσέγγιση.

Αναφέρονται ενδεικτικά:

- Καθημερινό Πρόγραμμα (περπάτημα, νερό, ωράρια, καθαριότητα, δραστηριότητες, ύπνος κά)
- Διατροφή αντιοξειδωτική
- Συμπληρώματα διατροφής (πχ. σύμπλεγμα Βιταμινών Β – Βιταμίνη Β12 – Omega3 – Συνένζυμο Q10 ή L-Carnitine, Amino Acids κά)
- Βότανα (πχ. Sideritis ή τσάι του βουνού, Ginkgo Biloba κά)
- Νοητική Ενδυνάμωση: θεραπεία δι’ αναμνήσεων, προσανατολισμός στην πραγματικότητα, ασκήσεις μνήμης και προσοχής)
- Υποστήριξη και εκπαίδευση οικογενειακού περιβάλλοντος και φροντιστών

2. Νόσος Alzheimer και πιθανές συσχετίσεις με παράγοντες κινδύνου

Η διεθνής βιβλιογραφία έχει να επιδείξει, από δεκαετιών, πλήθος σχετικών ερευνών, συστηματικών μελετών καθώς και μεταναλύσεων (41) (42) (46) αναφορικά, εν γένει, με τα διαγνωστικά κριτήρια της ΝΑ καθώς και με τους, πιθανούς και υπό

διερεύνηση, παράγοντες κινδύνου (risk factors). Οι παράγοντες κινδύνου διαχωρίζονται σε 'Ενδογενείς' όπως ηλικία και φύλο, σε 'Περιβαλλοντικούς' οι οποίοι αναφέρονται με διάφορους όρους: 'Modifiable Risk Factors' ('Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου'), 'Non- Genetic Factors' ('Μη Γενετικοί Παράγοντες'), 'Neurotoxic factors' (Νευροτοξικοί παράγοντες') όπως Δείκτης Μάζας Σώματος, Ύπνος, Κάπνισμα καθώς και σε 'Self Reports' ('Αυτο-Αναφορές') όπως Διάθεσης, Υγείας και περιλαμβάνουν πλείστες σωματικές, ψυχολογικές, συναισθηματικές ενδείξεις ή/και συμπτώματα ή/και παθήσεις, συνήθειες καθημερινότητας κλπ.

Ειδικότερα, και προς επίρρωση του ερευνητικού σκοπού της παρούσας εργασίας, μελετώνται οι πιθανές συσχετίσεις των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών, του τρόπου ζωής και της ψυχο-συναισθηματικής κατάστασής τους σε άτομα διαγνωσμένα με νόσο Alzheimer, στα πλαίσια συγχρονικής μελέτης.

- τα Κοινωνικο-Δημογραφικά χαρακτηριστικά: ηλικία, (48–52) φύλο, (47) (50–53) κατάσταση γάμου, (50) (54) (55) τέκνα, (55) επίπεδο εκπαίδευσης, (50) (51) (56–58) απασχόληση, (57) κατάσταση συγκατοίκησης
- τον Τρόπο Ζωής: ώρες ύπνου (59) και φάρμακα ύπνου, (60) (61) (62–70) δείκτη μάζας σώματος, (58) (71–75) και κάπνισμα (58) (74–79) και
- την Ψυχο-Συναισθηματική κατάσταση των ασθενών: θετικό/αρνητικό συναίσθημα, (80) (81) στρες, (28) (31) (82–88) άγχος, (50) (80) (88) (89) κατάθλιψη, (28) (50) (69) (74) (75) (81) (88) (90–97) περηφάνεια, (97–99) ενοχές, (97) (99) (100) ντροπή, (97) (98) (99) αίσθημα συνοχής. (101) (102)

Τα αποτελέσματα των ανωτέρω ερευνών, ανασκοπήσεων, συστηματικών ανασκοπήσεων καθώς και μεταναλύσεων είναι αμφίσημα, αντιφατικά και ετερογενή και συνηγορούν στην ανάδειξη κενών. Η παρούσα εργασία έχει σκοπό να συλλέξει περισότερη γνώση στα επιμέρους αναφερόμενα θέματα και ειδικότερα σε θέματα που δεν έχουν επαρκώς μελετηθεί όπως το αίσθημα συνοχής.

3. Μεθοδολογία

Διαδικασία και ασθενείς

Πρόκειται για συγχρονική μελέτη (cross-sectional) που πραγματοποιήθηκε στη Νευρολογική Κλινική του Νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ. Όλοι οι ασθενείς επισκέπτονταν τα εξωτερικά νευρολογικά ιατρεία παραπονούμενοι για διαταραχές μνήμης. Στους

ασθενείς αυτούς έγινε αξιολόγηση με το σκορ MMSE (Mini-Mental Status Examination test) και η διάγνωση της άνοιας τέθηκε με βάση τις πληροφορίες για την λειτουργικότητα στην καθημερινότητά τους. Δεν υπήρχαν κριτήρια εισαγωγής της μελέτης, παρά μόνο η διάγνωση της άνοιας τύπου Alzheimer. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η άρνηση συμμετοχής και η αδυναμία γραφής ή/και ανάγνωσης της Ελληνικής γλώσσας. Όλοι οι ασθενείς ή οι συνοδοί τους έδωσαν ενημερωμένη γραπτή συγκατάθεση για συμμετοχή στην μελέτη. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου αφού βρέθηκε συμβατή με την διακήρυξη του Ελσίνκι.

Μετρήσεις

Κοινωνικοδημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά: ηλικία, φύλο, κατάσταση γάμου, τέκνα, επίπεδο εκπαίδευσης, απασχόληση, κατάσταση συγκατοίκησης, κάπνισμα, ώρες και φάρμακα ύπνου και δείκτης μάζας σώματος.

MMSE (Mini-Mental Status Examination Test) (103): αποτελείται από 30 ερωτήσεις που αξιολογούν προσανατολισμό σε χώρο και χρόνο, εγχάραξη και ανάκληση πληροφοριών, συγκέντρωση και προσοχή, εκτέλεση γραπτών και προφορικών εντολών, αφαιρετική ικανότητα, χρήση λόγου (προφορικού και γραπτού) και κατασκευαστική ικανότητα. Η υψηλότερη επίδοση καταδεικνύει καλύτερη νοητική λειτουργικότητα.

PANAS (Positive and Negative Affect Scale) (104): περιλαμβάνει 20 ερωτήσεις αυτο-αναφοράς με 2 (δύο) υποκλίμακες, βαθμολογούμενες με 5-βάθμια κλίμακα τύπου Likert, βάσει των οποίων μετρώνται 2 βασικές διαστάσεις της συναισθηματικής κατάστασης, το θετικό συναίσθημα) και το αρνητικό συναίσθημα.

DASS-21 (Depression Anxiety and Stress Scale) (105): είναι ένα ερωτηματολόγιο το οποίο έχει 3 υποκλίμακες: κατάθλιψη, άγχος και στρες. Στην κάθε υποκλίμακα συμπεριλαμβάνονται 7 ερωτήσεις τις οποίες το άτομο καλείται να απαντήσει μέσω μίας πενταβάθμιας κλίμακας τύπου Likert (από 0=δεν ίσχυσε καθόλου για μένα, ως 3=ίσχυε για μένα πάρα πολύ ή τις περισσότερες φορές). Όσο αυξάνει το σκορ τόσο μεγαλύτερα επίπεδα κατάθλιψης, άγχους και στρες βιώνει το άτομο.

SSGS (State Shame and Guilt Scale) (106): Αποτελεί ένα ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς, που μετρά τα αισθήματα ντροπής, ενοχής και περηφάνειας, την παρούσας στιγμής. Αποτελείται από 15 ερωτήσεις αυτοαναφοράς (5 για κάθε μια από τις 3 υποκατηγορίες). Το άτομο καλείται να απαντήσει τις ερωτήσεις με βάση μια

κλίμακα τύπου Likert (1 = Ποτέ, 2 = Σχεδόν Ποτέ, 3 = Μερικές Φορές, 4 =Αρκετά Συχνά, 5 = Πολύ συχνά) η οποία εκφράζει το βαθμό (συχνότητα) που ισχύει κάθε πρόταση για εκείνο.

SOC (Sense of Coherence Scale) (107): Περιέχει μια σειρά από 13 ερωτήματα που αφορούν διάφορες πτυχές εσωτερικής συγκρότησης, δηλ. νοηματοδότηση, διαχείριση και κατανόηση. Κάθε ερώτηση έχει επτά πιθανές απαντήσεις, από τον αριθμό 1 έως και 7. Υψηλότερο σκορ σημαίνει υψηλότερη εσωτερική συγκρότηση.

Στατιστική ανάλυση

Τα περιγραφικά στοιχεία των μετρήσεων παρουσιάζονται ως μέσες τιμές, τυπικές αποκλίσεις, εύρος τιμών και συχνότητα εμφάνισης. Η συσχέτιση μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών έγινε με βάση το Pearson's rho test. Σε περίπτωση που τα χαρακτηριστικά ήταν κατηγορικά χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό Mann-Whitney U test και το Kruskal Wallis τεστ. Το επίπεδο σημαντικότητας ήταν το 0.05. Η ανάλυση έγινε με βάση το SPSS 22.0 (Chicago IL).

4. Αποτελέσματα

Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 1. Συνολικά, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γυναίκες (75%), μέσης ηλικίας 71.8 ετών, έγγαμες (86.1%) με τέκνα (94.4%) που συγκατοικούν, κυρίως με σύζυγο (88.9%). Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν πρωτοβάθμιας ή δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης (72.2%), ενώ όλοι δεν εργάζονταν. Το μέσο σκορ MMSE ήταν 26.2 (διάμεσος 26) με εύρος από 20-29. Τέλος, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν μη καπνιστές (86.1%), τα 2/3 ελάμβαναν κάποιο φάρμακο για ύπνο, ενώ ο μέσος χρόνος ύπνου ήταν 7.1 ώρες (εύρος 5-9 ώρες). Η μέση τιμή BMI ήταν 23.6kg/m^2.

Πίνακας 1. Βασικά Χαρακτηριστικά Δείγματος (N=36)

Ηλικία (έτη)	71.8 ± 6.3 (57-82)
Γυναίκες	27 (75)
Έγγαμος (-η)	31 (86.1)
Μένει μόνος (-η)	4 (11.1)
Τέκνα	34 (94.4)
Τριτοβάθμια εκπαίδευση	10 (27.8)
Οικιακά-συνταξιούχος	36 (100)

MMSE (σκορ)	26.2 ± 2.3 (20-29)
Καπνιστής (-στρια)	5 (13.9)
Φάρμακα για ύπνο	12 (33.3)
Ώρες ύπνου	7.1 ± 0.9 (5-9)
BMI (Kg/m^2)	23.6 ± 3.2 (19.6-33.7)

Οι τιμές του πίνακα αντιπροσωπεύουν μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (εύρος) ή συχνότητες (%) επί του συνόλου του δείγματος
BMI: Body Mass Index, MMSE: Mini Mental Status Examination Test

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του σκορ MMSE και της ηλικίας, των ωρών ύπνου και του BMI, αν και παρατηρήθηκε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ του σκορ και ηλικίας και των ωρών ύπνου (Πίνακας 2). Όσο αφορά, τις ψυχοκοινωνικές παραμέτρους, το χαμηλότερο σκορ MMSE βρέθηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με υψηλότερο αρνητικό συναίσθημα, λιγότερη περηφάνια και μεγαλύτερη ντροπή (Πίνακας 2). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση του σκορ MMSE, του φύλου, της εκπαίδευσης και του φαρμάκου για ύπνο.

Πίνακας 2. Συσχετίσεις (Pearson's rho, p τιμή) σκορ MMSE με ηλικία, ώρες ύπνου, BMI και των άλλων ψυχοκοινωνικών παραμέτρων της μελέτης

Ηλικία	-0.229, 0.178
Ώρες ύπνου	-0.293, 0.083
BMI	0.081, 0.641
Θετικό Συναίσθημα	0.302, 0.073
Αρνητικό Συναίσθημα	-0.467, 0.004*
Στρες	0.115, 0.504
Άγχος	-0.017, 0.923
Κατάθλιψη	-0.014, 0.935
Περηφάνια	0.417, 0.011*
Ενοχές	-0.269, 0.113
Ντροπή	-0.338, 0.044*
Αίσθημα Συνοχής	-0.059, 0.734

*p≤0.05

Πίνακας 3. Η σχέση του σκορ MMSE με τα βασικά κατηγορικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Χαρακτηριστικά	Μέση τιμή ± ΤΑ	Τιμή p[1]
Φύλο		
Γυναίκες	25.9 ± 2.5	0.494
Άντρες	26.9 ± 1.5	
Εκπαίδευση		
Πρωτ/θμια-Δευτ/θμια	25.8 ± 2.5	0.117
Τριτ/θμια	27.2 ± 1.5	
Φάρμακα για Ύπνο		
Ναι	26.3 ± 0.6	0.456
Όχι	26.1 ± 2.8	

[1]Mann-Whitney U test
ΤΑ: Τυπική Απόκλιση

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4 υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του σκορ MMSE και της αυτο-αξιολόγησης της υγείας. Με βάση τους επιμέρους ελέγχους με τη μέθοδο Mann-Whitney U test, στατιστικά σημαντική σχέση βρέθηκε μεταξύ μέτριας-κακής και καλής υγείας (p=0.036) και μεταξύ καλής και πολύ καλής υγείας (p=0.044), με τα άτομα που δηλώνουν καλή υγεία να έχουν χαμηλότερα σκορ MMSE, πιθανά αναδεικνύοντας την νοητική τους αδυναμία να κρίνουν αρνητικά ή θετικά την υγεία τους.

Πίνακας 4. Η σχέση του σκορ MMSE με την αυτο-αξιολόγηση υγείας

Αυτο-αξιολόγηση Υγείας	Μέση τιμή ± ΤΑ	Τιμή p[1]
Κακή-Μέτρια	27.2 ± 1.4	
Καλή	25.0 ± 2.8	0.036*
Πολύ Καλή	27.0 ± 1.4	

[1]Kruskal Wallis test
*p≤0.05

5. Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε συγχρονική (cross sectional) μελέτη στη Νευρολογική Κλινική του Νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ μεταξύ των εξωτερικών ασθενών, παραπονούμενων για διαταραχές μνήμης, για τους οποίους τέθηκε η διάγνωση της

άνοιας με βάση τις πληροφορίες για την λειτουργικότητα στην καθημερινότητά τους. Ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν 36 άτομα, με μέση ηλικία περί τα 71,8 έτη. Στους ασθενείς αυτούς έγινε αξιολόγηση με το σκορ MMSE (Mini-Mental Status Examination test). (108) Χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια: PANAS (Positive and Negative Affect Scale), DASS-21 (Depression Anxiety and Stress Scale), SSGS (State Shame and Guilt Scale) και SOC (Sense of Coherence Scale).

Τα αποτελέσματα μπορούν να συνοψιστούν στα εξής:

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του σκορ MMSE και της ηλικίας, των ωρών ύπνου και του BMI.

Παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του σκορ MMSE και της ηλικίας: Η ηλικία είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για τη ΝΑ. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι 65 ετών και άνω και ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση του σκορ MMSE του φύλου μολονότι σε πολλές μελέτες τα ευρήματα συνηγορούν ότι στις γυναίκες αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου ενώ άλλες, λιγότερες, μελέτες δεν υποστήριξαν αυτά τα αποτελέσματα. Πιθανά, οι διαφορές του φύλου να οφείλονται τόσο στις βιολογικές διαφορές των φύλων όσο και στη διαφορά του χρόνου επιβίωσης, ο οποίος είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες.

Παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του σκορ MMSE και των ωρών ύπνου: 5-9 ώρες. Ο ύπνος είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική διαδικασία και η σχέση της ΝΑ με τις διαταραχές του ύπνου έχει αποδειχθεί σε πλείστες μελέτες. Σε αντιδιαστολή με την αϋπνία, οι ικανοποιητικές ώρες ύπνου φαίνεται να έχουν προστατευτικά αποτελέσματα για την εγκεφαλική λειτουργία και την ΝΑ.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση του σκορ MMSE και του φαρμάκου για ύπνο.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση του σκορ MMSE και της εκπαίδευσης. Εντούτοις σε πλείστες μελέτες τα ευρήματα συνηγορούν στο ότι το επίπεδο εκπαίδευσης αλλά και η διά βίου εκπαίδευση αποτελούν προστατευτικό παράγοντα για την πρόληψη της άνοιας και της ΝΑ.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται ενδιαφέρουσες ενδείξεις για τις ψυχο-συναισθηματικές παραμέτρους των ασθενών, οι οποίες έχουν λιγότερο μελετηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία:

το χαμηλότερο σκορ MMSE βρέθηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με υψηλότερο αρνητικό συναίσθημα, λιγότερη περηφάνια και μεγαλύτερη ντροπή

δηλαδή με τα συναισθήματα που σχετίζονται με την αίσθηση του εαυτού καθώς και τη συνείδηση των αντιδράσεων των άλλων προς εμάς και ανήκουν στην κατηγορία των ‘αυτοσυνείδητων’ συναισθημάτων (self-conscious emotions) (109) ή ‘ηθικών’ συναισθημάτων (moral emotions). (99) Αυτά τα συναισθήματα: ενοχή, ντροπή, υπερηφάνεια και αμηχανία εμφανίζονται όταν ένα γεγονός αναγκάζει το άτομο να κατευθύνει την προσοχή και την αξιολόγηση στον εσωτερικό του εαυτό και διαφέρουν από τα βασικά συναισθήματα (ευτυχία, φόβο, άγχος) στο ότι απαιτούν κάποια μορφή, έστω και εσφαλμένη ‘αυτογνωσίας’. (80) (110) Τα συναισθήματα εγγράφονται σε εγκεφαλικές δομές και ειδικότερα στην αμυγδαλή. (111) (112)

στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του σκορ MMSE και της αυτο-αξιολόγησης της υγείας με τα άτομα που δηλώνουν “καλή υγεία” να έχουν χαμηλότερα σκορ MMSE, πιθανά αναδεικνύοντας την νοητική τους αδυναμία να κρίνουν αρνητικά ή θετικά την υγεία τους. (113–115)

Πιθανώς, τα ανωτέρω ευρήματα συσχέτισης χαμηλότερου σκορ MMSE με αρνητικό συναίσθημα, περηφάνια, ντροπή και στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του σκορ MMSE και της αυτο-αξιολόγησης της υγείας με τα άτομα που δηλώνουν “καλή υγεία” να έχουν χαμηλότερα σκορ MMSE να σχετίζονται με την ‘αυτοβιογραφική μνήμη’ (116) (117) δηλαδή τις αναμνήσεις, τις πληροφορίες που σχετίζονται με τον ‘εαυτό’ (βιωματικές εμπειρίες και πληροφορίες από άλλους για τον ‘εαυτό’) που καταγράφονται στον ιππόκαμπο.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του σκορ MMSE και του στρες. Εντούτοις όλα τα ανωτέρω ευρήματα συσχετίζονται με τις εγκεφαλικές δομές όπου πραγματοποιούνται πλήθος συναισθηματικών, γνωσιακών, μαθησιακών, μνημονικών, κινητοποιητικών, σωματικών, αισθητηριακών λειτουργιών και, εν γένει, λειτουργιών αυτο-συντήρησης / επιβίωσης: (α) του ‘λιμπικού / μεταιχμιακού συστήματος’ (limbic system) (118) (119) και (β) του νευροβιολογικού ‘κυκλώματος ανταμοιβής’ (reward system circuitry) (120) συμπεριλαμβανομένου του ντοπαμινεργικού συστήματος. (121–123)

Αυτές οι εγκεφαλικές δομές συμμετέχουν στο σύστημα του στρες, κατάσταση στην οποία βρίσκεται ο οργανισμός όταν απειλείται η ομοιόστασή του. (124)

Η ομοιόσταση δύναται να αποκαθίσταται μέσω ενός σύνθετου πλέγματος συμπεριφορικών και φυσιολογικών ανταποκρίσεων προσαρμογής του οργανισμού καθώς και διαδικασιών προσαρμογής από διάφορα συστήματα του οργανισμού (π.χ. σύστημα φόβου, θυμού, ανταμοιβής – τιμωρίας, πόνου κά) μεταξύ των οποίων και το

σύστημα του στρες, που εδράζεται τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) όσο και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ). Η σύνθετη και πολύπλοκη λειτουργία του συστήματος του στρες περιλαμβάνει: τον Υποθάλαμο, το Εγκεφαλικό Στέλεχος [Υπομέλανας Τόπος (Locus Ceruleus -LC) και άλλες, κυρίως, νοραδρενεργικές δομές (Norepinephrine -NE) καλούμενο ως σύστημα YT/NA (LC/NE system)], τον άξονα Υποθαλάμου - Υπόφυσης-Επινεφριδίων (YYE ή Hypothalamic - Pituitary - Adrenal Axis, HPA-axis), τμήμα του Συμπαθητικού-Αδρενο-Μυελινικού Συστήματος (Sympathetic/ Adrenomedullary System- SAM), τμήματα του Παρασυμπαθητικού Συστήματος καθώς και περιοχές του εγκεφάλου, που περιέχουν υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών τύπου Ι και ΙΙ (ιππόκαμπος, αμυγδαλή και μετωπιαίος φλοιός), περιοχές που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μνήμη και στη μάθηση. (124)

Τα στοιχεία αυτά συνδέονται και η διαρκής ενεργοποίησή τους, μέσω πολύπλοκων νευρο-φυσιολογικών, βιοχημικών και ορμονικών αλληλεπιδράσεων (ορμονικός καταρράκτης), οφείλεται στην μεταξύ τους ανατροφοδότηση (θετική ή αρνητική).

Η επιτυχής δραστηριότητα του συστήματος του στρες ή/και ανταπόκριση σε αυτό (‘eustasis’) αποκαθιστά την ισορροπία του οργανισμού. Αντίθετα, τυχόν διαταραγμένη δραστηριότητα του συστήματος του στρες ή/και διαταραγμένη ανταπόκριση σε αυτό, οξέως ή χρονίως, δύναται - υπό συνθήκες γενετικές, ιδιοσυγκρασιακές ή/και επιγενετικές - να επηρεάσει τη λειτουργία του οργανισμού και να αποδομήσει την ομοιόστασή του ή των συστημάτων αυτού (‘allostasis’ ή ‘cacostasis’). Ειδικότερα, το χρόνιο στρες δύναται να προκαλέσει σωματικές, νευροψυχιατρικές, γνωστικές, συμπεριφορικές και λοιπές διαταραχές. (11) (17–19) (21–32) (82–86) (90–92) (110–112) (118) (119) (121–147)

Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι μεταβολές, που προκαλούνται από το στρες, δύναται να επηρεάσουν ή/και να επιταχύνουν την εξασθένιση της γνωστικής και της συναπτικής πλαστικότητας στα άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο για την AD. (11) (13–15) (17) (23) (28) (30) (40) (80) (83) (91) (135–137) (140) (141) (144) (146) (147)

Σχετικά με τους περιορισμούς της μελέτης, ο μικρός αριθμός του δείγματος (N=36) και η μη αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος στον γενικό πληθυσμό (γυναίκες (75%). θεωρούνται σημαντικοί περιορισμοί. Επιπλέον, τα ερωτηματολόγια ήταν αυτο-αναφοράς (self reports), το υποκειμενικό στοιχείο καταγραφής σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή δύναται να περιλαμβάνεται στους περιορισμούς της μελέτης.

Συμπερασματικά, ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να αξιολογηθεί η σχέση του στρες με την άνοια και ειδικότερα η συσχέτιση των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών, του τρόπου ζωής και των ψυχο-συναισθηματικών αντιλήψεων με άτομα διαγνωσμένα με ΝΑ. Τα ευρήματα καταδεικνύουν, πέραν των οργανικών μεταβολών στις εγκεφαλικές δομές, που έχουν ήδη αναφερθεί, κυρίως, ότι οι ασθενείς με ΝΑ παρουσιάζουν ενδείξεις στην ψυχο-συναισθηματική υγεία τους.
Τα ευρήματα αυτά δύναται να αξιοποιηθούν, μετά από περαιτέρω τεκμηρίωση, για τη στοχευμένη ψυχολογική υποστήριξη - νοητική ενδυνάμωση των ασθενών με ΝΑ καθώς και για την υποστήριξη και εκπαίδευση οικογενειακού περιβάλλοντος και φροντιστών στις στοχευμένες ανάγκες των ασθενών με ΝΑ.

Μελλοντικά, θα μπορούσε να προταθεί η διεξαγωγή μελετών που θα εξετάζουν την ψυχο-συναισθηματική κατάσταση και την ψυχο-σωματική υποστήριξη όπως την βιώνουν και την εκφράζουν οι ασθενείς (148) (149) και θα επεκτείνουν αυτά τα πρώιμα ευρήματα ώστε να τεκμηριωθεί η πιθανή συσχέτιση των συμπτωμάτων στην καθημερινή ζωή καθώς η πιθανή βελτίωση - καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου.

6. Επίλογος

Ο άνθρωπος είναι η συνάθροιση δισεκατομμυρίων ετών μνήμης και όταν την 'χάσει' θα απωλέσει όχι μόνο την ανθρώπινη υπόστασή του αλλά και το θνητό του σώμα...
Οι μηχανισμοί που προκαλούν το σύνδρομο της άνοιας και των υποκειμένων νόσων, παρά το τεράστιο, παγκόσμιο ερευνητικό έργο παραμένει άλυτος γρίφος. Γνωρίζουμε τα επιμέρους στοιχεία που δύναται να πυροδοτήσουν το έναυσμα της νόσου όμως ακόμα δεν μπορούμε να συνθέσουμε αυτό το 'μυστηριακό παζλ' του ανθρώπινου εγκεφάλου και της ανθρώπινης φύσης.
Το τεράστιο ηθικό, και όχι μόνο, πρόβλημα εξαπλώνεται ραγδαία και προκαλεί τον χειρότερο εφιάλτη για το παρόν όσων ζουν την δραματική πραγματικότητα των επιπτώσεων της άνοιας και τους χειρότερους φόβους για την πιθανότητα να βιώσουν αυτή την κατάσταση στο μέλλον...
Αντί επιλόγου....

JOINT STATEMENT ON DEMENTIA - 15 MAY 2017

The trio of Presidencies of the Council of the European Union 2016-2017, The Netherlands, Slovakia and Malta:

Taking into account

- that worldwide 47.5 million people live with dementia, of which 58% live in low and middle income countries; in the EU an estimated number of 6.4 million people live with dementia;
- that dementia is a major cause of disability and dependency among older people worldwide, having a significant impact not only on individuals but also on their carers, families, communities and societies; dementia accounts for 11.9% of the years lived with disability due to a noncommunicable disease; in light of the improved survival globally, this figure is expected to increase further;
- that dementia may develop at a relatively young age leading to unique challenges for the person with dementia, relatives and friends;
- that dementia leads to increased costs for governments, communities, families and individuals, and to loss in productivity for economies;

Referring to

- the council conclusions on supporting people living with dementia: improving care policies and practices, adopted by the EU Council of Health Ministers, under the Luxemburg Presidency, on December 7, 2015;
- the outcomes of conferences on dementia organised under the Netherlands' and Slovak Presidencies on May 9-10 and November 29, 2016 and the proceedings during the meetings of DG Sante's Governmental Expert Group on Dementia on November 28, 2016 en May 15-16, 2017, hosted by the Slovak and Maltese Presidencies;
- the activities of the World Health Organisation, resulting in the expected adoption of the Global Action Plan on Public Health Response to Dementia by the seventeenth World Health Assembly, on May 23-31, 2017, and the development of a Global Dementia Observatory;
- the human rights of people with dementia, as stipulated in the United Nations Convention on the Rights of People with Disabilities;

Wishing to emphasise the importance of:

- research into all aspects of dementia, including, but not limited to, finding a cure, prevention and improvement of care;
- providing good care for both patient and informal carer, referring to the key principles of good dementia care, attached to this statement;
- preserving the best possible quality of life for a person with dementia;
- the creation of dementia-inclusive communities;
- public awareness of dementia and its consequences, including risk and protective factors;
- patient advocacy by national and international Alzheimer organisations;

Call upon the European Commission

- to promote and support the international cooperation in dementia research and improve the coordination of existing European research programmes, e.g. in the European Joint Programme on Neurodegenerative Diseases Research (JPND), Innovative Medicines Initiative, Horizon2020, Active and Assisted Living (AAL) programme and related research and innovation programmes;
- to promote and support the exchange and implementation of best practices in dementia care, diagnostics and prevention in, but not limited to, the EU Joint Action Act on Dementia and in the EU Governmental Expert Group on Dementia;
- to stimulate and promote the development of a society that supports and accepts people with dementia as worthy members of society;

Call upon our fellow EU-Member states

- to participate in, promote and support the international cooperation in dementia research, e.g. in the European Joint Programme on Neurodegenerative Diseases Research (JPND) and related research and innovation programmes;
- to work together in the exchange and implementation of best practices in dementia care, diagnostics and prevention in, but not limited to, the EU Joint Action Act on Dementia and in the EU Governmental Expert Group on Dementia;
- to support persons with dementia to have the best possible quality of life, to live a life with dignity and to participate in society, in accordance with their human rights;
- to stimulate and promote the development of a society that supports and accepts people with dementia as worthy members of society;
- to support patient advocacy by national and international Alzheimer organisations.

Mr Martin van Rijn
State Secretary for Health, Welfare and Sport
The Netherlands

On behalf of Ms Andrea Kalavská
State Secretary for Health
Dr Boris Banovsky, *Medical Director*
Ministry of Health Slovakia

Dr Justyne Caruana
Parliamentary Secretary for Rights of Persons with Disabilities and Active Ageing
Malta

7. Βιβλιογραφία

1. 2017 Alzheimer's Disease Facts and Figures [Internet]. [cited 2017 Jun 29]. Available from: https://www.alz.org/documents_custom/2017-facts-and-figures.pdf

2. World Health Organization (2015). Dementia, A Public Health Priority [Internet]. [cited 2017 Jun 29]. Available from: http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_executivesummary.pdf

3. Andel R, Crowe M, Feychting M, Pedersen NL, Fratiglioni L, Johansson B, et al. Work-Related Exposure to Extremely Low-Frequency Magnetic Fields and Dementia: Results from the Population-Based Study of Dementia in Swedish Twins. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010 Nov;65A(11):1220–7.

4. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2012 Nov;11(11):1006–12.

5. Brannelly T. Sustaining citizenship: people with dementia and the phenomenon of social death. Nurs Ethics. 2011 Sep;18(5):662–71.

6. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5. New School Library.

7. World Health Organization (1992). The ICD-10 Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines.

8. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. Nat Rev Neurol. 2014 Nov;10(11):634–42.

9. Yaffe K., Helmkamp C., Miller B. (2000). Encyclopedia of Stress, Three-Volume Set. Fink G. (eds),Academic Press 1st Edition (1):158-164.

10. Velayudhan L, Lovestone S. Smell identification test as a treatment response marker in patients with Alzheimer disease receiving donepezil. J Clin Psychopharmacol. 2009 Aug;29(4):387–90.

11. Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. J Neuropathol Exp Neurol. 2009 Jan;68(1):1–14.

12. Hoover BR, Reed MN, Su J, Penrod RD, Kotilinek LA, Grant MK, et al. Tau mislocalization to dendritic spines mediates synaptic dysfunction independently of neurodegeneration. Neuron. 2010 Dec 22;68(6):1067–81.

13. Iqbal K, Liu F, Gong C-X. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. Nat Rev Neurol. 2016 Jan;12(1):15–27.

14. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol. 2010 Jan;9(1):119.

15. Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. Behav Brain Res. 2011 Aug 10;221(2):555–63.

16. Haupt M, Romero B, Kurz A. Delusions and Hallucinations in Alzheimer's Disease: Results from a Two-Year Longitudinal Study. Int J Geriatr Psychiatry. 1996 Nov 1;11(11):965–72.

17. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. Brain Res Brain Res Rev. 1997 Jun;24(1):1–27.

18. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. Annu Rev Med. 2011;62:431–45.

19. McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. Ann N Y Acad Sci. 2001 Mar;933:265–77.

20. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. Curr Biol CB. 2014 May 19;24(10):R453-462.

21. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1998;10(2):230–1.

22. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. Horm Behav. 2003 Jan;43(1):2–15.

23. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. Nat Rev Endocrinol. 2009 Jul;5(7):374–81.

24. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol Rev. 2007 Jul;87(3):873–904.

25. Lawlor BA, Mohs RC, Losonczy M, Ryan TM, Guo L, Davis KL, et al. Hypercortisolism and Brain Ventricular Size in Normal Aging and Alzheimer's Disease. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 1994 Summer;2(3):251–2.

26. Vyas S, Rodrigues AJ, Silva JM, Tronche F, Almeida OFX, Sousa N, et al. Chronic Stress and Glucocorticoids: From Neuronal Plasticity to Neurodegeneration. Neural Plast. 2016;2016:6391686.

27. Fuchs E, Flügge G, Ohl F, Lucassen P, Vollmann-Honsdorf GK, Michaelis T. Psychosocial stress, glucocorticoids, and structural alterations in the tree shrew hippocampus. Physiol Behav. 2001 Jun;73(3):285–91.

28. Ross JA, Gliebus G, Van Bockstaele EJ. Stress induced neural reorganization: A conceptual framework linking depression and Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Jul 13;85:136–51.

29. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. Arch Intern Med. 1993 Sep 27;153(18):2093–101.

30. Radecki DT, Brown LM, Martinez J, Teyler TJ. BDNF protects against stress-induced impairments in spatial learning and memory and LTP. Hippocampus. 2005;15(2):246–53.

31. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. Curr Opin Neurobiol. 1995 Apr;5(2):205–16.

32. Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Jan;3(1):75–89.

33. Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease-a brief review of the basic science and clinical literature. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Jan;2(1):a006346.

34. Lauretti E, Li J-G, Di Meco A, Praticò D. Glucose deficit triggers tau pathology and synaptic dysfunction in a tauopathy mouse model. Transl Psychiatry. 2017 Jan 31;7(1):e1020.

35. Kim EK, Choi E-J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. Biochim Biophys Acta. 2010 Apr;1802(4):396–405.

36. Mrak RE, Griffin WS. Interleukin-1, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2001 Dec;22(6):903–8.

37. Shima K, Kuhlenbäumer G, Rupp J. Chlamydia pneumoniae infection and Alzheimer's disease: a connection to remember? Med Microbiol Immunol (Berl). 2010 Nov;199(4):283–9.

38. Itzhaki RF, Wozniak MA, Appelt DM, Balin BJ. Infiltration of the brain by pathogens causes Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2004 Jun;25(5):619–27.

39. Mao P. Oxidative Stress and Its Clinical Applications in Dementia. J Neurodegener Dis. 2013;2013:319898.

40. Lu T, Aron L, Zullo J, Pan Y, Kim H, Chen Y, et al. REST and stress resistance in ageing and Alzheimer's disease. Nature. 2014 Mar 27;507(7493):448–54.

41. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2011 May;7(3):263–9.

42. Geda YE, Schneider LS, Gitlin LN, Miller DS, Smith GS, Bell J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2013 Sep;9(5):602–8.

43. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev. 2001 Apr;81(2):741–66.

44. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2011 Mar;7(3):137–52.

45. Tools for Early Identification, Assessment, and Treatment for People with Alzheimer's Disease and Dementia. Alzheimer's Association.

46. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2016 Mar;12(3):292–323.

47. Sano M. Understanding the role of estrogen on cognition and dementia. J Neural Transm Suppl. 2000;59:223–9.

48. Swerdlow RH. Is aging part of Alzheimer's disease, or is Alzheimer's disease part of aging? Neurobiol Aging. 2007 Oct;28(10):1465–80.

49. Daulatzai MA. Neurotoxic saboteurs: straws that break the hippo's (hippocampus) back drive cognitive impairment and Alzheimer's Disease. Neurotox Res. 2013 Oct;24(3):407–59.

50. Apostolova LG, Di LJ, Duffy EL, Brook J, Elashoff D, Tseng C-H, et al. Risk factors for behavioral abnormalities in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2014;37(5–6):315–26.

51. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. Arch Neurol. 2002 Nov;59(11):1737–46.

52. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 1998 Sep;55(9):809–15.

53. Pike CJ. Sex and the development of Alzheimer's disease. J Neurosci Res. 2017 02;95(1–2):671–80.

54. Sommerlad A, Ruegger J, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G. Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Mar;89(3):231–8.

55. Wilson RS, Krueger KR, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Barnes LL, et al. Loneliness and risk of Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry. 2007 Feb;64(2):234–40.

56. Xu W, Tan L, Wang H-F, Tan M-S, Tan L, Li J-Q, et al. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Mol Neurobiol. 2016;53(5):3113–23.

57. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA. 1994 Apr 6;271(13):1004–10.

58. Østergaard SD, Mukherjee S, Sharp SJ, Proitsi P, Lotta LA, Day F, et al. Associations between Potentially Modifiable Risk Factors and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. PLoS Med. 2015 Jun;12(6):e1001841; discussion e1001841.

59. Lucey BP, Hicks TJ, McLeland JS, Toedebusch CD, Boyd J, Elbert DL, et al. Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics. Ann Neurol. 2018 Jan;83(1):197–204.

60. Biétry FA, Pfeil AM, Reich O, Schwenkglenks M, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease: A Case-Control Study Based on Swiss Claims Data. CNS Drugs. 2017 Mar;31(3):245–51.

61. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. PloS One. 2015;10(5):e0127836.

62. Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. Sleep Med Rev. 2015 Feb;19:29–38.

63. Spira AP, Chen-Edinboro LP, Wu MN, Yaffe K. Impact of sleep on the risk of cognitive decline and dementia. Curr Opin Psychiatry. 2014 Nov;27(6):478–83.

64. Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A. Sleep disturbances and dementia. Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc. 2015 Mar;15(1):65–74.

65. Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. CNS Drugs. 2001;15(10):777–96.

66. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastião YV, Wen Y, et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sleep. 2017 01;40(1).

67. Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. Clin Cornerstone. 2004;6 Suppl 1A:S16-28.

68. Shi L, Chen S-J, Ma M-Y, Bao Y-P, Han Y, Wang Y-M, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2018 Aug;40:4–16.

69. Lopez OL, Wisniewski SR, Becker JT, Boller F, DeKosky ST. Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease. Arch Neurol. 1999 Oct;56(10):1266–72.

70. Hahn EA, Wang H-X, Andel R, Fratiglioni L. A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 2014 Nov;22(11):1262–71.

71. Emmerzaal TL, Kiliaan AJ, Gustafson DR. 2003-2013: a decade of body mass index, Alzheimer's disease, and dementia. J Alzheimers Dis JAD. 2015;43(3):739–55.

72. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. 2011 May;12(5):e426-437.

73. Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. Curr Alzheimer Res. 2007 Apr;4(2):103–9.

74. Jiang T, Yu J-T, Tian Y, Tan L. Epidemiology and etiology of Alzheimer's disease: from genetic to non-genetic factors. Curr Alzheimer Res. 2013 Oct;10(8):852–67.

75. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. Alzheimers Res Ther. 2017 Sep 12;9(1):71.

76. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. Neuropsychol Rev. 2007 Sep;17(3):259–73.

77. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. PloS One. 2015;10(3):e0118333.

78. North T-L, Palmer TM, Lewis SJ, Cooper R, Power C, Pattie A, et al. Effect of smoking on physical and cognitive capability in later life: a multicohort study using observational and genetic approaches. BMJ Open. 2015 Dec 15;5(12):e008393.

79. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2014 Jun;10(3 Suppl):S122-145.

80. Levenson RW, Sturm VE, Haase CM. Emotional and behavioral symptoms in neurodegenerative disease: a model for studying the neural bases of psychopathology. Annu Rev Clin Psychol. 2014;10:581–606.

81. Zahodne LB, Nowinski CJ, Gershon RC, Manly JJ. Which psychosocial factors best predict cognitive performance in older adults? J Int Neuropsychol Soc JINS. 2014 May;20(5):487–95.

82. Marcello E, Gardoni F, Di Luca M. Alzheimer's disease and modern lifestyle: what is the role of stress? J Neurochem. 2015 Sep;134(5):795–8.

83. Tran TT, Srivareerat M, Alkadhi KA. Chronic psychosocial stress triggers cognitive impairment in a novel at-risk model of Alzheimer's disease. Neurobiol Dis. 2010 Mar;37(3):756–63.

84. Machado A, Herrera AJ, de Pablos RM, Espinosa-Oliva AM, Sarmiento M, Ayala A, et al. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease. Rev Neurosci. 2014;25(6):785–804.

85. Johansson L, Guo X, Waern M, Ostling S, Gustafson D, Bengtsson C, et al. Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. Brain J Neurol. 2010 Aug;133(Pt 8):2217–24.

86. Sotiropoulos I, Catania C, Pinto LG, Silva R, Pollerberg GE, Takashima A, et al. Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2011 May 25;31(21):7840–7.

87. Sundström A, Rönnlund M, Adolfsson R, Nilsson L-G. Stressful life events are not associated with the development of dementia. Int Psychogeriatr. 2014 Jan;26(1):147–54.

88. Dawson NT, Powers SM, Krestar M, Yarry SJ, Judge KS. Predictors of self-reported psychosocial outcomes in individuals with dementia. The Gerontologist. 2013 Oct;53(5):748–59.

89. Porter VR, Buxton WG, Fairbanks LA, Strickland T, O'Connor SM, Rosenberg-Thompson S, et al. Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2003;15(2):180–6.

90. Sampath D, Sathyanesan M, Newton SS. Cognitive dysfunction in major depression and Alzheimer's disease is associated with hippocampal-prefrontal cortex dysconnectivity. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13:1509–19.

91. Simard M, Hudon C, van Reekum R. Psychological distress and risk for dementia. Curr Psychiatry Rep. 2009 Feb;11(1):41–7.

92. Aznar S, Knudsen GM. Depression and Alzheimer's disease: is stress the initiating factor in a common neuropathological cascade? J Alzheimers Dis JAD. 2011;23(2):177–93.

93. Van der Mussele S, Fransen E, Struyfs H, Luyckx J, Mariën P, Saerens J, et al. Depression in mild cognitive impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: a longitudinal study. J Alzheimers Dis JAD. 2014;42(4):1239–50.

94. Terracciano A, Sutin AR, An Y, O'Brien RJ, Ferrucci L, Zonderman AB, et al. Personality and risk of Alzheimer's disease: new data and meta-analysis. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2014 Mar;10(2):179–86.

95. Naglie G, Hogan DB, Krahn M, Beattie BL, Black SE, Macknight C, et al. Predictors of patient self-ratings of quality of life in Alzheimer disease: cross-sectional results from the Canadian Alzheimer's Disease Quality of Life Study. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 2011 Oct;19(10):881–90.

96. Starkstein SE, Mizrahi R, Garau L. Specificity of symptoms of depression in Alzheimer disease: a longitudinal analysis. Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry. 2005 Sep;13(9):802–7.

97. Ghatavi K, Nicolson R, MacDonald C, Osher S, Levitt A. Defining guilt in depression: a comparison of subjects with major depression, chronic medical illness and healthy controls. J Affect Disord. 2002 Apr;68(2–3):307–15.

98. Roth L, Kaffenberger T, Herwig U, Brühl AB. Brain activation associated with pride and shame. Neuropsychobiology. 2014;69(2):95–106.

99. Fontenelle LF, de Oliveira-Souza R, Moll J. The rise of moral emotions in neuropsychiatry. Dialogues Clin Neurosci. 2015 Dec;17(4):411–20.

100. Carnì S, Petrocchi N, Del Miglio C, Mancini F, Couyoumdjian A. Intrapsychic and interpersonal guilt: a critical review of the recent literature. Cogn Process. 2013 Nov;14(4):333–46.

101. Dröes RM, Chattat R, Diaz A, Gove D, Graff M, Murphy K, et al. Social health and dementia: a European consensus on the operationalization of the concept and directions for research and practice. Aging Ment Health. 2017;21(1):4–17.

102. Mattisson C, Horstmann V, Bogren M. Relationship of SOC with sociodemographic variables, mental disorders and mortality. Scand J Public Health. 2014 Jul;42(5):434–45.

103. Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. Eur J Neurol. 1996 May;3(3):198–202.

104. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. J Pers Soc Psychol. 1988 Jun;54(6):1063–70.

105. Osman A, Wong JL, Bagge CL, Freedenthal S, Gutierrez PM, Lozano G. The Depression Anxiety Stress Scales-21 (DASS-21): further examination of dimensions, scale reliability, and correlates. J Clin Psychol. 2012 Dec;68(12):1322–38.

106. Marschall, D., Sanftner, J., & Tangney, J. P. (1994). The State Shame and Guilt Scale. George Mason University, Fairfax VA.

107. Antonovsky A. Unraveling the mystery of health: How people manage stress and stay well. San Francisco, CA, US: Jossey-Bass; 1987. xx, 218.

108. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué I Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 5;(3):CD010783.

109. Bynum WE, Artino AR. Who Am I, and Who Do I Strive to Be? Applying a Theory of Self-Conscious Emotions to Medical Education. Acad Med J Assoc Am Med Coll. 2018 Jun;93(6):874–80.

110. Goodkind MS, Sturm VE, Ascher EA, Shdo SM, Miller BL, Rankin KP, et al. Emotion recognition in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: A new film-based assessment. Emot Wash DC. 2015 Aug;15(4):416–27.

111. Gallagher M, Chiba AA. The amygdala and emotion. Curr Opin Neurobiol. 1996 Apr 1;6(2):221–7.

112. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci. 2000;23:155–84.

113. Schneider G, Driesch G, Kruse A, Wachter M, Nehen H-G, Heuft G. What influences self-perception of health in the elderly? The role of objective health condition, subjective well-being and sense of coherence. Arch Gerontol Geriatr. 2004 Dec;39(3):227–37.

114. Hedman R, Hellström I, Ternestedt B-M, Hansebo G, Norberg A. Sense of Self in Alzheimer's Research Participants. Clin Nurs Res. 2018 Feb;27(2):191–212.

115. Au N, Johnston DW. Self-assessed health: what does it mean and what does it hide? Soc Sci Med 1982. 2014 Nov;121:21–8.

116. Finney GR, Minagar A, Heilman KM. Assessment of Mental Status. Neurol Clin. 2016 Feb;34(1):1–16.

117. El Haj M, Antoine P, Nandrino JL, Kapogiannis D. Autobiographical memory decline in Alzheimer's disease, a theoretical and clinical overview. Ageing Res Rev. 2015 Sep;23(Pt B):183–92.

118. Maclean PD. The limbic system ("visceral brain") and emotional behavior. AMA Arch Neurol Psychiatry. 1955 Feb;73(2):130–4.

119. Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? Neurosci Biobehav Rev. 2006;30(2):215–38.

120. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol. 1954 Dec;47(6):419–27.

121. Wise RA, Rompre PP. Brain dopamine and reward. Annu Rev Psychol. 1989;40:191–225.

122. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. Curr Opin Neurobiol. 2002 Apr;12(2):169–77.

123. Holland PC, Gallagher M. Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. Curr Opin Neurobiol. 2004 Apr;14(2):148–55.

124. Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. Ann N Y Acad Sci. 1998 Jun 30;851:311–35.

125. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA. 1992 Mar 4;267(9):1244–52.

126. Sapolsky RM. Stress and plasticity in the limbic system. Neurochem Res. 2003 Nov;28(11):1735–42.

127. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res. 2002 Oct;53(4):865–71.

128. Oliveira JF, Dias NS, Correia M, Gama-Pereira F, Sardinha VM, Lima A, et al. Chronic stress disrupts neural coherence between cortico-limbic structures. Front Neural Circuits. 2013;7:10.

129. Heatherton TF. Neuroscience of Self and Self-Regulation. Annu Rev Psychol. 2011;62:363–90.

130. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OFX, Van Dam AM, Rajkowska G, et al. Neuropathology of stress. Acta Neuropathol (Berl). 2014 Jan;127(1):109–35.

131. Bloss EB, Janssen WG, McEwen BS, Morrison JH. Interactive effects of stress and aging on structural plasticity in the prefrontal cortex. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2010 May 12;30(19):6726–31.

132. Brunson KL, Kramár E, Lin B, Chen Y, Colgin LL, Yanagihara TK, et al. Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2005 Oct 12;25(41):9328–38.

133. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. N Engl J Med. 1998 Jan 15;338(3):171–9.

134. Schwabe L, Wolf OT. Stress and multiple memory systems: from "thinking" to "doing." Trends Cogn Sci. 2013 Feb;17(2):60–8.

135. McEwen BS. Stress and the aging hippocampus. Front Neuroendocrinol. 1999 Jan;20(1):49–70.

136. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. Nat Rev Neurosci. 2005 Jun;6(6):463–75.

137. Schwabe L, Joëls M, Roozendaal B, Wolf OT, Oitzl MS. Stress effects on memory: an update and integration. Neurosci Biobehav Rev. 2012 Aug;36(7):1740–9.

138. Porter NM, Landfield PW. Stress hormones and brain aging: adding injury to insult? Nat Neurosci. 1998 May;1(1):3–4.

139. Soares JM, Sampaio A, Ferreira LM, Santos NC, Marques P, Marques F, et al. Stress Impact on Resting State Brain Networks. PloS One. 2013;8(6):e66500.

140. Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. Nat Rev Neurosci. 2009 Jun;10(6):423–33.

141. Lupien SJ, Lepage M. Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. Behav Brain Res. 2001 Dec 14;127(1–2):137–58.

142. Nicolaides NC, Kyratzi E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. Neuroimmunomodulation. 2015;22(1–2):6–19.

143. Stress, Appraisal, and Coping [Internet]. [cited 2018 Jan 20]. Available from: https://www.goodreads.com/work/best_book/507297-stress-appraisal-and-coping

144. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. Brain Cogn. 2007 Dec;65(3):209–37.

145. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. J Clin Endocrinol Metab. 1946 Feb;6:117–230.

146. Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders. Neuro Endocrinol Lett. 2002 Jun;23(3):199–208.

147. Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. Nat Rev Neurosci. 2002 Jun;3(6):453–62.

148. Zaslav MR. Shame-related states of mind in psychotherapy. J Psychother Pract Res. 1998;7(2):154–66.

149. Hedman E, Ström P, Stünkel A, Mörtberg E. Shame and guilt in social anxiety disorder: effects of cognitive behavior therapy and association with social anxiety and depressive symptoms. PloS One. 2013;8(4):e61713.