



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΥΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΣ»**

**«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΑ ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΑ
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΟΙΑ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ»**

Κουλουτμπάνη Κομάνθη

Διδακτορική διατριβή

**ΘΕΣΜΙΚΟ – ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΟ ΠΕΛΙΟ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΘΛΗΤΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

ΙΟΥΛΙΟΣ 2021

© Copyright
Κουλουμπάνη Κομάνθη
Σχολή Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Εθνικής Αντίστασης 41, 172 37, Δάφνη, Αθήνα

Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Καρτερολιώτης Κωνσταντίνος (Επιβλέπων)

Καθηγητής Μεθοδολογίας Έρευνας στη Φυσική Αγωγή και Αθλητισμό,
Σ.Ε.Φ.Α.Α., Ε.Κ.Π.Α.

Πολίτης Αντώνιος

Καθηγητής Ψυχιατρικής Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής, Αιγινήτειο Νοσοκομείο
Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Ε.Κ.Π.Α.

Βενετσάνου Φωτεινή

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διδακτικής και Προπονητικής Βασικής Γυμναστικής,
Σ.Ε.Φ.Α.Α., Ε.Κ.Π.Α.

Ψυχουντάκη Μαρία

Καθηγήτρια Ψυχολογίας - Αθλητικής Ψυχολογίας, Σ.Ε.Φ.Α.Α., Ε.Κ.Π.Α.

Σκορδίλης Εμμανουήλ

Αναπληρωτής Καθηγητής Προσαρμοσμένης Κινητικής Αγωγής, Σ.Ε.Φ.Α.Α.,
Ε.Κ.Π.Α.

Δανιά Ασπασία

Επίκουρη Καθηγήτρια Διδακτικής Φυσικής Αγωγής, Σ.Ε.Φ.Α.Α., Ε.Κ.Π.Α.

Σταύρου Νεκτάριος

Επίκουρος Καθηγητής Αθλητικής Ψυχολογίας - Κινητικής Συμπεριφοράς,
Σ.Ε.Φ.Α.Α., Ε.Κ.Π.Α.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστημίων Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ "ΦΥΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΣ"

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ
ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ
Της Κομάνθης Κουλουμπάνη**

Η επταμελής εξεταστική επιτροπή, που ορίστηκε από τη Συνέλευση του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Αθηνών στη συνεδρία της 22/6/2021 για την κρίση και αξιολόγηση της διδακτορικής διατριβής της **κ. Κομάνθης Κουλουμπάνη** με τίτλο: «Η επίδραση της άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών με άνοια: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση» αποτελούμενη από τους κ.κ. **Κ. Καρτερολιώτη** Καθηγητή του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπων), **Αντ. Πολίτη** Καθηγητή του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Φ. Βενετσάνου** Αναπλ. Καθηγήτρια του Τμήματος Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Μ. Ψυχουντάκη** Καθηγήτρια του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ε. Σκορδίλη** Αναπλ. Καθηγήτρια του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Α. Δανιά** Επίκ. Καθηγήτρια Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ν. Σταύρου** Επίκ. Καθηγητή του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών εκλήθησαν σήμερα 22/7/2021 ημέρα Πέμπτη και ώρα 12:30 ύστερα από επίσημη έγγραφη πρόσκληση μέσω τηλεδιάσκεψης στην ηλεκτρονική πλατφόρμα

[Webex \(https://uoa.webex.com/uoa/j.php?MTID=m5de48af34a5686c2150eb6654436e6ee\)](https://uoa.webex.com/uoa/j.php?MTID=m5de48af34a5686c2150eb6654436e6ee), προκειμένου να κρίνουν και αξιολογήσουν την παραπάνω διατριβή.

Μετά από διεξοδική συζήτηση και ανταλλαγή απόψεων τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής κατέληξαν ότι η κρίσιμη διατριβή πληροί όλους τους όρους εκπόνησής της, είναι πρωτότυπη και προάγει την επιστημονική γνώση και ως εκ τούτου κρίνεται αποδεκτή και εγκρίνεται και βαθμολογείται ως ΑΡΙΣΤΑ

Τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής:

Κ. Καρτερολιώτης, Καθηγητής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

KONSTANTINOS KARTEROLIOTIS
22.07.2021 17:15

Α. Πολίτης, Καθηγητής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Antonios Politis
24.07.2021 20:52

Φ. Βενετσάνου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΦΩΤΗΣ ΒΕΝΕΤΣΑΝΟΣ
22.07.2021 16:54

Μ. Ψυχουντάκη, Καθηγήτρια του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Maria Psychountaki
25.07.2021 16:54

Ε. Σκορδίλης, Αναπληρωτής Καθηγητής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

EMMANOUIL SKORDILIS
Digitally signed by EMMANOUIL SKORDILIS
Date: 2021.07.13 13:49:11 +03'

Α. Δανιά, Επίκουρη Καθηγήτρια του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Aspasia Dania
Jul 26 2021 9:36 AM

Ν. Σταύρου, Επίκουρος Καθηγητής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί το επιστέγασμα ενός δύσκολου αλλά ενδιαφέροντος ταξιδιού που κράτησε περίπου πέντε χρόνια. Στην πορεία αυτού του ταξιδιού είχα την τύχη να μοιραστώ τους προβληματισμούς και τις ανησυχίες μου με αξιόλογους ανθρώπους, χωρίς τη συμβολή και την υποστήριξη των οποίων δεν θα ήταν δυνατή η υλοποίηση αυτής της μελέτης. Φτάνοντας λοιπόν στην ολοκλήρωσή της νιώθω την ανάγκη να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε εκείνους που στάθηκαν υπομονετικά δίπλα μου δίνοντας μου δύναμη να συνεχίζω.

Το πρώτο μεγάλο ευχαριστώ το οφείλω στον Επιβλέποντα του διδακτορικού μου Καθηγητή κ. Καρτερολιώτη Κωνσταντίνο για τη συνεχή καθοδήγηση, την ενθάρρυνση και τη γενναιόδωρη διάθεση του χρόνου του σε όλα τα στάδια του εγχειρήματος αυτού. Τον ευχαριστώ από καρδιάς για τις ευκαιρίες που μου πρόσφερε και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε σε κάθε πτυχή της πολυετούς μας συνεργασίας. Τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου θα ήθελα να απευθύνω επίσης, στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα. Βενετσάνου Φωτεινή για την αδιάλειπτη φροντίδα και τη στήριξή της τόσο την επιστημονική όσο και τη συναισθηματική καθώς και τον Καθηγητή κ. Πολίτη Αντώνη για την αμέριστη βοήθεια και τις εποικοδομητικές του παρεμβάσεις στην όλη διαδικασία.

Πολλά ευχαριστώ οφείλω, επίσης, στα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Επιτροπής: την Καθηγήτρια κα. Ψυχουντάκη Μαρία, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Σκορδίλη Εμμανουήλ, την Επίκουρη Καθηγήτρια κα. Δανιά Ασπασία και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Σταύρου Νεκτάριο για την τιμή που μου έκαναν να συμμετέχουν στην κρίση του διδακτορικού μου. Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στον κ. Ντίνα Πέτρο ο οποίος με την επιστημονική του καθοδήγηση συνέβαλε τα μέγιστα στην πραγματοποίηση αυτής της μελέτης, καθώς και στην κα. Μαρκάτη Αλεξάνδρα για την πολύτιμη βοήθειά της.

Ιδιαίτερα ευγνώμων αισθάνομαι απέναντι στη φίλη, συνάδελφο και συνοδοιπόρο σε αυτό το ταξίδι Βίκυ Καϊόγλου για τη θετική της πάντα διάθεση, τις ατελείωτες συζητήσεις μας και την στήριξη που μου πρόσφερε απλόχερα από την πρώτη στιγμή. Νιώθω, επίσης, την ανάγκη να ευχαριστήσω από καρδιάς την καλή

φίλη και συνάδελφο Μαίρη Χαλά-Τσελέντη, αλλά και τον αγαπημένο εξάδελφο Κυριάκο Καρσερά οι οποίοι ήταν πάντα πρόθυμοι να βοηθήσουν.

Η ολοκλήρωση όμως της διατριβής μου θα ήταν αδύνατη χωρίς την στήριξη της οικογένειάς μου. Οφείλω λοιπόν ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου για την αγάπη και την συμπαράστασή τους, στον σύζυγό μου Θεοδόση για τη δυνατότητα που μου έδωσε να ξεκινήσω, να συνεχίσω και να φέρω εις πέρας την προσπάθεια αυτή και στις αγαπημένες μου κόρες Ειρήνη και Αντωνία για την κατανόηση και την υπομονή που έδειξαν τις ώρες που έλειπα από κοντά τους.

«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΑ ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΟΙΑ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ»

Περίληψη

Η διαχείριση νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων (ΝΨΣ) που εκδηλώνουν συχνά ασθενείς με άνοια αποτελεί σημαντική πρόκληση στην αντιμετώπιση της νόσου. Ειδικότερα, συμπτώματα, όπως ψυχοκινητική ανησυχία, απάθεια, άγχος, κατάθλιψη, ψευδαισθήσεις συνδέονται με χαμηλή ποιότητα ζωής, αύξηση της επιβάρυνσης των περιθαλπόντων, κακή πρόγνωση της ασθένειας, πρόωρη ιδρυματοποίηση και αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Δεδομένου ότι μέχρι σήμερα η κλινική διαχείριση των ΝΨΣ γίνεται κυρίως φαρμακευτικά και τα φάρμακα που χορηγούνται για τον σκοπό αυτό σχετίζονται με σημαντικές παρενέργειες, η ανάγκη εναλλακτικών μη-φαρμακευτικών παρεμβάσεων εμφανίζεται επιτακτική. Στο παραπάνω πλαίσιο αναφοράς, επιδίωξη της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν ο συστηματικός προσδιορισμός της επίδρασης της σωματικής άσκησης στα ΝΨΣ της άνοιας. Για τον σκοπό αυτό εκπονήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση των δεδομένων, σύμφωνα με τις κατευθύνσεις του «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses» (PRISMA). Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας διεξήχθη σε πέντε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (SCOPUS, PubMed, SPORTDiscus, Web of Science και ScienceDirect) με τη χρήση του κατάλληλου αλγόριθμου. Αναζητήθηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές οι οποίες: (α) είχαν εφαρμόσει παρεμβάσεις σωματικής άσκησης με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (δηλ. είδος, συχνότητα, ένταση και διάρκεια) σε ασθενείς με άνοια ή ήπια νοητική εξασθένηση, (β) μελέτησαν την επίδραση της άσκησης στα νευροψυχιατρικά τους συμπτώματα και (γ) σύγκριναν την επίδραση αυτή σε σχέση με μία ομάδα ελέγχου που δεν ακολούθησε κάποιο πρόγραμμα άσκησης. Από τις 512 καταχωρήσεις που εντοπίστηκαν, δεκατρείς μελέτες πληρούσαν τα προαναφερόμενα κριτήρια με συνολικό αριθμό συμμετεχόντων 1.846 άτομα. Δώδεκα από τις περιληφθείσες μελέτες μέτρησαν τη συνολική βαθμολογία των ΝΨΣ, οκτώ την κατάθλιψη και μία μελέτη τα συμπτώματα ψυχοκινητικής ανησυχίας. Οι μετα-αναλύσεις αποκάλυψαν ότι η σωματική άσκηση περιορίζει

σημαντικά τη συνολική βαθμολογία των ΝΨΣ (διαφορά μέσων = -5,28, 95% CI = -9,46 έως -1,11, P = 0,01) και τα συμπτώματα κατάθλιψης (τυποποιημένη διαφορά μέσων = -0,16, 95% CI = -0,29 έως -0,02, P = 0,02). Επιπροσθέτως, στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε θετική επίδραση στα συμπτώματα ψυχοκινητικής ανησυχίας. Αναφορικά με την αξιολόγηση της ποιότητας επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων, η ανάλυση «Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation» (GRADE) αποκάλυψε υψηλή βεβαιότητα για τα αποτελέσματα όσον αφορά την επίδραση της άσκησης στα συμπτώματα κατάθλιψης και μέτρια βεβαιότητα όσον αφορά τα ΝΨΣ συνολικά. Συνοψίζοντας, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η σωματική άσκηση αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη εναλλακτική προσέγγιση στη μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της άνοιας, καθώς μπορεί να είναι αποτελεσματική στη διαχείριση των ΝΨΣ. Ωστόσο, απαιτείται η εφαρμογή σαφών πρακτικών συστάσεων και ειδικά σχεδιασμένων προγραμμάτων, ώστε η σωματική άσκηση να ενταχθεί στο καθημερινό πρόγραμμα των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: φυσική δραστηριότητα, άνοια, νόσος Alzheimer, ήπια νοητική εξασθένηση, νευροψυχιατρικά συμπτώματα, ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις

“THE EFFECT OF EXERCISE ON NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS IN DEMENTIA PATIENTS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS”

Abstract

The management of the neuropsychiatric symptoms (NPS) that often occur in dementia patients constitutes a major challenge in the treatment of this disease. In particular, symptoms such as agitation, apathy, anxiety, depression, and hallucinations are associated with low quality of life, increased caregiver burden, poor prognosis, premature institutionalization, and increased risk of mortality. Since to date the clinical management of NPS is mainly pharmacological and the drugs administered for this purpose are associated with significant side effects, there seems to be a pressing need for alternative non-pharmacological interventions. On the basis of the above, this doctoral dissertation aimed to systematically determine the effect of physical exercise on NPS in dementia. To this end, a systematic review of the literature and meta-analysis of the data were conducted, in accordance with the guidelines of “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA). Five databases (SCOPUS, PubMed, SPORTDiscus, Web of Science and ScienceDirect) were searched using the appropriate algorithm to find randomized controlled trials (RCTs) that: (a) applied physical exercise interventions with specific characteristics (i.e., type, frequency, intensity, and duration) in patients with dementia or mild cognitive impairment, (b) studied the effect of exercise on their NPS, and (c) compared this effect with a control group that did not follow an exercise programme. Out of 512 records identified, thirteen studies met the above criteria, involving a total of 1846 participants. Twelve of the included studies measured the total score of NPS, eight measured symptoms of depression, and one measured symptoms of agitation. The meta-analyses revealed that physical exercise significantly reduces the total score of NPS (mean difference = -5.28, 95% CI = -9.46 to -1.11, P = 0.01) and depression symptoms (standardized mean difference = -0.16, 95% CI = -0.29 to -0.02, P = 0.02). Furthermore, a positive effect was observed on symptoms of agitation. With regard to rating the quality of evidence, “Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) analysis revealed high confidence in the effect estimate as concerns the effect of exercise on

symptoms of depression, and moderate confidence as concerns the total score of NPS. In summary, substantial evidence indicates physical exercise to be a highly promising alternative approach for the non-pharmacological treatment of dementia, as it may be effective in the management of NPS. However, specific practical recommendations and specially designed programmes need to be applied in order to effectively incorporate physical exercise into the daily routines of dementia patients.

Key words: physical activity, dementia, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, neuropsychiatric symptoms, psychosocial interventions

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πρακτικό Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.....	iv
Ευχαριστίες.....	v
Περίληψη.....	vii
Abstract.....	ix
Πίνακας Περιεχομένων.....	xi
Κατάλογος Σχημάτων.....	xvi
Κατάλογος Πινάκων.....	xvi
Κατάλογος Συντομογραφιών.....	xvii
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1. Ορισμός και διατύπωση του προβλήματος.....	1
1.2. Ερευνητικά Ερωτήματα.....	8
1.3. Σημασία της έρευνας.....	8
1.4. Οριοθετήσεις και περιορισμοί.....	10
1.5. Περιγραφή των όρων.....	11
II. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	14
2.1. Άνοια.....	14
2.2. Ήπια Νοητική Εξασθένηση.....	16
2.3. Τα είδη της άνοιας.....	18
2.3.1. Η άνοια τύπου Alzheimer.....	18
2.3.2. Η αγγειακή άνοια.....	22
2.3.3. Η μετωποκροταφική άνοια.....	24
2.3.4. Η άνοια με σωμάτια Lewy.....	26
2.3.5. Η άνοια στη νόσο Parkinson.....	27

2.4. Νευροψυχιατρικά συμπτώματα σε ασθενείς με άνοια.....	29
2.4.1. Ήπια Νοητική Εξασθένηση και Νευροψυχιατρικά Συμπτώματα.....	32
2.4.2. Επιπολασμός των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων στην άνοια.....	34
2.4.3. Απάθεια.....	35
2.4.4. Κατάθλιψη.....	37
2.4.5. Ψυχοκινητική ανησυχία/Επιθετικότητα.....	40
2.4.6. Παραληρητικές ιδέες.....	41
2.4.7. Ψευδαισθήσεις.....	42
2.4.8. Άγχος.....	43
2.4.9. Ευερεθιστότητα.....	45
2.4.10. Άρση αναστολών.....	47
2.4.11. Παθολογική κινητική συμπεριφορά.....	50
2.4.12. Αλλαγές διατροφικής συμπεριφοράς/όρεξης.....	52
2.4.13. Διαταραχές ύπνου.....	53
2.4.14. Ενθουσιασμός/Ευφορική διάθεση.....	54
2.4.15. Ήπια Συμπεριφορική Διαταραχή.....	55
2.4.16. Κλίμακες αξιολόγησης.....	57
2.4.17. Αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων στην άνοια....	59
2.5. Η επίδραση της σωματικής άσκησης στην άνοια.....	60
2.5.1. Η σωματική άσκηση ως μέσο πρόληψης.....	60
2.5.2. Παρεμβατικά προγράμματα άσκησης σε ασθενείς με άνοια.....	65

2.5.3. Πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί.....	67
2.6. Η αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων σωματικής άσκησης στη διαχείριση νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων ασθενών με άνοια.....	69
2.7. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.....	74
III. ΜΕΘΟΔΟΣ.....	82
3.1. Στρατηγική αναζήτησης.....	82
3.2. Κριτήρια επιλογής – ένταξης μελετών.....	83
3.3. Μελετώμενα μεγέθη	84
3.4. Είδος μελετών.....	84
3.5. Επιλογή μελετών.....	84
3.6. Αξιολόγηση της ποιότητας των αναφερόμενων δεδομένων.....	85
3.7. Αξιολόγηση του κινδύνου σφάλματος μεροληψίας.....	85
3.8. Εξαγωγή και διαχείριση δεδομένων.....	87
3.9. Μετρήσεις επίδρασης παρεμβατικών προγραμμάτων άσκησης.....	89
3.10. Αξιολόγηση ετερογένειας.....	90
3.11. Σύνθεση δεδομένων.....	90
3.12. Αξιολόγηση της ποιότητας επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων..	91
IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	95
4.1. Αποτελέσματα αναζήτησης.....	95
4.2. Μελετώμενα μεγέθη-Εκβάσεις.....	106
4.2.1. Νευροψυχιατρικά συμπτώματα.....	106
4.2.2. Μεμονωμένα συμπτώματα.....	106
4.2.2.1. Κατάθλιψη.....	106
4.2.2.2. Ψυχοκινητική ανησυχία.....	107
4.3. Αξιολόγηση της ποιότητας των αναφερόμενων δεδομένων.....	107

4.4. Αξιολόγηση του κινδύνου σφάλματος μεροληψίας.....	108
4.4.1. Μεροληψία επιλογής (selection bias).....	108
4.4.2. Μεροληψία εκτέλεσης (performance bias).....	110
4.4.3. Μεροληψία εντοπισμού (detection bias).....	110
4.4.4. Μεροληψία απώλειας (attrition bias).....	111
4.4.5. Μεροληψία αναφοράς (reporting bias).....	111
4.4.6. Άλλο είδος μεροληψίας (other bias).....	112
4.5. Επιδράσεις παρεμβάσεων.....	112
4.5.1. Νευροψυχιατρικά συμπτώματα.....	113
4.5.2. Κατάθλιψη.....	116
4.5.3. Ψυχοκινητική ανησυχία.....	118
4.6. Αξιολόγηση της ποιότητας επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων μέσω του συστήματος GRADE.....	118
4.6.1. Πρώτη σύγκριση. Η σωματική άσκηση σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία- Νευροψυχιατρικά συμπτώματα.....	119
4.6.2. Δεύτερη σύγκριση. Η σωματική άσκηση σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία- Κατάθλιψη.....	120
4.7. Σύθεση αποτελεσμάτων σύμφωνα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των παρεμβάσεων άσκησης.....	122
4.7.1. Παρεμβάσεις αερόβιας άσκησης.....	122
4.7.2. Πολυδιάστατες παρεμβάσεις άσκησης.....	126

4.7.3. Παρέμβαση μυϊκής ενδυνάμωσης.....	128
V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	130
VI. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	140
VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	142
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1	195
Λίστα ελέγχου PRISMA όσον αφορά τα στοιχεία που πρέπει να συμπεριληφθούν κατά την αναφορά μιας συστηματικής ανασκόπησης ή μετα-ανάλυσης..	195
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2	199
Αλγόριθμος αναζήτησης της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων PubMed....	199
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3	200
Κατάλογος στοιχείων που θα πρέπει να περιληφθούν στην αναφορά μιας τυχαιοποιημένης δοκιμής σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT 2010	200
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4	203
Πίνακας αξιολόγησης της ποιότητας των αναφερόμενων αποτελεσμάτων κάθε μελέτης χρησιμοποιώντας τη λίστα ελέγχου CONSORT.....	203
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5	204
Συνοπτική παρουσίαση ευρημάτων - Επίδραση της σωματικής άσκησης στα ΝΨΣ της άνοιας.....	204
Ανάλυση GRADE για την αξιολόγηση της ποιότητας επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων.....	205

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 2.1. Σημείο επιπολασμού των συμπτωμάτων του NPI (NPI> 0)	34
Σχήμα 2.2. Ιεραρχία αποδεικτικών στοιχείων για ερωτήσεις που αφορούν την αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης ή θεραπείας.....	75
Σχήμα 4.1. Διάγραμμα ροής - Διαδικασία εξέτασης και επιλογής των μελετών για ένταξή τους στη συστηματική ανασκόπηση.....	96
Σχήμα 4.2. Σύνοψη αξιολόγησης του κινδύνου σφάλματος μεροληψίας των μελετών της παρούσας ανασκόπησης.....	109
Σχήμα 4.3. Παρουσίαση του ποσοστιαίου κινδύνου σφάλματος μεροληψίας...	110
Σχήμα 4.4. Διάγραμμα «δάσος» πρώτης σύγκρισης: Η σωματική άσκηση σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία - Νευροψυχιατρικά συμπτώματα.....	114
Σχήμα 4.5. Διάγραμμα «δάσος» δεύτερης σύγκρισης: Η σωματική άσκηση σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία – Κατάθλιψη.....	117

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2.1. Τα κριτήρια διάγνωσης της ΗΣΔ σύμφωνα με την ISTAART-AA.....	57
Πίνακας 4.1. Κύρια χαρακτηριστικά των μελετών της παρούσας ανασκόπησης.....	97
Πίνακας 4.2. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των παρεμβατικών προγραμμάτων άσκησης των μελετών της παρούσας ανασκόπησης.....	103

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΔΚΖ: Δραστηριότητες Καθημερινής Ζωής

ΗΝΕ: Ήπια Νοητική Εξασθένηση

ΗΣΔ: Ήπια Συμπεριφορική Διαταραχή

ΝΑ: Νόσος Alzheimer

ΝΑ: Νοητική Λειτουργία

ΝΨΣ: Νευροψυχιατρικά Συμπτώματα

ΟΕ: Ομάδα Ελέγχου

ΠΟ: Πειραματική Ομάδα

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΦΔ: Φυσική Δραστηριότητα

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

NPI: Neuropsychiatric Inventory

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Ορισμός και διατύπωση του προβλήματος

Τις τελευταίες δεκαετίες η κατακόρυφη αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης έχει αλλάξει την πληθυσμιακή διάρθρωση παγκοσμίως, διαμορφώνοντας νέα κοινωνικά και οικονομικά δεδομένα. Προβλέπεται ότι, μέχρι το 2050, το 16% του πληθυσμού θα αποτελείται από άτομα άνω των 65 ετών, ενώ ο αριθμός των ατόμων ηλικίας 80 ετών και άνω αναμένεται να τριπλασιαστεί (από 143 εκατομμύρια το 2019, σε 426 εκατομμύρια το 2050) (United Nations, 2020). Αναπόφευκτα, η γήρανση του πληθυσμού έφερε στο προσκήνιο την άνοια ως μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία, με σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις. Σε παγκόσμιο επίπεδο, περίπου 50 εκατομμύρια άνθρωποι υποφέρουν από άνοια και προβλέπεται να αυξηθούν σε 82 εκατομμύρια μέχρι το 2030 και σε 152 εκατομμύρια μέχρι το 2050 (World Health Organization; WHO, 2019). Συνεπώς, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας καθιστά την άνοια προτεραιότητα για τη δημόσια υγεία, παροτρύνοντας τις κυβερνήσεις να εστιάσουν στην πρόληψη, στις αποτελεσματικές θεραπείες και στη βελτίωση των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης (WHO, 2012).

Η άνοια είναι ένα επίκτητο εγκεφαλικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από έκπτωση της νοητικής λειτουργίας (από ένα προηγούμενο επίπεδο), με εξασθένηση σε δύο ή περισσότερους νοητικούς τομείς, όπως μνήμη, εκτελεστικές λειτουργίες, προσοχή, γλώσσα, κοινωνική νόηση και κρίση, ψυχοκινητική ταχύτητα και οπτικοαντιληπτικές ή οπτικοακουστικές ικανότητες. Η νοητική εξασθένηση δεν αποδίδεται εξ ολοκλήρου στη φυσιολογική γήρανση και παρεμποδίζει σημαντικά την ανεξαρτησία του ατόμου όσον αφορά τις καθημερινές του δραστηριότητες (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-11, 2019).

Με δεδομένο ότι μέχρι στιγμής δεν έχει βρεθεί αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης της άνοιας και οι υπάρχουσες θεραπείες είναι συμπτωματικές, η πρόληψη και η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου αποκτούν ιδιαίτερη αξία (Kemoun et al., 2010; Lange-Asschenfeldt & Kojda, 2008; Petersen et al., 2018;

Steinberg, Leoutsakos, Podewils, & Lyketsos, 2009; Zhou, Fu, Hong, Wang, & Fang, 2017). Στην κατηγορία των εναλλακτικών μη φαρμακευτικών προσεγγίσεων κερδίζουν συνεχώς έδαφος παρεμβάσεις σωματικής άσκησης. Πλήθος ερευνών έχουν δείξει ότι παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής του ατόμου, όπως η φυσική δραστηριότητα (ΦΔ) και η άσκηση, μπορούν να συμβάλουν σημαντικά στην πρόληψη της άνοιας και της νόσου Alzheimer (NA) (DeFina et al., 2013; Fondell et al., 2018; Fratiglioni, Paillard-Borg, & Winblad, 2004; Kishimoto et al., 2016; Larson et al., 2006; Soni et al., 2019; Tan et al., 2017; Zhou et al., 2017). Παρόμοια είναι τα συμπεράσματα ερευνών που εφαρμόστηκαν σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης NA λόγω γενετικής προδιάθεσης (Etnier et al., 2007; Frith & Loprinzi, 2018; Okonkwo et al., 2014). Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η σωματική άσκηση και γενικότερα ο δραστήριος τρόπος ζωής σχετίζεται με εξασθένηση της επιβλαβούς επίδρασης της ηλικίας σε βασικούς βιοδείκτες της παθοφυσιολογίας της NA (Okonkwo et al., 2014), ενώ η επίτευξη ή διατήρηση υψηλού επιπέδου αερόβιας ικανότητας προσφέρει ένα είδος προστασίας όσον αφορά την απόδοση της μνήμης και της νοητικής λειτουργίας (NA) (Etnier et al., 2007; Frith & Loprinzi, 2018).

Όπως διαπιστώνεται από τη βιβλιογραφία, η δομημένη φυσική δραστηριότητα προσφέρει σημαντικά οφέλη στα άτομα που πάσχουν από άνοια. Η σχέση, όμως, ΦΔ και άνοιας ποικίλλει ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της άσκησης που εφαρμόζεται, όπως το είδος, η ένταση, η συχνότητα και η διάρκεια της (Κουλουτμπάνη, Καρτερολιώτης, & Πολίτης, 2019). Ειδικότερα, η αερόβια άσκηση συμβάλλει στη σταθεροποίηση και τη βελτίωση της ΝΑ (Arcoverde et al., 2014; Venturelli, Scarsini, & Schena, 2011; Yang et al., 2015) και ενισχύει την κινητική και λειτουργική ικανότητα ασθενών με άνοια (Arcoverde et al., 2014; Morris et al., 2017; Sobol et al., 2016). Ως εκ τούτου, βελτιώνει την απόδοση των δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής (Venturelli et al., 2011), συνεισφέροντας, παράλληλα, στην αναβάθμιση της ποιότητας ζωής και της ψυχικής ευημερίας των συγκεκριμένων ασθενών (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Yu et al., 2015).

Στην ίδια κατεύθυνση κινούνται πολυδιάστατα παρεμβατικά προγράμματα (που συνδυάζουν διάφορα είδη σωματικής άσκησης) όσον αφορά τη διατήρηση και βελτίωση της ΝΑ και της κινητικής απόδοσης (Bossers et al., 2015; De Saa Guerra

et al., 2017; Kemoun et al., 2010). Επιπροσθέτως, η αναμενόμενη με την εξέλιξη της νόσου εξασθένηση της κινητικότητας, ενδέχεται να μπορεί να αντιμετωπιστεί με εξατομικευμένα προγράμματα άσκησης που εφαρμόζονται κατ' οίκον και είναι προσαρμοσμένα στις ανάγκες και τις ικανότητες των ασθενών (Pitkälä et al., 2013; Suttanon et al., 2013).

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν, επίσης, παρεμβάσεις που συνδυάζουν σωματικές και νοητικές ασκήσεις. Έρευνες έχουν δείξει ότι είναι αποτελεσματικές στην ενίσχυση της ΝΛ και στη διατήρηση και βελτίωση της κινητικής ικανότητας (De Andrade et al., 2013; Lee & Kim, 2018; Pedroso et al., 2012) και συμβάλλουν στην αυτονομία των ασθενών και στον περιορισμό του κινδύνου πτώσεων (Pitkälä et al., 2013; Suttanon et al., 2013). Ευεργετική επίδραση στις δυσκολίες βάδισης και ισορροπίας που αντιμετωπίζουν συχνά ασθενείς με άνοια (Cedervall, Kilander, & Aberg, 2012; Mazoretas Muñoz et al., 2010) φαίνεται ότι έχουν, επίσης, προγράμματα σωματικής άσκησης προσαρμοσμένα στη βελτίωση της κινητικότητας και της ισορροπίας (Garuffi et al., 2013; Ries, Hutson, Maralit, & Brown, 2015).

Κατά τη διάρκεια της νόσου, εκτός από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της διαταραχής των νοητικών λειτουργιών, οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν παράλληλα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, γνωστά και ως νευροψυχιατρικά συμπτώματα (ΝΨΣ), τα οποία επηρεάζουν την εξέλιξη της ασθένειας. Συχνά είναι παρόντα τη στιγμή της διάγνωσης της άνοιας (Steinberg et al., 2008), ενώ μερικά από αυτά προηγούνται της εμφάνισης των νοητικών συμπτωμάτων (Devineni & Onyike, 2015). Περιλαμβάνουν διαταραχές της διάθεσης, της αντίληψης και της συμπεριφοράς, όπως άγχος, ανησυχία, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, κατάθλιψη, άρση αναστολών, απάθεια, ευφορία, παθολογική κινητική δραστηριότητα, ψυχωσική συμπτωματολογία, διαταραχές ύπνου και αλλαγές των διατροφικών συνηθειών (Λύκουρας, Πολίτης, Γουρνέλλης, & Μαΐλλης, 2011; Lyketsos et al., 2011).

Τα παραπάνω συμπτώματα θεωρούνται από τα πιο σημαντικά συμπτώματα της κλινικής εικόνας ασθενών με άνοια, καθώς επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα

ζωής τόσο των ίδιων όσο και των φροντιστών τους (Burgio, 1996; Cerejeira, Lagarto, & Mukaetova-Ladinska, 2012; Draper et al., 2000; Fischer, Ismail, & Schweizer, 2012; Karttunen et al., 2011; Rodney, 2000) και συνδέονται με ταχύτερη νοητική εξασθένηση και επιδείνωση της νόσου σε σοβαρή άνοια ή θάνατο (Peters et al., 2015). Συγκεκριμένα, οδηγούν σε αύξηση της επιβάρυνσης των νευροπαθολογικών δεικτών της άνοιας (Zubenko et al., 1991) και της λειτουργικής έκπτωσης (Fischer et al., 2012), πρόωρη ιδρυματοποίηση (Balestreri, Grossberg, & Grossberg, 2000; De Vugt et al., 2005; O'Donnell et al., 1992), υψηλότερο οικονομικό κόστος (Herrmann et al., 2006) και μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας (Hinton, Tomaszewski Farias, & Wegelin, 2008). Ωστόσο, έχει φανεί ότι, όταν τα συμπτώματα υποχωρούν, η λειτουργική ικανότητα των ασθενών αυξάνεται, βελτιώνοντας παράλληλα και την ποιότητα ζωής τους (Pérez Romero & González Garrido, 2018).

Μεγάλος όγκος ερευνών περιγράφουν τα ΝΨΣ ως πρώιμους δείκτες νοητικής έκπτωσης και εξέλιξης κατά μήκος του νευροεκφυλιστικού φάσματος. Έχει τεκμηριωθεί ότι στην ήπια νοητική εξασθένηση (HNE), τα συμπτώματα αυτά σχετίζονται με φτωχότερη νοητική και ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα (Feldman et al., 2004; Ismail et al., 2017). Επιπλέον, επιταχύνουν την εξέλιξη του συνδρόμου σε άνοια (Peters et al., 2013; Rosenberg et al., 2013), ενώ σε ηλικιωμένα άτομα με φυσιολογική νοημοσύνη αυξάνουν τον κίνδυνο νοητικής έκπτωσης, σε σχέση με συνομήλικα άτομα που δεν εκδηλώνουν τα συγκεκριμένα συμπτώματα (Ismail et al., 2016).

Τα ΝΨΣ εμφανίζονται σχεδόν καθολικά στην άνοια (Aalten, De Vugt, Jaspers, Jolles, & Verhey, 2005; Lyketsos et al., 2000; Steinberg et al., 2003). Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών θα βιώσουν τα συμπτώματα αυτά σε κάποιο στάδιο στην πορεία της νόσου (Aalten et al., 2005; Pérez Romero & González Garrido, 2018; Steinberg et al., 2004; Tariot et al., 1995) ανεξάρτητα από τη μορφή της άνοιας. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα ΝΨΣ αυξάνονται και ο επιπολασμός τους φθάνει το 97% (Steinberg et al., 2008). Παρότι αποτελούν βασικά στοιχεία της φαινομενολογίας της άνοιας, δεν έχουν λάβει την απαιτούμενη προσοχή από την ερευνητική κοινότητα (Piffie et al., 2015) και δεν έχουν συμπεριληφθεί στα

συστήματα ταξινόμησης ψυχικών διαταραχών (ειδικότερα σε εκείνα των ανοϊκών συνδρόμων).

Δεδομένου ότι μέχρι σήμερα η κλινική διαχείριση των συμπτωμάτων αυτών γίνεται κυρίως φαρμακευτικά και τα φάρμακα που χορηγούνται για τον σκοπό αυτό σχετίζονται με σημαντικές παρενέργειες (Hui, Wong, & Wijesinghe, 2016), η ανάγκη εναλλακτικών μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων εμφανίζεται επιτακτική. Συνεπώς, αναδεικνύονται και υποστηρίζονται ως θεραπευτικές προσεγγίσεις πρώτης γραμμής, παρεμβάσεις ψυχολογικές ή ψυχοκοινωνικές που εφαρμόζονται εύκολα, είναι ευέλικτες και έχουν στο επίκεντρο τον ίδιο τον ασθενή (Ballard et al., 2009; Cerejeira et al., 2012; De Giorgi & Series, 2016; Kar, 2009; Koenig, Arnold, & Streim, 2016; Ooms & Ju, 2016; Tucker, 2010).

Προς την κατεύθυνση αυτή, υπάρχουν ενδείξεις ότι η σωματική άσκηση περιορίζει τις νευροψυχιατρικές διαταραχές ασθενών με άνοια και, κατά συνέπεια, την επιβάρυνση που δέχονται οι φροντιστές τους (Christofolletti et al., 2011; Fleiner, Dauth, Gersie, Zijlstra, & Haussermann, 2017; Hulme, Wright, Crocker, Oluboyede, & House, 2010; Leng et al., 2018; Stella et al., 2011; Woodhead, Zarit, Braungart, Rovine, & Femia, 2005). Συγκεκριμένα, υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, όπως βόδιση ή άλλη αερόβια άσκηση, σε ασθενείς με ΝΑ σχετίζονται με περιορισμό των νευροψυχιατρικών τους διαταραχών, ενώ, παράλληλα, συμβάλλουν σημαντικά στη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου ασθενών με αγγειακή άνοια (Christofolletti et al., 2011).

Παρόμοια είναι τα συμπεράσματα παρέμβασης εξάμηνης διάρκειας, η οποία περιελάμβανε αερόβια άσκηση μέτριας έντασης (βόδιση και χορό) και ασκήσεις άνω και κάτω άκρων, με στόχο τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας ασθενών με άνοια. Η πειραματική ομάδα παρουσίασε σημαντική μείωση των νευροψυχιατρικών της συμπτωμάτων και, παράλληλα, η επιβάρυνση και το στρες των φροντιστών που ήταν υπεύθυνοι για τους συγκεκριμένους ασθενείς μειώθηκε σημαντικά σε σχέση με την αντίστοιχη των φροντιστών της ομάδας ελέγχου (Stella et al., 2011). Θετική φάνηκε, επίσης, η επίδραση ενός προγράμματος άσκησης μικρής διάρκειας (δύο μόλις εβδομάδων) στα ήδη επιδεινωμένα ΝΨΣ ενδονοσοκομειακών ασθενών με

άνοια (Fleiner et al., 2017). Το πρόγραμμα, που περιελάμβανε ασκήσεις ενδυνάμωσης και μυϊκής αντοχής, σύμφωνα με τους ερευνητές είναι εφαρμόσιμο σε νοσοκομειακό περιβάλλον, ενώ, ταυτοχρόνως, είναι αποτελεσματικό στον περιορισμό νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων (κυρίως της ανησυχίας και της ευερεθιστότητας) σε μέτριο στάδιο άνοιας.

Σε αντίθετη κατεύθυνση κινήθηκαν τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης τα οποία έδειξαν ότι ένα απλό πρόγραμμα άσκησης (βάδιση σε ζεύγη, ασθενής-φροντιστής) δεν βελτιώνει σημαντικά τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα της άνοιας (Lowery et al., 2014). Αξιοσημείωτα είναι, επίσης, τα αποτελέσματα έρευνας των Dechamps και συν. (2010), οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση της σωματικής άσκησης και του συνδυασμού σωματικής και νοητικής άσκησης στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων μετά την ολοκλήρωση των παρεμβάσεων αποκάλυψε σημαντική επιδείνωση των ΝΨΣ της ομάδας ελέγχου και σταθεροποίηση ή μικρή βελτίωση στις δύο πειραματικές ομάδες, ενώ στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν μόνο μεταξύ ομάδας ελέγχου και συνδυαστικής άσκησης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν, επίσης, τα ευρήματα συστηματικών ανασκοπήσεων που διεξήχθησαν με στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της άσκησης στα ΝΨΣ. Συγκεκριμένα, οι Hulme και συν. (2010), που συμπεριέλαβαν ανασκοπήσεις μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων, έδειξαν ότι η σωματική άσκηση επιδρά θετικά στα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα ασθενών με άνοια. Παρομοίως, τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης των Leng και συν. (2018) οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η σωματική άσκηση περιορίζει σημαντικά τα συμπτώματα κατάθλιψης και επιδρά ευεργετικά στα ΝΨΣ που εκδηλώνει η συγκεκριμένη κατηγορία πληθυσμού. Ωστόσο, τα συμπτώματα αυτά αποτελούσαν δευτερεύουσες εκβάσεις της ανασκόπησης και οι ομάδες ελέγχου, κατά τη διάρκεια εφαρμογής των παρεμβάσεων, διατηρούσαν την καθημερινή φυσική τους δραστηριότητα ή εκτελούσαν άλλες ασκήσεις, όπως διατακτικές ασκήσεις ή ασκήσεις τόνωσης.

Μερικά χρόνια νωρίτερα, οι De Souto Barreto και συν. (2015) συμπέραναν ότι η σωματική άσκηση δεν μειώνει το συνολικό επίπεδο των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων, ωστόσο, περιορίζει σημαντικά το επίπεδο κατάθλιψης ασθενών με άνοια. Η εν λόγω συστηματική ανασκόπηση συμπεριέλαβε μελέτες στις οποίες οι συμμετέχοντες δεν ήταν στο σύνολό τους ασθενείς με άνοια (κριτήριο ένταξης των μελετών ήταν: περισσότερο από το 50% των συμμετεχόντων στις έρευνες να είναι ασθενείς με άνοια) και οι ομάδες ελέγχου δεν ακολουθούσαν αποκλειστικά τη συνήθη θεραπεία. Επιπλέον, η μεθοδολογική ετερογένεια των μελετών που συμπεριλήφθηκαν σε άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις (De Oliveira et al., 2015; Theleritis, Siarkos, Politis, Katirtzoglou, & Politis, 2017) δεν επέτρεψε την εξαγωγή σαφών και ποσοτικοποιημένων συμπερασμάτων. Αναλυτικότερα, πρόκειται για συστηματικές ανασκοπήσεις μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων στις οποίες οι μελέτες που εφάρμοσαν παρεμβάσεις σωματικής άσκησης ήταν περιορισμένες, με μικρό αριθμό συμμετεχόντων.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι τα αποτελέσματα των μελετών (πρωτογενών και συνθετικών - αφηγηματικών και συστηματικών ανασκοπήσεων) ποικίλλουν, γεγονός που δεν δίνει τη δυνατότητα να διευκρινιστεί ικανοποιητικά η επίδραση της άσκησης στα ΝΨΣ ασθενών με άνοια. Επιπροσθέτως, στις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που έχουν πραγματοποιηθεί για τον σκοπό αυτό δεν έχει γίνει σαφές αν η αποτελεσματικότητα της άσκησης διαφοροποιείται ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της άσκησης που εφαρμόζεται. Υπό το πρίσμα αυτό, στόχος της παρούσας μελέτης ήταν ο συστηματικός προσδιορισμός της επίδρασης της φυσικής δραστηριότητας και της άσκησης στα ΝΨΣ ασθενών με άνοια ή ήπια νοητική εξασθένηση. Για τη συνολική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της άσκησης διενεργήθηκε: α) συστηματική ανασκόπηση (systematic review) της διεθνούς βιβλιογραφίας, β) ποσοτική σύνθεση των δεδομένων μέσω μετα-αναλύσεων (meta-analyses) και γ) ποιοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων σύμφωνα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των παρεμβάσεων άσκησης που εφαρμόστηκαν.

1.2. Ερευνητικά Ερωτήματα

Με βάση τα παραπάνω, τα ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας μελέτης διαμορφώθηκαν ως εξής:

(α) Η σωματική άσκηση είναι αποτελεσματική στον περιορισμό νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων ασθενών με άνοια;

(β) Η επίδραση της σωματικής άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών με άνοια διαφοροποιείται ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της άσκησης που εφαρμόζεται, όπως το είδος, η διάρκεια, η ένταση και η συχνότητα;

1.3. Σημασία της έρευνας

Καθώς ο επιπολασμός της άνοιας και της νοητικής εξασθένησης αυξάνεται παγκοσμίως, ολοένα και περισσότεροι ερευνητές αναζητούν αποδοτικούς τρόπους, ώστε να βοηθήσουν τα άτομα που ζουν με άνοια να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους. Στην κατεύθυνση αυτή, η θεραπεία των ΝΨΣ, τα οποία εμφανίζονται σχεδόν καθολικά στους συγκεκριμένους ασθενείς, αποτελεί σημαντική πρόκληση στην αντιμετώπιση της νόσου. Τα ΝΨΣ συνδέονται, μεταξύ άλλων, με κακή πρόγνωση της ασθένειας, πρόωρη ιδρυματοποίηση, αυξημένο κίνδυνο θνητότητας, μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας και αύξηση της επιβάρυνσης που δέχονται οι φροντιστές. Ωστόσο, έχει τεκμηριωθεί ότι όταν τα συμπτώματα υποχωρούν, η λειτουργική ικανότητα των ασθενών βελτιώνεται, ενισχύοντας την ανεξαρτησία και αυτονομία τους στις καθημερινές τους δραστηριότητες (Pérez Romero & González Garrido, 2018).

Δεδομένου ότι μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία και τα φάρμακα που χορηγούνται για τον σκοπό αυτό σχετίζονται με σημαντικές παρενέργειες και σοβαρές επιπτώσεις (Ballard, Day, Sharp, Wing, & Sorensen, 2008; Ballard & Cream, 2005; Lyketsos et al., 2011; Schneider, Dagerman, & Insel, 2005), έχει ιδιαίτερη αξία να αναζητηθούν εναλλακτικές μη-φαρμακευτικές προσεγγίσεις οι οποίες έχουν το πλεονέκτημα ότι είναι ελεύθερες παρενεργειών και μπορούν να προσαρμοστούν στις ανάγκες των ασθενών. Επίσης,

ενδείκνυται η εφαρμογή και αξιοποίησή τους στην ενίσχυση του θεραπευτικού αποτελέσματος των διαθέσιμων φαρμάκων, στην κατεύθυνση μιας ολοκληρωμένης και πιο αποτελεσματικής εξατομικευμένης αντιμετώπισης.

Η δομημένη φυσική δραστηριότητα αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση μη φαρμακευτικής αντιμετώπισης της άνοιας. Ωστόσο, δεν έχει διευκρινιστεί σε ικανοποιητικό βαθμό η επίδραση της άσκησης στα ΝΨΣ, και ειδικότερα, το ενδεχόμενο η επίδραση αυτή να διαφοροποιείται ανάλογα με το είδος της άσκησης που εφαρμόζεται. Στο παραπάνω πλαίσιο αναφοράς στηρίζεται ο προβληματισμός της παρούσας διδακτορικής διατριβής, η οποία φιλοδοξεί μέσα από επιστημονικά δεδομένα να προσδώσει προστιθέμενη θεραπευτική αξία στη σωματική άσκηση και ένα μετρήσιμο κλινικό όφελος στους ασθενείς που πάσχουν από άνοια και τους φροντιστές τους.

Ειδικότερα, τα συμπεράσματα της εν λόγω μελέτης αναμένεται να συμβάλουν (α) στη διαμόρφωση κατευθυντήριων οδηγιών και συστάσεων στην προσπάθεια αντιμετώπιση των ΝΨΣ της άνοιας, (β) στην ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των ενδιαφερομένων (π.χ. θεραπόντων ιατρών, φορέων δημόσιας υγείας, αθλητικών επιστημόνων, φυσικοθεραπευτών, περιθαλπόντων) για την αξία της άσκησης, (γ) στην ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων και ειδικά σχεδιασμένων προγραμμάτων, ούτως ώστε η άσκηση να ενταχθεί με ασφάλεια στο καθημερινό πρόγραμμα ασθενών με άνοια και (δ) στην ανάδειξη κατευθύνσεων για μελλοντική έρευνα.

Γενικότερα, η αποσαφήνιση και η κατανόηση των εξειδικευμένων παραγόντων που επιδρούν στη σχέση μεταξύ σωματικής άσκησης και άνοιας δύναται να καταστεί πολύτιμος οδηγός στον σχεδιασμό πρακτικά εφαρμόσιμων προγραμμάτων που θα ενισχύσουν και θα εμπλουτίσουν τα ήδη υπάρχοντα. Αναμφισβήτητα, η βελτίωση των υπηρεσιών υγείας, μέσα από την εφαρμογή κατάλληλων προγραμμάτων άσκησης, θα συνεισφέρει στην αναβάθμιση του επιπέδου της ποιότητας ζωής ηλικιωμένων ατόμων με άνοια.

1.4. Οριοθετήσεις και περιορισμοί

Οριοθετήσεις

Στις οριοθετήσεις ανήκουν τα κριτήρια επιλογής των πρωτογενών μελετών που εισήχθησαν στη συστηματική ανασκόπηση. Ειδικότερα είναι τα εξής:

- Περιλήφθηκαν μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs).
- Οι συμμετέχοντες ήταν ιδρυματοποιημένοι ή μη ασθενείς με άνοια ή HNE.
- Στις έρευνες εφαρμόστηκαν παρεμβάσεις σωματικής άσκησης με αναφορά στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της άσκησης, όπως το είδος, η συχνότητα, η ένταση και η διάρκειά της.
- Εξετάστηκε η επίδραση της σωματικής άσκησης στα ΝΨΣ της άνοιας και χρησιμοποιήθηκαν έγκυρες κλίμακες αξιολόγησης οι οποίες αναφέρονται συχνά στην αντίστοιχη βιβλιογραφία.
- Η επίδραση των παρεμβάσεων άσκησης μελετήθηκε συγκριτικά με μία ομάδα ελέγχου, η οποία δεν πραγματοποίησε κάποιο πρόγραμμα άσκησης, ώστε τα ευρήματα να μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στην παρέμβαση.

Περιορισμοί

Κατά την υλοποίηση της προτεινόμενης μελέτης, καταβλήθηκε η μέγιστη δυνατή προσπάθεια για την ορθολογική, συστηματική και επιστημονική προσέγγιση του εξεταζόμενου ζητήματος. Εντούτοις, οι περιοριστικοί παράγοντες που εντοπίστηκαν στην εν λόγω μελέτη είναι οι παρακάτω:

- (α) Καθώς τα δεδομένα εξήχθησαν από έρευνες που διαθέτουν πλήρες κείμενο, η παρούσα μελέτη στηρίχθηκε αποκλειστικά σε δημοσιευμένες μελέτες που έχουν γραφτεί στην ελληνική ή την αγγλική γλώσσα και δεν περιλήφθηκαν μη δημοσιευμένες εργασίες και μελέτες που δεν έχουν αξιολογηθεί από κριτές. Παρότι έχει προταθεί στις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις οι ερευνητές να περιλαμβάνουν και μη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, η συμπερίληψη

δεδομένων από μη δημοσιευμένες μελέτες μπορεί να αποτελέσει η ίδια πηγή μεροληψίας (Higgins & Green, 2011).

- (β) Σε αρκετές από τις μελέτες της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης, τα ΝΨΣ δεν αποτελούσαν κύρια επιδίωξη γεγονός που μπορεί να επηρέασε σε κάποιο βαθμό τα αποτελέσματα.
- (γ) Οι χαμηλές αρχικές τιμές που παρατηρήθηκαν σε ορισμένες μελέτες, όσον αφορά τα ΝΨΣ, σε συνδυασμό με τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής ενδεχομένως να περιόρισαν σημαντικά τα περιθώρια βελτίωσης.
- (δ) Στις περισσότερες κλίμακες αξιολόγησης οι πληροφορίες παρέχονται από τους φροντιστές των ασθενών, ως εκ τούτου, ενδέχεται να εμπεριέχουν στοιχεία υποκειμενικότητας. Παράγοντες, όπως η προσωπικότητα των φροντιστών, η επιβάρυνση που δέχονται, ή ακόμη και η ικανότητά τους να αντιλαμβάνονται αλλαγές στη συμπεριφορά των ασθενών, μπορεί να παρεμβάλλονται στην αξιολόγηση.
- (ε) Δεν πραγματοποιήθηκε έλεγχος της μεροληψίας δημοσίευσης λόγω του περιορισμένου αριθμού μελετών (απαιτούνται τουλάχιστον δέκα μελέτες για τον επαρκή έλεγχο της μεροληψίας δημοσίευσης σε κάθε μετα-ανάλυση) (Higgins & Green, 2011), ωστόσο, συνεκτιμήθηκε στην αξιολόγηση επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων GRADE.

1.5. Περιγραφή των όρων

Άνοια: Επίκτητο εγκεφαλικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από έκπτωση της νοητικής λειτουργίας (από ένα προηγούμενο επίπεδο) με εξασθένηση σε δύο ή περισσότερους νοητικούς τομείς, όπως μνήμη, εκτελεστικές λειτουργίες, προσοχή, γλώσσα, κοινωνική νόηση και κρίση, ψυχοκινητική ταχύτητα και οπτικοαντιληπτικές ή οπτικοακουστικές ικανότητες (ICD-11, 2019).

Ήπια νοητική εξασθένηση: Σύνολο συνδρόμων τα οποία χαρακτηρίζονται από μικρότερη, σε σχέση με την άνοια, αλλά ανιχνεύσιμη εξασθένηση μίας ή περισσότερων νοητικών λειτουργιών, σε σύγκριση με την αναμενόμενη, αναφορικά με την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο του ατόμου (American Psychiatric Association, 2007).

Ήπια συμπεριφορική διαταραχή: Σύνδρομο που σχετίζεται με την εμφάνιση επίμονων νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών για τα οποία υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι αποτελούν προάγγελο νοητικής έκπτωσης και άνοιας (Ismail et al., 2017).

Μετα-ανάλυση: Στατιστική τεχνική η οποία αναφέρεται στην ποσοτική σύνθεση των ευρημάτων ανεξάρτητων μελετών (που ασχολούνται με το ίδιο θέμα και επιλέχθηκαν έπειτα από συστηματική ανασκόπηση) και στον ποσοτικό υπολογισμό ενός συγκεντρωτικού στατιστικού αποτελέσματος (Παπαδάτου-Παστού, 2010).

Νευροψυχιατρικά συμπτώματα άνοιας: Μη νοητικά συμπτώματα της άνοιας, τα οποία αφορούν διαταραχές διάθεσης, αντίληψης και συμπεριφοράς και σχετίζονται με τη νευροεκφυλιστική νόσο (Cloak & Al Khalili, 2019; Lyketsos et al., 2011; McKeith & Cummings, 2005). Ειδικότερα, περιλαμβάνουν άγχος, ανησυχία, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, κατάθλιψη, άρση αναστολών, απάθεια, ευφορία, παθολογική κινητική δραστηριότητα, ψυχωσική συμπτωματολογία (παραληρητικές ιδέες, παραληρητικές παραγνώρισεις, ψευδαισθήσεις), διαταραχές ύπνου και αλλαγές των διατροφικών συνηθειών (Λύκουρας και συν., 2011).

Νοητική Λειτουργία: Σύνολο διανοητικών ικανοτήτων του ατόμου, όπως μάθηση, σκέψη, συλλογισμός, μνήμη, επίλυση προβλημάτων, λήψη αποφάσεων και προσοχή (Fisher, Chacon, & Chaffee, 2019).

Ποιότητα ζωής: Η υποκειμενική αντίληψη της θέσης του ατόμου στη ζωή, στο πλαίσιο του πολιτισμικού και αξιακού συστήματος στο οποίο ζει και σε συνάρτηση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες του. Αποτελεί μία πολυσύνθετη έννοια, η οποία ενσωματώνει με πολύπλοκο τρόπο τη σωματική υγεία, την ψυχολογική κατάσταση, τον βαθμό ανεξαρτησίας, τις κοινωνικές σχέσεις, τις

προσωπικές πεποιθήσεις και τα εξέχοντα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος του ατόμου (The WHOQOL group, 1995).

Συστηματική ανασκόπηση: Είδος ανασκόπησης της βιβλιογραφίας που αποβλέπει στη συγκέντρωση, με ορισμένα κριτήρια, των καλύτερα μεθοδολογικά σχεδιασμένων ερευνών που απαντούν ένα συγκεκριμένο και προκαθορισμένο ερευνητικό ερώτημα (Γαλάνης, 2009). Το θεμελιώδες στοιχείο της συστηματικής ανασκόπησης είναι η ενδεδειγμένη αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν τόσο τα συστηματικά όσο και τα τυχαία σφάλματα (Καρασσά, 2006).

Σωματική άσκηση: Μορφή φυσικής δραστηριότητας η οποία είναι σχεδιασμένη, δομημένη και επαναλαμβανόμενη, με κύριο στόχο τη διατήρηση ή τη βελτίωση του επιπέδου της φυσικής κατάστασης (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985).

Φυσική δραστηριότητα: Κάθε σωματική κίνηση η οποία παράγεται από τη ενεργοποίηση των σκελετικών μυών και προκαλεί αύξηση της ενεργειακής δαπάνης πάνω από ένα θεμελιώδες επίπεδο, δηλαδή προκαλεί αύξηση της καρδιακής συχνότητας και του ρυθμού της αναπνοής (Canadian Society for Exercise Physiology, 2012; U.S. Department of Health and Human Services, 2018).

Φυσική κατάσταση: Η ικανότητα των οργανικών συστημάτων να συνεργάζονται αποτελεσματικά, ώστε αφενός να εξασφαλίζουν καλή υγεία, αφετέρου να διευκολύνουν την εκτέλεση των δραστηριοτήτων της καθημερινότητας με την καταβολή της μικρότερης δυνατής προσπάθειας (Corbin & Le Masurier, 2014).

II. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

2.1. Άνοια

Στις αναπτυγμένες χώρες η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης άλλαξε τη δομή του πληθυσμού, με αποτέλεσμα να φέρει στο προσκήνιο την άνοια ως μείζον ζήτημα υγείας του 21^{ου} αιώνα. Σε παγκόσμιο επίπεδο, περίπου 50 εκατομμύρια άνθρωποι υποφέρουν από άνοια και αναμένεται να αυξηθούν σε 82 εκατομμύρια, μέχρι το 2030, και σε 152 εκατομμύρια μέχρι το 2050. Υπολογίζεται ότι περίπου 10 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις κάνουν την εμφάνισή τους ετησίως, που ερμηνεύεται ως μία νέα περίπτωση κάθε τρία δευτερόλεπτα (World Health Organization, 2019). Η ραγδαία αυτή αύξηση αναδεικνύει την άνοια σε μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία, η οποία αναμένεται να επιφέρει μεγάλες κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις, όχι μόνο στα ίδια τα άτομα και τις οικογένειές τους, αλλά και στα υγειονομικά συστήματα παγκοσμίως (Radak et al., 2010; Winblad et al., 2016). Ως εκ τούτου, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) κρούει τον κώδωνα του κινδύνου και καθιστά την άνοια προτεραιότητα της δημόσιας υγείας. Παράλληλα, προτρέπει τις κυβερνήσεις όλου του πλανήτη να εστιάσουν στην πρόληψη, σε αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις και στη βελτίωση των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης (World Health Organization, 2012).

Η άνοια είναι ένα επίκτητο εγκεφαλικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από έκπτωση της νοητικής λειτουργίας (από ένα προηγούμενο επίπεδο) με εξασθένηση σε δύο ή περισσότερους νοητικούς τομείς, όπως μνήμη, εκτελεστικές λειτουργίες, προσοχή, γλώσσα, κοινωνική νόηση και κρίση, ψυχοκινητική ταχύτητα, οπτικοαντιληπτικές ή οπτικοακουστικές ικανότητες. Η νοητική εξασθένηση δεν αποδίδεται εξ ολοκλήρου στη φυσιολογική γήρανση και παρεμποδίζει σημαντικά την ανεξαρτησία του ατόμου όσον αφορά τις καθημερινές του δραστηριότητες (ICD-11, 2019). Τα τελευταία χρόνια ο όρος «Μείζων Νευρονοητική Διαταραχή» τείνει να αντικαταστήσει τον όρο «άνοια», καθώς θεωρείται πως έχει αρνητική χροιά. Ετυμολογικά προκύπτει από το στερητικό «α» και τη λέξη «νους», που σημαίνει «χωρίς μυαλό». Αντίστοιχα, ο αγγλικός όρος «dementia» προέρχεται από τον

λατινικό «de mens», που σημαίνει «απουσία μυαλού» (Kurz & Lautenschlager, 2010). Στη νεότερη έκδοση του ταξινομικού συστήματος Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V) επικρατεί η γενικότερη ονομασία «Νευρονοητικές Διαταραχές» (Neurocognitive Disorder), οι οποίες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: «Μείζων Νευρονοητική Διαταραχή» (Major Neurocognitive Disorder), που αντιστοιχεί στην άνοια, και «Ελάσσων ή Ήπια Νευρονοητική Διαταραχή» (Mild Neurocognitive Disorder) (American Psychiatric Association, 2013, 2016).

Σε πρώιμο, προ-κλινικό στάδιο, η άνοια εκδηλώνεται με τη μορφή ήπιας νοητικής εξασθένησης με προβλήματα κυρίως στη μνήμη. Καθώς τα συμπτώματα εξελίσσονται σε άνοια, τα προβλήματα επεκτείνονται στις εκτελεστικές λειτουργίες (όπως ικανότητα σχεδιασμού και οργάνωσης), με αποτέλεσμα οι ασθενείς να μην είναι σε θέση να ολοκληρώσουν βασικές δραστηριότητες ανεξάρτητης διαβίωσης. Σε μεταγενέστερα στάδια επηρεάζεται η διάθεση, η προσωπικότητα και το θυμικό των ασθενών (Christie et al., 2017; Reisberg, Ferris, de Leon, & Crook, 1982). Συγκεκριμένα, το 80% έως 90% των ασθενών με άνοια παρουσιάζει ψυχικές διαταραχές και προβλήματα συμπεριφοράς όπως κατάθλιψη, άγχος, επιθετικότητα κ.ά. (Müller-Spahn, 2003). Επιπλέον, όσο τα κλινικά συμπτώματα της νόσου επιδεινώνονται, η ανάγκη για βοήθεια, όσον αφορά την προσωπική φροντίδα και ασφάλεια των πασχόντων, αυξάνεται διαρκώς (Christie et al., 2017).

Ως μια εκφυλιστική νόσος του εγκεφάλου, η άνοια καταστρέφει προοδευτικά τους νευρώνες που ελέγχουν τις νοητικές λειτουργίες, οδηγώντας στην αποδιοργάνωση της προσωπικότητας και σε σταδιακά επιδεινούμενη δυσκολία αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον. Βέβαια, σε κάθε άτομο, ανάλογα με τον τύπο της άνοιας, παρατηρούνται διαφορετικά αρχικά συμπτώματα και διαφορετικός ρυθμός εξέλιξης, ενώ υπάρχουν και αναστρέψιμες μορφές άνοιας (Γιαννούλη, 2015). Στην κατηγορία των αναστρέψιμων ανοιών ανήκουν φλεγμονές του κεντρικού νευρικού συστήματος, υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, όγκοι και χωροκατακτητικές εξεργασίες εγκεφάλου, διατροφικά αίτια, όπως έλλειψη βιταμίνης B12, ενδοκρινικά αίτια, κατάθλιψη (ψευδοάνοια), κ.ά. (Γερασίμου, 2017). Ωστόσο, η μεγάλη

πλειοψηφία των πασχόντων νοσεί από μη αναστρέψιμες νευροεκφυλιστικές παθήσεις.

Η άνοια αποτελεί την κλινική έκφραση πολλών νευροεκφυλιστικών νοσημάτων και το τελικό αποτέλεσμα πλήθους παθολογικών καταστάσεων που πλήττουν την εγκεφαλική λειτουργία, είτε πρωτογενώς (όπως χωροκατακτητικές εξεργασίες), είτε δευτερογενώς (όπως νόσος HIV) (Παπαδημητρίου, Λιάππας, & Λύκουρας, 2013). Επιπλέον, πολλές περιπτώσεις άνοιας μπορεί να έχουν μικτή παθολογία, όπως άνοια τύπου Alzheimer και αγγειακή άνοια ή άνοια τύπου Alzheimer και άνοια με σωματία Lewy. Στην παρούσα μελέτη, περιγράφονται εκτενέστερα η Ήπια Νοητική Εξασθένηση, η νόσος Alzheimer, η αγγειακή άνοια, η μετωποκροταφική άνοια, η άνοια με σωματία Lewy και η άνοια στη νόσο του Parkinson.

2.2. Ήπια Νοητική Εξασθένηση

Στη διεθνή βιβλιογραφία, πλήθος προσεγγίσεων και όρων έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν ήπιες μορφές νοητικής εξασθένησης (χωρίς διάγνωση άνοιας) σε ηλικιωμένα άτομα όπως: Ήπια Νοητική Εξασθένηση (Mild Cognitive Impairment – MCI), Εξασθένηση Μνήμης Λόγω Ηλικίας (Age Associated Memory Impairment – AAMI), Νοητική Εξασθένηση Άνευ Άνοιας (Cognitive Impairment No Dementia – CIND) αμνησιακή HNE (amnestic MCI – aMCI) κ.ά. Επιπλέον, τα διαγνωστικά κριτήρια για την Ήπια Νοητική Εξασθένηση (HNE) τροποποιούνται συνεχώς, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών (Ward, Arrighi, Michels, & Cedarbaum, 2012; American Psychiatric Association, 2007). Στο ταξινομικό σύστημα DSM-V (2013) αναφέρεται ως διακριτή νοσολογική οντότητα με την ονομασία Ήπια Νευρονοητική Διαταραχή (Mild Neurocognitive Disorder), ανοίγοντας νέο πεδίο προβληματισμού και κριτικής (Kurz & Lautenschlager, 2010). Αναμένεται ωστόσο, να συμβάλει στην έρευνα σχετικά με την παθοφυσιολογία της νόσου καθώς και στην έγκαιρη παρέμβαση και αντιμετώπισή της. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιείται, ο πιο διαδεδομένος μέχρι σήμερα όρος, η Ήπια Νοητική Εξασθένηση (Mild Cognitive Impairment, MCI).

Η Ήπια Νοητική Εξασθένηση (HNE) περιγράφει ένα σύνολο ηπιότερων συνδρόμων, που χαρακτηρίζονται από μικρότερη, σε σχέση με την άνοια, αλλά ανιχνεύσιμη εξασθένηση μίας ή περισσότερων νοητικών λειτουργιών (ΝΛ) σε σύγκριση με την αναμενόμενη αναφορικά με την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο του ατόμου (American Psychiatric Association, 2007). Ορίζεται ως μια μεταβατική κατάσταση μεταξύ της φυσιολογικής γήρανσης και της άνοιας, ένα πρόδρομο στάδιο εκδήλωσης άνοιας (Petersen et al., 2001). Τα άτομα με HNE παρουσιάζουν σε κάποιο βαθμό νοητική έκπτωση, αλλά η έκπτωση αυτή δεν είναι τόσο έντονη, ώστε να δοθεί διάγνωση άνοιας ή ΝΑ. Έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν κάποια μορφή άνοιας μέσα στα επόμενα λίγα χρόνια καθώς ο ρυθμός εξέλιξης σε άνοια είναι υψηλός σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα (Petersen et al., 2010). Ωστόσο, η HNE δεν οδηγεί πάντα σε άνοια. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ΝΛ επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα ή παραμένει σταθερή. Ακόμη και μεταξύ των ατόμων που η νοητική τους λειτουργία επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα, ο ρυθμός της μεταγενέστερης HNE ή της άνοιας είναι υψηλότερος από εκείνα που δεν εκδήλωσαν ποτέ HNE (Roberts & Knopman, 2013).

Η τυπική πορεία για ένα άτομο με HNE περιλαμβάνει αρχικά την εμφάνιση μνημονικών ελλειμμάτων, τα οποία αρκετές φορές ακολουθούνται και από άλλες νοητικές δυσκολίες. Στις περιπτώσεις στις οποίες δηλώνεται έλλειμμα μόνο στη μνήμη, η HNE χαρακτηρίζεται ως αμνησιακή (amnestic MCI). Όταν συνυπάρχουν ελλείμματα και σε άλλους νοητικούς τομείς, που όμως δεν είναι αρκετά ώστε να την κατατάσσουν σε άνοια, αναφέρεται ως αμνησιακή HNE πολλών τομέων (multiple-domain amnesic MCI). Στην περίπτωση που διατηρείται η μνήμη και υπάρχει έλλειμμα σε ένα μόνο νοητικό τομέα χαρακτηρίζεται ως μη αμνησιακή HNE ενός τομέα (single domain non amnesic MCI), ενώ, όταν παρατηρείται έλλειμμα σε περισσότερες μη μνημονικές λειτουργίες, χαρακτηρίζεται ως μη αμνησιακή HNE πολλαπλών τομέων (multiple-domain non amnesic MCI) (Petersen et al., 2014).

Οι ασθενείς με HNE σε γενικές γραμμές διατηρούν την ικανότητά τους να ανταπεξέρχονται στις καθημερινές τους δραστηριότητες, αν και για την επιτέλεση των πιο σύνθετων από αυτές μπορεί να απαιτείται μεγαλύτερη προσπάθεια

(American Psychiatric Association, 2007). Η συμπτωματολογία που αφορά την έκπτωση των ΝΛ, μπορεί να συνοδεύεται, παράλληλα, από αλλαγές στη συμπεριφορά και τη διάθεση, όπως άγχος, κατάθλιψη, απάθεια, ευερεθιστότητα. Η έγκαιρη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της HNE σε άνοια (Lyketsos et al., 2011).

Η HNE φαίνεται ότι εμφανίζεται συχνά στο γενικό πληθυσμό. Τις τελευταίες δεκαετίες, εξαιτίας της γήρανσης του πληθυσμού, το ποσοστό των ατόμων με εξασθένηση των νοητικών τους λειτουργιών, έχει αυξηθεί παγκοσμίως (Siu & Lee, 2018). Ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 16% έως 20% μεταξύ των ατόμων άνω των 60 ετών (Roberts & Knorman, 2013). Ειδικότερα στην Ελλάδα, μελέτη των Tsolaki και συν. έδειξε ότι η HNE είναι πιο διαδεδομένη από την άνοια τύπου Alzheimer και τις άλλες μορφές άνοιας, καθώς ο παρατηρούμενος επιπολασμός της ξεπερνά το 35% σε ηλικιωμένα άτομα άνω των 65 ετών (Tsolaki, Kakoudaki, Tsolaki, Verykouki, & Pattakou, 2014).

2.3. Τα είδη της άνοιας

2.3.1. Η άνοια τύπου Alzheimer

Η άνοια τύπου Alzheimer ή νόσος Alzheimer (NA) είναι η πιο κοινή μορφή άνοιας, καθώς αποτελεί την αιτία για το 60-70% όλων των περιπτώσεων άνοιας, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, 2019). Υπολογίζεται ότι στις μέρες μας περισσότεροι από 5,5 εκατομμύρια Αμερικανοί όλων των ηλικιών ζουν με NA, κατατάσσοντας τη νόσο στην έκτη πιο συνηθισμένη αιτία θανάτου στον συγκεκριμένο πληθυσμό (Alzheimer's Association, 2019). Στην Ελλάδα η συχνότητα εμφάνισης της NA είναι άγνωστη λόγω της απουσίας σχετικών μελετών. Ανάγοντας ωστόσο, δεδομένα άλλων χωρών στη χώρα μας υπολογίζεται ότι υπάρχουν 150.000 - 200.000 ασθενείς με NA και προβλέπεται να φθάσουν τις 500.000 μέχρι το 2050 (Εταιρεία Alzheimer Αθηνών, 2020).

Η NA αποτελεί μια μη αναστρέψιμη, προοδευτική, εκφυλιστική πάθηση του εγκεφάλου. Τα πρώτα συμπτώματα της νόσου σχετίζονται με έκπτωση της μνήμης

που συχνά περνούν απαρατήρητα τόσο από τους ίδιους τους ασθενείς όσο και από το περιβάλλον τους (ICD-11, 2019). Καθώς η νόσος εξελίσσεται, η πορεία της χαρακτηρίζεται από μια αργή αλλά σταθερή παρέκκλιση από το προηγούμενο επίπεδο ΝΛ, με εξασθένηση σε επιπρόσθετους νοητικούς τομείς, όπως εκτελεστικές λειτουργίες, προσοχή, γλώσσα, κοινωνική νόηση και κρίση, ψυχοκινητική ταχύτητα, οπτικοαντιληπτικές ή οπτικοακουστικές ικανότητες (ICD-11, 2019). Η εκφύλιση επεκτείνεται σταθερά σε ευρύτερες περιοχές του εγκεφάλου, επηρεάζοντας σταδιακά όλες τις λειτουργίες και τα συστήματα του οργανισμού (Alzheimer's Association, 2019).

Στην εξέλιξη της ΝΑ παρατηρείται σημαντική ετερογένεια συμπτωμάτων η οποία δυσχεραίνει την πρόβλεψη της πορείας της νόσου από τους ειδικούς (Νέστωρ, Ψυχογριατρική Εταιρεία, 2013). Μολαταύτα, η νόσος συνήθως εξελίσσεται σε τρία βασικά στάδια. Στο πρώτο στάδιο, η μνήμη αρχίζει να εξασθενεί, η αντίληψη του χώρου και ο προσανατολισμός φθίνουν και διαταράσσεται η ικανότητα συγκέντρωσης. Στο δεύτερο στάδιο, η απώλεια μνήμης επιδεινώνεται και εμφανίζονται νέες δυσλειτουργίες όπως δυσπραξία και αγνωσία. Επίσης, παρατηρούνται διαταραχές ούρησης, άσκοπο περπάτημα και νευροψυχιατρικά συμπτώματα (ΝΨΣ), όπως κατάθλιψη, παράνοια, ψευδαισθήσεις κ.ά. Στο τρίτο και τελευταίο στάδιο, καταστρέφεται κάθε πνευματική ΝΛ. Εκδηλώνεται διαταραχή ελέγχου του συναισθήματος και της προσωπικότητας του ασθενούς. Μάλιστα, φθάνει στο σημείο να μην μπορεί να αναγνωρίσει τους συγγενείς του ή ακόμη και τον εαυτό του στον καθρέφτη (Βενιού, Βασιλειάδου, Βελέτζα, Μήλιος, & Τεντολούρης, 2016). Ο ασθενής έχει ελάχιστη ή καθόλου επικοινωνία. Δεν είναι σε θέση να ικανοποιήσει τις βασικές του ανάγκες και χρειάζεται φροντίδα για τα πάντα. Επιπλέον, στο στάδιο αυτό οι ασθενείς γίνονται ευάλωτοι σε λοιμώξεις κυρίως του πνεύμονα (πνευμονία) (Alzheimer's Association Report, 2020; Ιατρικό λεξικό-Iatronet; Martin, 2006).

Αναμφίβολα, με την πάροδο του χρόνου επηρεάζονται σημαντικά οι δραστηριότητες της καθημερινής ζωής των ασθενών και καθώς οι δυσκολίες αυξάνονται οι ασθενείς εξαρτώνται σχεδόν ολοκληρωτικά από άλλα άτομα.

Ενδεχομένως, στο γεγονός αυτό να οφείλεται το ότι η άνοια αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες αναπηρίας και εξάρτησης μεταξύ των ηλικιωμένων παγκοσμίως (W.H.O., 2019). Εκτός όμως από την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών και των διαταραχών της λειτουργικότητας, οι περισσότεροι ασθενείς με άνοια σε κάποιο σημείο της πορείας της νόσου εμφανίζουν συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, όπως καταθλιπτική διάθεση, απάθεια (σε αρχικά στάδια της νόσου), ψυχωσικά συμπτώματα, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, σύγχυση κ.ά.) (ICD-11, 2019). Πρόκειται για συμπτώματα, των οποίων η θεραπεία δεν είναι πάντα αποτελεσματική και η παρουσία τους συνδυάζεται με περαιτέρω επιδείνωση της ΝΑ και της λειτουργικότητας (American Psychiatric Association, 2007; Λύκουρας και συν., 2011).

Η νόσος διακρίνεται στους εξής τύπους: α) την άνοια της ΝΑ πρώιμης έναρξης (ή προγεροντική άνοια τύπου Alzheimer ή ΝΑ τύπου I) η οποία παρουσιάζεται πριν από την ηλικία των 65 ετών και εξελίσσεται σε ταχεία απορρύθμιση του ατόμου με διαταραχές των ανώτερων φλοιωδών λειτουργιών, όπως αγνωσία, απραξία, αφασία και αλεξία, β) την άνοια της ΝΑ όψιμης έναρξης (ή γεροντική άνοια τύπου Alzheimer ή ΝΑ τύπου II) η οποία παρουσιάζεται μετά την ηλικία των 65 ετών, συνήθως κοντά στο τέλος της όγδοης δεκαετίας, έχει βραδύτερο ρυθμό εξέλιξης και το χαρακτηριστικό της είναι η διαταραχή της μνήμης, γ) η άνοια της νόσου του Alzheimer άτυπη ή μικτή, που περιλαμβάνει όλους τους τύπους άνοιας που δεν συμπίπτουν στις κλινικές περιγραφές και στις οδηγίες για τη διάγνωση της άνοιας τύπου Alzheimer πρώιμης ή όψιμης έναρξης, καθώς επίσης και τις μικτές μορφές άνοιας αγγειακής αιτιολογίας και τύπου Alzheimer (Μεντενόπουλος, 2002).

Η ΝΑ έχει μια ιδιαίτερη νευροπαθολογία που προσβάλλει τους νευρώνες του ανθρώπινου εγκεφάλου. Παθολογοανατομικά, χαρακτηρίζεται από συσσώρευση β αμυλοειδών πλακών έξω από τους νευρώνες και νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων που φθείρουν τους νευρώνες εσωτερικά (Reisberg & Saeed, 2004). Καθώς η υποστηρικτική δομή και το περιβάλλον των νευρώνων καταστρέφεται, σταδιακά ο εγκέφαλος χάνει λειτουργικούς νευρώνες, συνάψεις και νευροδιαβιβαστές, εμφανίζει

περιορισμένη ροή αίματος και τελικά ατροφεί (Swaab, Dubelaar, Scherder, Van Someren, & Verwer, 2003).

Πρώτος περιέγραψε τη νόσο ο Dr Alois Alzheimer, το 1901, στην κλινική περίπτωση της Auguste D., μιας 51χρονης γυναίκας με νοητική διαταραχή, αποπροσανατολισμό, παραλήρημα, αφασία και συμπεριφορική δυσλειτουργία. Μερικά χρόνια αργότερα, το 1906, μετά τον θάνατο της ασθενούς, σε ομιλία του αποκάλυψε τη σύνδεση της προγεροντικής άνοιας με γενικευμένη φλοιώδη ατροφία και ιδιαίτερες νευροπαθολογικές αλλαγές. Σε δημοσίευσή του το 1911, ο Dr Alzheimer περιέγραψε με ιστολογικές λεπτομέρειες τις νευροϊνδιακές συσσωρεύσεις και τις νευριτικές πλάκες που παρατηρήθηκαν κατά τη νεκροψία και αναγνωρίζονται έως και σήμερα ως καθοριστικές για τη νόσο (Möller & Graeber, 1998).

Η αιτιολογία της ΝΑ είναι πολυπαραγοντική. Είναι πιθανό ότι υπάρχουν πολλά αίτια που αλληλεπιδρούν για την εμφάνιση της νόσου. Στους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου ανήκει η προχωρημένη ηλικία, καθώς όπως είναι γνωστό, η πλειονότητα των ασθενών έχουν ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών. Επιπλέον, το οικογενειακό ιστορικό φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ΝΑ. Στην οικογενή ΝΑ, περίπου το 95% είναι όψιμης έναρξης άνω των 60-65 ετών και μόνο το 5% είναι πρόωρης έναρξης (Harold et al., 2009). Στα πιθανά αίτια συμπεριλαμβάνονται, επίσης, ορισμένοι γενετικοί παράγοντες. Τα τρία γονίδια τα οποία φαίνεται να σχετίζονται με μεταλλάξεις, οι οποίες κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο προκαλώντας πρόωμη έναρξη οικογενούς ΝΑ, είναι το γονίδιο της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (Amyloid Precursor Protein-APP) στο χρωμόσωμα 21, το γονίδιο της προσενιλίνης 1 (PSEN1) στο χρωμόσωμα 14 και το γονίδιο της προσενιλίνης 2 (PSEN2) στο χρωμόσωμα 1. Αυτά τα γονίδια μοιράζονται ένα κοινό βιοχημικό μονοπάτι, που οδηγεί σε μη φυσιολογική παραγωγή του β-αμυλοειδούς. Μεταλλάξεις σε οποιοδήποτε σημείο αυτών των γονιδίων προκαλούν διαταραχές του μεταβολισμού της APP, με αποτέλεσμα να παράγεται περισσότερο Αβ 42 αμυλοειδές. Και οι δύο προσενιλίνες (PSEN1,2) έχουν την ίδια δομή σε μεγάλο ποσοστό και θεωρείται πως παίζουν κάποιο ρόλο στην παραγωγή του αμυλοειδούς μέσω του συστήματος διάσπασης γ-σεκρετάσης. Η

πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς διασπάται από τη β και γ σεκρετάση σε Αβ πεπτίδιο, το οποίο είναι βασικό συστατικό των αμυλοειδών πλακών στην ΝΑ. Επίσης, το αλληλίο της απολιποπρωτεΐνης Ε (APOE), ε4 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9 είναι ο γενετικός παράγοντας που έχει συσχετιστεί με την όψιμη εμφάνιση της ΝΑ. Η απολιποπρωτεΐνη Ε εμπλέκεται στη μεταφορά της χοληστερόλης, αλλά ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο προάγει τη νόσο σε μοριακό επίπεδο παραμένει αδιευκρίνιστος (Matthews, 2010).

Εκτός από τους αναφερόμενους γενετικούς παράγοντες, πρέπει να σημειωθεί ότι τα άτομα με σύνδρομο Down έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Η συντριπτική πλειοψηφία ατόμων με σύνδρομο Down μέχρι την ηλικία των 40 εκδηλώνουν άνοια, εξαιτίας της εμφάνισης αμυλοειδών πλακών και νευροϊνδιακών συσσωρεύσεων (Leverenz & Raskind, 1998; McCarron, McCallion, Reilly, & Mulryan, 2014). Μελέτη των Wiseman και συν. (2018) σε οργανισμούς μοντέλα έδειξε ότι επιπλέον αντίγραφα άλλων γονιδίων στο χρωμόσωμα 21 πέραν του APP (το γονίδιο της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς) αυξάνουν την εγκεφαλική παθολογία και συμβάλλουν στην πρόωμη εμφάνιση της ΝΑ στην περίπτωση του συνδρόμου Down. Η εν λόγω ερευνητική ομάδα υποστηρίζει πως ο εντοπισμός των γονιδίων αυτών και των οδών που εμπλέκονται στα πρώιμα στάδια της νευροεκφύλισης, θα δώσει στους ειδικούς τη δυνατότητα έγκαιρης παρέμβασης, η οποία ενδέχεται να εμποδίσει την εκδήλωση της νόσου τόσο στα άτομα με σύνδρομο Down όσο και στον γενικό πληθυσμό.

2.3.2. Η αγγειακή άνοια

Η αγγειακή άνοια είναι η δεύτερη σε συχνότητα άνοια μετά τη ΝΑ, καθώς ο επιπολασμός της κυμαίνεται από 15% έως 30% (Wolters & Ikram, 2019). Είναι ένας τύπος άνοιας που οφείλεται σε βλάβες που προκύπτουν στον εγκέφαλο, εξαιτίας μεταβολών στην παροχή αίματος και οξυγόνου. Μπορεί να προέρχεται από ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων που προσβάλλουν τον εγκέφαλο και είναι δυνατό να έχει οξεία εμφάνιση. Διάφορες μορφές αγγειακής νόσου του εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσουν σε νοητική δυσλειτουργία, όπως απλά ή πολλαπλά έμφρακτα,

αιμορραγικά τραύματα, ασθένεια υποφλοιώδους λευκής ουσίας, αρτηρίτιδα, και υπέρταση. Συχνότερα εκδηλώνεται με προοδευτική επιδείνωση της προσοχής και των επιτελικών λειτουργιών όπως σχεδιασμός, οργάνωση, σύνθεση, συνεπαγωγή, συνόψιση, ενώ οι διαταραχές της μνήμης μπορεί να μην είναι κυρίαρχες (American Psychiatric Association, 2007; Sachdev et al., 2014). Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, το οποίο φθάνει στο 22% (Custodio et al., 2017), η αγγειακή άνοια συνυπάρχει με την παθολογία και άλλης μορφής άνοιας, όπως της ΝΑ, και αναφέρεται ως «μικτή άνοια» (Custodio et al., 2017; Gorelick & Nyenhuis, 2013). Επιπλέον, σε πολλές περιπτώσεις, η διάκριση μεταξύ της άνοιας τύπου Alzheimer και της αγγειακής άνοιας είναι ιδιαιτέρως δύσκολη, επειδή η κλινική εκδήλωσή τους μπορεί να επικαλύπτεται (Custodio et al., 2017).

Προκειμένου να τονιστεί ο σημαντικός ρόλος του αγγειακού παράγοντα στη συμπτωματολογία που αφορά τη ΝΑ εισήχθη ο όρος «Αγγειακή Νοητική Εξασθένηση» (Vascular Cognitive Impairment-VCI), για να αντικαταστήσει τον όρο αγγειακή άνοια (O'Brien, 2006; Sorbi et al., 2012). Πρόκειται για έναν ευρύτερο όρο που περιλαμβάνει όλα τα επίπεδα νοητικής έκπτωσης, από την πιο ήπια άνοια (σε έναν ή περισσότερους τομείς) που ανιχνεύεται με νευροψυχολογική εκτίμηση, έως τη σοβαρή άνοια (Gorelick & Nyenhuis, 2013; Sachdev et al., 2014).

Δεδομένου ότι οι αγγειακές βλάβες μπορεί να διαταράξουν πολλές οδούς βασικών γαγγλίων και να επηρεάσουν τη δομή του εγκεφάλου και του φλοιού, η αγγειακή άνοια συχνά συνδέεται με διαταραχές της συμπεριφοράς και του συναισθήματος (O'Brien et al., 2003). Παρότι έχει συσχετιστεί με ψυχιατρικά ή συμπεριφορικά συμπτώματα, όπως κατάθλιψη, ψύχωση, διέγερση και απάθεια, δεν θεωρούνται διαγνωστικά κριτήρια της νόσου. Ενώ έχουν γίνει κάποιες προσπάθειες για την ανάπτυξη ειδικών κριτηρίων για σύνδρομα, όπως η κατάθλιψη και η ψύχωση που σχετίζονται με νοητικές διαταραχές, δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο προφίλ όσον αφορά την αγγειακή άνοια. Εντούτοις, οι κλινικοί και όσοι ασχολούνται με τη διάγνωση της νόσου θα πρέπει εντοπίζουν και να καταγράφουν τα συμπτώματα αυτά, εάν υπάρχουν, αφενός λόγω της πιθανής τους επίδρασης στον ασθενή και αφετέρου λόγω του ότι τα συμπτώματα αυτά είναι συχνά «δεκτικά» σε αποτελεσματικές παρεμβάσεις (Sachdev et al., 2014).

Ο κίνδυνος αγγειακής άνοιας αυξάνεται με την ηλικία, συμβάλλοντας στην αύξηση του ποσοστού εμφάνισης άνοιας στον γηράσκοντα πληθυσμό παγκοσμίως. Επιπροσθέτως, ο κίνδυνος άνοιας αυξάνεται περίπου δύο φορές μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο και η πρόληψη επαναλαμβανόμενου εγκεφαλικού επεισοδίου παραμένει ακρογωνιαίος λίθος στην πρόληψη της αγγειακής άνοιας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο έλεγχος καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου είναι πιθανό να συμβάλει στον περιορισμό εμφάνισης άνοιας τις επόμενες δεκαετίες της ζωής ενός ατόμου (Wolters & Ikram, 2019).

2.3.3. Η μετωποκροταφική άνοια

Η μετωποκροταφική άνοια (frontotemporal dementia), γνωστή στο παρελθόν ως νόσος Pick, είναι μια ομάδα πρωτογενών νευροεκφυλιστικών διαταραχών οι οποίες επηρεάζουν κυρίως τους μετωπιαίους και τους κροταφικούς λοβούς. Δεν θεωρείται ενιαία νοσολογική οντότητα, καθώς αποτελείται από διαφορετικούς φαινότυπους ανάλογα με την τοπογραφική κατανομή της εγκεφαλικής βλάβης (μετωπιαία ή κροταφικά) (Lyketsos, Rabins, Lipsey, & Slavney, 2013; Neary, Snowden, & Mann, 2005). Οι κλινικές παραλλαγές είναι εμφανείς στα αρχικά στάδια της νόσου, όταν οι βλάβες περιορίζονται σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές. Όσο η νόσος εξελίσσεται, πολλοί ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα που προσλαμβάνουν χαρακτηριστικά και άλλων κλινικών παραλλαγών της ασθένειας. Πολλοί ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια εμφανίζουν κλινικά ή παθολογικά χαρακτηριστικά τυπικά του παρκινσονικού συνδρόμου άνοιας, της φλοιοβασικής εκφύλισης, της προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης ή ενός προοδευτικού συνδρόμου εκφύλισης του κινητικού νευρώνα (Yener, Rosen, & Papatriantafyllou, 2010).

Η έναρξη της νόσου είναι συνήθως παραπλανητική, με μια σταδιακά επιδεινούμενη πορεία. Στο νευρικό σύστημα αναπτύσσονται προοδευτικά μοριακές και κυτταρικές μεταβολές οι οποίες οδηγούν στην καταστροφή των νευρικών κυττάρων. Τα συμπτώματα αντανακλούν τη δυσλειτουργία συγκεκριμένων περιοχών του νευρικού συστήματος και επιδεινώνονται ανάλογα με τις ιστολογικές βλάβες που προκαλούν. Έχουν περιγραφεί διάφορες παραλλαγές του συνδρόμου (μερικές με

αναγνωρισμένη γενετική ή κληρονομική βάση) που περιλαμβάνουν αλλαγές στην προσωπικότητα και τη συμπεριφορά του ασθενούς (εκτελεστική δυσλειτουργία, απάθεια, επιδείνωση της κοινωνικής νόησης, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και διατροφικές αλλαγές) ή γλωσσικά ελλείμματα (διαταραχές λόγου) ή συνδυασμό αυτών. Η λειτουργία της μνήμης, η ψυχοκινητική ταχύτητα, καθώς και η οπτική αντίληψη και οπτικοακουστική ικανότητα συχνά παραμένουν σχετικά ανέπαφες, ιδιαίτερα κατά τα πρώτα στάδια της διαταραχής (ICD-11, 2019).

Οι διαταραχές συμπεριφοράς (περισσότερο από τη νοητική εξασθένηση) αποτελούν το κύριο χαρακτηριστικό της μετωποκροταφικής άνοιας, με αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα εξάρτησης των ασθενών και επιβάρυνσης των περιθαλπόντων τους (Baldwin, 1994). Ισχυρές ενδείξεις διάκρισης μεταξύ μετωποκροταφικής άνοιας, νόσου Alzheimer και αγγειακής άνοιας αποτελούν οι αλλαγές στο θυμικό και η γενικότερη απουσία ενδιαφέροντος (Bathgate, Snowden, Varma, Blackshaw, & Neary, 2001). Οι ασθενείς στερούνται βασικών συναισθημάτων, όπως θλίψη, αλλά και κοινωνικών συναισθημάτων, όπως συμπάθεια και ενσυναίσθηση. Άλλωστε, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι ο εκφυλισμός των μετωπιαίων και κροταφικών λοβών δημιουργεί την προδιάθεση εκδήλωσης αντικοινωνικής συμπεριφοράς (Miller, Darby, Benson, Cummings, & Miller, 1997). Επιπλέον, συμπτώματα, όπως άρση αναστολών, απάθεια, νωθρότητα, αλλαγές διάθεσης και ευερεθιστότητα αποτελούν κοινά χαρακτηριστικά της νόσου (Gregory, Serra-Mestres, & Hodges, 1999; Hodges & Miller, 2001; Miller et al., 1997). Η αμνησία και η απραξία εμφανίζονται σε πιο προχωρημένα στάδια. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν σημαντική ψυχοκινητική ανησυχία, επιθετική συμπεριφορά και διαταραχές στην προσοχή, καθιστώντας αδύνατη την εξέταση των νοητικών τους λειτουργιών (American Psychiatric Association). Ένα πρόσθετο χαρακτηριστικό που εμφανίζεται στη συγκεκριμένη νόσο είναι η μεταβαλλόμενη απόκριση στα αισθητήρια ερεθίσματα που περιλαμβάνει τόσο μειωμένη απόκριση στον πόνο όσο και υπερευαισθησία στα ουδέτερα ερεθίσματα (Neary et al., 2005).

Η μετωποκροταφική άνοια υπολογίζεται ότι αντιστοιχεί στο 3% έως 16% όλων των μορφών άνοιας. Αποτελεί συχνή αιτία προγεροντικής άνοιας. Εμφανίζεται συχνότερα από την NA σε ασθενείς κάτω των 60 ετών, ενώ η επικράτησή της

βρίσκεται κοντά σε αυτήν της ΝΑ σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 60-70 ετών. Σε πολύ μεγαλύτερες ηλικίες ο επιπολασμός της μετωποκροταφικής άνοιας είναι άγνωστος. Έχει αναφερθεί, ωστόσο, σε ασθενείς μεγαλύτερους των 80 ετών αλλά και σε νεότερους των 30 ετών (Yener et al., 2010).

2.3.4. Η άνοια με σωματία Lewy

Η άνοια με σωματία Lewy (Dementia with Lewy Bodies) είναι μια συχνή μορφή άνοιας η οποία πολλές φορές συγχέεται με τη νόσο Alzheimer ή τον παρκινσονισμό (Menendez-Gonzalez, Calatayud, & Blazquez-Menes, 2005). Αποτελεί μια νευροεκφυλιστική νόσο, κατά την οποία σε μοριακό επίπεδο παρατηρούνται παθολογικές διεργασίες και μεταβολές που οδηγούν στην προοδευτική καταστροφή των νευρικών κυττάρων. Βασικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι η ύπαρξη κυτταροπλασματικών εγκλείστων, τα σωματία Lewy, στους νευρώνες στο εγκεφαλικό στέλεχος ή στον εγκεφαλικό φλοιό. Η νόσος εκδηλώνεται με προοδευτική εμφάνιση των συμπτωμάτων και σταδιακή επιδείνωση της λειτουργικότητας του ατόμου. Κύριο χαρακτηριστικό της είναι η επιδεινούμενη νοητική έκπτωση που επιδρά σημαντικά στην κοινωνική και επαγγελματική ζωή του ατόμου (Hogan et al., 2016). Ειδικότερα, σημαντικά κλινικά στοιχεία της νόσου περιλαμβάνουν έντονες διακυμάνσεις στη ΝΑ, στην προσοχή και την εγρήγορση, επαναλαμβανόμενες οπτικές ψευδαισθήσεις, εξωπυραμιδικά χαρακτηριστικά και ευαισθησία στα τυπικά νευροληπτικά (Hogan et al., 2016; McKeith et al., 2005; McKeith et al., 1996). Στα αρχικά στάδια της νόσου, τα ελλείμματα στην προσοχή, την εκτελεστική λειτουργία και την οπτικοακουστική ικανότητα είναι πολλές φορές πιο έντονα από εκείνα που σχετίζονται με τη μνήμη (Hogan et al., 2016).

Τα συμπτώματα της άνοιας με σωματία Lewy δεν περιορίζονται μόνο σε εκείνα που αφορούν τις ΝΑ. Επεκτείνονται συχνά στην κινητικότητα, σε λειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος, στη συμπεριφορά αλλά και στην ψυχική κατάσταση των ασθενών. Σύμφωνα με μελέτες, συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα εμφανίζονται συχνότερα στη νόσο με σωματία Lewy από ό,τι στη ΝΑ και μάλιστα, νωρίτερα στην πορεία της νόσου (Ballard et al., 2004; Stavitsky et al.,

2006). Μεγάλο ποσοστό (60% έως 90%) ασθενών με τη συγκεκριμένη νόσο βιώνουν ψευδαισθήσεις και παραισθήσεις-αυταπάτες (Ballard et al., 2004; Baskys, 2004), ενώ η συχνότητα μείζονος κατάθλιψης ενδέχεται να ξεπερνά το 30% των ασθενών (Del Ser, Hachinski, Merskey, & Munoz, 2001; Ballard et al., 2000). Η συχνή εμφάνιση ΝΨΣ, σε συνδυασμό με την ευαισθησία των ασθενών στα ψυχοτρόπα φάρμακα, αποτελούν μια θεραπευτική πρόκληση στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών στη νόσο με σώματα Lewy (Culo et al., 2010).

2.3.5. Η άνοια στη νόσο Parkinson

Η νόσος Parkinson είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή, που προσβάλλει συνήθως άτομα άνω των 60 ετών. Η πάθηση αφορά στο μελανοραβδωτό εξωπυραμιδικό σύστημα και οφείλεται στην προοδευτική απώλεια κεχρωσμένων ντοπαμινεργών νευρώνων στη μέλαινα ουσία του μέσου εγκεφάλου και στον υπομέλανα τόπο (Bocker, Denk, & Heitz, 2007). Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε συγκεκριμένα νευρολογικά συμπτώματα, τα οποία εξελίσσονται σταδιακά και περιλαμβάνουν επιβραδυνόμενες κινήσεις, τρόμο, δυσκαμψία και δυσκολίες με τη βάδιση και την ισορροπία. Ωστόσο, η νόσος παρουσιάζει ετερογένεια όσον αφορά τη συμπτωματολογία. Συχνά παρατηρούνται και άλλα χαρακτηριστικά, όπως μεταβολές στην όσφρηση, την αυτόνομη λειτουργία, τη διάθεση, τον ύπνο, το επίπεδο ενέργειας και τη ΝΛ (Alves, Wentzel-Larsen, Aarsland, & Larsen, 2005; Burn et al., 2006; Pfeiffer, 1998; Stern et al., 1994).

Οι σύνθετες συνδέσεις των βασικών γαγγλίων με τα φλοιικά, μεταιχμιακά και θαλαμικά κυκλώματα συνδέουν τις κινητικές εκδηλώσεις με τις διαταραχές στις ΝΛ και τη διάθεση, οι οποίες παρατηρούνται στη νόσο του Parkinson. Οι διαταραχές των βασικών γαγγλίων χαρακτηρίζονται από την παρουσία κινητικών προβλημάτων, ψυχιατρικών συμπτωμάτων και ποικίλου βαθμού νοητικής εξασθένησης (Lemke, 2007). Σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών, που φθάνει το 40%, η νόσος Parkinson συνυπάρχει με άνοια (Emre, 2003). Η απώλεια της ΝΛ είναι προοδευτική και εκδηλώνεται κλινικά από εξασθένηση των οπτικοακουστικών ικανοτήτων και της μνήμης (Aarsland et al., 2004). Παρόλο που τα κινητικά προβλήματα προϋπάρχουν

τουλάχιστον ένα έτος πριν την εμφάνιση των νοητικών προβλημάτων (McKeith et al., 2004), μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν πρωτογενώς αμνησιακά προβλήματα ή μικτά αμνησιακά/μη αμνησιακά συμπτώματα (Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2004).

Τα ΝΨΣ αποτελούν σημαντικό τμήμα του φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου του Parkinson. Συνοδεύεται συχνά από ψυχικές διαταραχές, όπως κατάθλιψη, απάθεια, δυσθυμία, αγχώδεις διαταραχές, ψυχωσικά συμπτώματα, ψευδαισθήσεις και μεταβολές προσωπικότητας. Συχνότερη ψυχική διαταραχή αποτελεί η κατάθλιψη, με επιπολασμό που κυμαίνεται μεταξύ 40-50% (Poewe & Seppi, 2001). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η κατάθλιψη προκαλεί μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας και λειτουργικής έκπτωσης και επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών σε σχέση με τα κινητικά συμπτώματα (Cumplings, 1992; Hurwitz & Calne, 2001). Αναπόφευκτα, η συνύπαρξη ψυχικών διαταραχών επιδεινώνει την πορεία και την πρόγνωση της νόσου. Καθώς, όμως, οι διαταραχές αυτές μπορούν να βελτιωθούν με έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη θεραπεία, είναι σημαντικό να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή και οι περιθάλποντες να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισης ψυχιατρικών συμπτωμάτων κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Han et al., 2018).

Οι ειδικοί αναγνωρίζουν ότι υπάρχουν διάφορα σύνδρομα που μπορεί να μοιράζονται κοινά, κλινικά και νευροβιολογικά χαρακτηριστικά με τη νόσο του Parkinson. Προκειμένου να περιγραφούν τα σύνδρομα αυτά, χρησιμοποιείται ο όρος «παρκινσονισμός» (Bronstein et al., 2009). Πρόκειται, ουσιαστικά, για ένα σύμπλεγμα συμπτωμάτων που μιμούνται τη νόσο του Πάρκινσον. Εκτός από τη συγκεκριμένη νόσο, ένα ευρύ φάσμα αιτιών μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση των συμπτωμάτων αυτών, όπως νευροεκφυλιστικές καταστάσεις, φάρμακα, τοξίνες, μεταβολικές ασθένειες και άλλες νευρολογικές παθήσεις (Christine & Aminoff, 2004). Ωστόσο, στις περιπτώσεις αυτές, δεν υπάρχει ιδιοπαθής βλάβη των ντοπαμινεργικών νευρώνων, αλλά δημιουργούνται παρκινσονικά συμπτώματα δευτερογενώς στην υποκείμενη νόσο (Molho & Factor, 2000).

2.4. Νευροψυχιατρικά συμπτώματα σε ασθενείς με άνοια

Η άνοια αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο και μια χρόνια κατάσταση, με συνέπειες που επηρεάζουν σημαντικά τόσο τους ασθενείς και τις οικογένειες τους όσο και την ευρύτερη κοινωνία (Rabins, Lyketsos, & Steele, 1999). Κατά τη διάρκεια της νόσου, εκτός από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της διαταραχής των ΝΛ, οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν παράλληλα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, γνωστά ως νευροψυχιατρικά συμπτώματα, που επηρεάζουν σημαντικά την εξέλιξη της νόσου. Συχνά είναι παρόντα τη στιγμή της διάγνωσης της άνοιας (Steinberg et al., 2008) και μερικά από αυτά προηγούνται της εμφάνισης των νοητικών συμπτωμάτων (Devineni & Onyike, 2015). Θεωρούνται από τα πιο σημαντικά συμπτώματα της κλινικής εικόνας, γιατί επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα ζωής τόσο των ίδιων των ασθενών όσο και των φροντιστών τους (Cerejeira et al., 2012). Δεδομένου ότι ο νευροεκφυλισμός συμβάλλει στην εκδήλωση νοητικών συμπτωμάτων στην άνοια, η πρόσφατη διερεύνηση των ΝΨΣ υποστηρίζει τον αιτιολογικό ρόλο του νευροεκφυλισμού στην εμφάνιση και αυτής της κατηγορίας συμπτωμάτων (Ismail et al., 2016). Ως εκ τούτου, η κατανόηση της βιολογικής βάσης των πρώιμων κλινικών συμπτωμάτων της άνοιας δύναται να συνεισφέρει στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών και τεχνικών στην προσπάθεια αντιμετώπισης της νόσου (Lyketsos et al., 2011; Taragano et al., 2009).

Τα ΝΨΣ είναι τα μη νοητικά συμπτώματα της άνοιας και περιλαμβάνουν διαταραχές της διάθεσης, της αντίληψης και της συμπεριφοράς που σχετίζονται με τη νευροεκφυλιστική νόσο (Cloak & Al Khalili, 2019; Lyketsos et al., 2011; McKeith & Cummings, 2005). Εάν και εμφανίζονται στο σύνολο σχεδόν των ασθενών δεν συνυπολογίζονται στα κριτήρια διάγνωσης της άνοιας. Περιλαμβάνουν άγχος, ανησυχία, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, κατάθλιψη, άρση αναστολών, απάθεια, ευφορία, παθολογική κινητική δραστηριότητα, ψυχωσική συμπτωματολογία (παραληρητικές ιδέες, παραληρητικές παραγνώρισεις, ψευδαισθήσεις), διαταραχές ύπνου και αλλαγές των διατροφικών συνηθειών (Λύκουρας & συν., 2011).

Από πολύ νωρίς, τα ΝΨΣ έχουν περιγραφεί ως σημαντικά συστατικά στοιχεία της κλινικής εικόνας των ανοιών (Alzheimer, 1906; Esquirol, 1838). Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση της Frau Auguste D. η οποία, σύμφωνα με περιγραφές του κλινικού της Alzheimer A., σε αρχικό στάδιο της ΝΑ, πριν την εκδήλωση της νοητικής εξασθένησης, παρουσίαζε συναισθηματική δυσφορία και ψευδαισθήσεις απιστίας/ζηλοτυπία. Εντούτοις, τα συγκεκριμένα συμπτώματα άρχισαν να συγκεντρώνουν το ενδιαφέρον των ερευνητών μόλις στις αρχές της δεκαετίας του '80. Ορισμένοι από αυτούς απέδωσαν τα ΝΨΣ σε αλλαγές των νευροδιαβιβαστών ή σε νευροπαθολογικές αλλαγές, ενώ άλλοι εστίασαν περισσότερο σε ψυχοκοινωνικούς παράγοντες και στη συμβολή της προσωπικότητας του ατόμου (International Psychogeriatric Association, 2012). Επιπλέον, το 1993, ο Cummings περιέγραψε τον ρόλο των μετωπιαίων-υποφλοιωδών κυκλωμάτων στην ανθρώπινη συμπεριφορά και την επίδραση των διαταραχών τους στην πρόκληση κινητικών συμπτωμάτων καθώς και στην εμφάνιση απάθειας, κατάθλιψης, μανίας και ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής.

Το 1999 η φράση «Συμπεριφορικά Συμπτώματα» αντικαταστάθηκε από τη φράση «Συμπεριφορικά και Ψυχολογικά Συμπτώματα», προκειμένου να συμπεριληφθούν όλα τα συμπτώματα που εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με άνοια και χαρακτηρίζονται από διαταραχή της αντίληψης, του περιεχομένου της σκέψης, της διάθεσης ή της συμπεριφοράς (Finkel & Burns, 1999).

Μέχρι σήμερα, έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες ομαδοποίησης των ΝΨΣ σε περισσότερες κατηγορίες συμπτωμάτων, όπως απάθεια, διάθεση/ανησυχία και ψύχωση (Robert et al., 2005), ή επιθετική συμπεριφορά, σωματικά μη-επιθετική συμπεριφορά, λεκτικά ανήσυχη συμπεριφορά και απόκρυψη ή μανιώδης φύλαξη αντικειμένων (Rabinowitz et al., 2005). Επίσημα μέχρι σήμερα δεν έχει καθιερωθεί κάποιο είδος ταξινόμησης, ωστόσο, ένας απλός τρόπος διαχωρισμού των συμπτωμάτων αυτών είναι ο εξής: (α) Συμπεριφορικά συμπτώματα (εντοπίζονται συνήθως με παρατήρηση των ασθενών), που περιλαμβάνουν επιθετικότητα, φωνές, νευρικότητα, ανησυχία, παθολογική περιπλάνηση, ανάρμοστη σεξουαλική συμπεριφορά, άρση αναστολών, εμμονική συγκέντρωση αντικειμένων, βωμολοχίες, παρακολούθηση και (β) Ψυχολογικά συμπτώματα (αξιολογούνται συνήθως μέσα

από συνεντεύξεις με ασθενείς και συγγενείς), που περιλαμβάνουν άγχος, καταθλιπτική διάθεση, παραληρητικές ιδέες και ψευδαισθήσεις (The International Psychogeriatric Association).

Παρότι τα ΝΨΣ έχουν περιγραφεί περισσότερο από έναν αιώνα πριν και θα έπρεπε να αναγνωρίζονται ως αναπόσπαστο κομμάτι της άνοιας, ωστόσο, δεν έχουν συμπεριληφθεί ακόμα στα παραδοσιακά συστήματα ταξινόμησης ψυχικών διαταραχών (ειδικότερα στα συστήματα ταξινόμησης των ανοϊκών συνδρόμων). Το γεγονός αυτό είναι αξιοπερίεργο, εάν ληφθεί υπόψη ο υψηλός επιπολασμός των συμπτωμάτων αυτών στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών και τα αυξημένα επίπεδα αναπηρίας και εξάρτησης που προκαλούν (Pérez Romero & González Garrido, 2018).

Οι πρώτες εκδόσεις του Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) περιγράφουν τα νοητικά συμπτώματα της άνοιας, αλλά δεν κάνουν αναφορά σε προβλήματα συμπεριφοράς. Το DSM-IV (1994) και στη συνέχεια το DSM-IV-TR (2000) περιλαμβάνουν αυτά τα κριτήρια. Ειδικότερα, το DSM-IV-TR επικεντρώνεται στην περιγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών της άνοιας (αλλοιώσεις στην αντίληψη, διάθεση, κ.λπ.). Στην προσπάθεια αναθεώρησης του DSM-IV-TR, ειδικοί πρότειναν να συμπεριληφθούν στην άνοια πολλές περιγραφικές κατηγορίες των ΝΨΣ. Ωστόσο, το DSM-V (2013) συμπεριέλαβε μόνο τη φράση "με διαταραχές της συμπεριφοράς" για την αναγνώριση ασθενών που χρήζουν ειδικής αντιμετώπισης.

Έχει από καιρό γίνει αποδεκτό ότι τα συμπτώματα συμπεριφοράς αποτελούν πρόωμη εκδήλωση της μετωποκροταφικής άνοιας (Liu et al., 2004). Ωστόσο, τα ΝΨΣ αποτελούν ένδειξη και άλλων μορφών άνοιας. Σε μελέτη των Taragano και συν. (2009), στην οποία συμμετείχαν για 5 χρόνια ασθενείς με τα συγκεκριμένα συμπτώματα πριν παρουσιάσουν νοητική εξασθένηση, φάνηκε ότι κατά την ολοκλήρωση της έρευνας, το 36% είχε μετωποκροταφική άνοια, το 28% ΝΑ, το 18% αγγειακή άνοια, ενώ το υπόλοιπο 18% εμφάνισε άλλους τύπους άνοιας. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οποιοδήποτε είδος άνοιας μπορεί να εκδηλωθεί αρχικά μόνο με ΝΨΣ (Taragano et al., 2009).

Τα ΝΨΣ συνδέονται με ταχύτερη νοητική εξασθένηση και επιδείνωση της νόσου σε σοβαρή άνοια ή θάνατο (Peters et al., 2015). Εκείνα που δεν αντιμετωπίζονται επιφέρουν σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις. Συγκεκριμένα, μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερη επιβάρυνση των νευροπαθολογικών δεικτών της άνοιας (Zubenko et al., 1991), μεγαλύτερη λειτουργική έκπτωση (Fischer et al., 2012), υψηλά ποσοστά και πρόωρη ιδρυματοποίηση (Balestreri et al., 2000; De Vugt et al., 2005; O'Donnell et al., 1992), φτωχότερη ποιότητα ζωής (ασθενών και φροντιστών) (Burgio, 1996; Karttunen et al., 2011), αυξημένη επιβάρυνση των φροντιστών και του νοσηλευτικού προσωπικού (Fischer et al., 2012; Rodney, 2000; Draper et al., 2000) και μεγαλύτερο οικονομικό κόστος (Herrmann et al., 2006). Επίσης, οι ασθενείς με ΝΨΣ εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα αναπηρίας (Hinton et al., 2008), εντούτοις, υπάρχουν ενδείξεις ότι όταν αυτά τα συμπτώματα υποχωρούν η λειτουργική ικανότητα των ασθενών αυξάνεται, βελτιώνοντας παράλληλα και την ποιότητα ζωής τους (Pérez Romero & González Garrido, 2018).

2.4.1. Ήπια Νοητική Εξασθένηση και Νευροψυχιατρικά Συμπτώματα

Τα ΝΨΣ εμφανίζονται σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών με άνοια ανεξαρτήτως μορφής. Παλαιότερα υπήρχε η αντίληψη ότι εμφανίζονται πρωτίστως σε ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο. Πλέον, είναι γνωστό ότι τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται, συνήθως, και σε πρόδρομα στάδια της νόσου (Lyketsos et al., 2011). Ακόμα και σε προανοϊκά σύνδρομα, όπως στην HNE, τα ΝΨΣ εμφανίζονται σε ποσοστό 35%-85%. Ειδικότερα, μελέτη των Feldman και συν. (2004) ανέφερε ότι το 59% των ατόμων με HNE που συμμετείχαν σε μεγάλη κλινική δοκιμή εμφάνιζαν ΝΨΣ. Επιπλέον, τα άτομα αυτά σημείωσαν χαμηλότερες τιμές όσον αφορά τη γενική νοητική και εκτελεστική τους λειτουργία, συγκρινόμενα με εκείνα που δεν εμφάνιζαν τα συγκεκριμένα συμπτώματα.

Η συχνότητα εμφάνισής τους εξαρτάται τόσο από τα χαρακτηριστικά των ασθενών όσο και από το περιβάλλον τους. Σε ασθενείς της κοινότητας είναι λιγότερο συχνά (56%-98%) και σοβαρά σε σύγκριση με τους ενδονοσοκομειακούς ασθενείς ή ασθενείς σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων (91-96%) (Cerejeira et al., 2012).

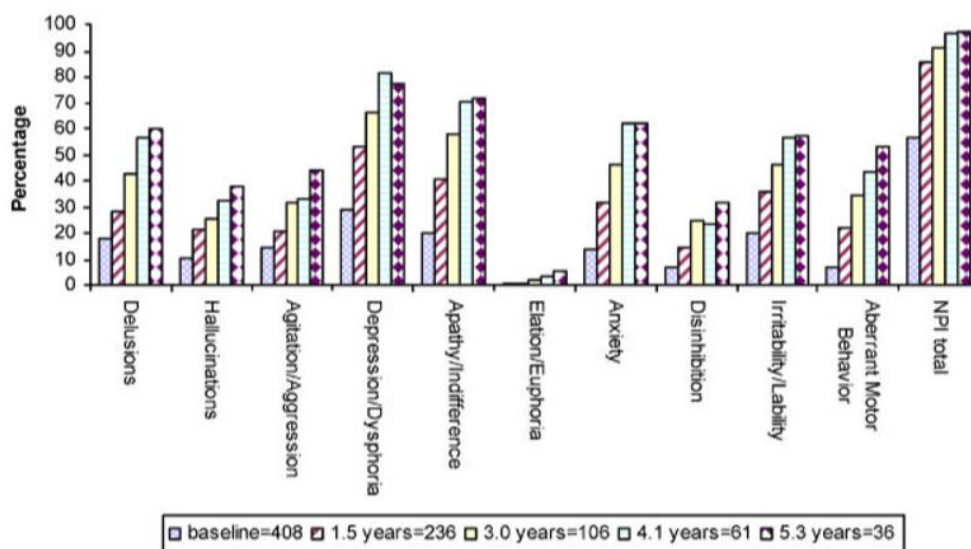
Μεγάλος όγκος ερευνών περιγράφουν τα ΝΨΣ σε ηλικιωμένους ενήλικες ως πρώιμους δείκτες της νοητικής έκπτωσης κατά μήκος του νευροεκφυλιστικού φάσματος (Feldman et al., 2004; Peters et al., 2013; Rosenberg et al., 2013). Έχει τεκμηριωθεί ότι στην HNE τα συμπτώματα αυτά σχετίζονται με φτωχότερη νοητική και ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα (Feldman et al., 2004; Ismail et al., 2017). Επίσης, επιταχύνουν την εξέλιξη του συνδρόμου σε άνοια, ενώ σε ηλικιωμένους ενήλικες με φυσιολογική νοημοσύνη αυξάνουν τον κίνδυνο νοητικής έκπτωσης, σε σχέση με ηλικιωμένα άτομα που δεν παρουσιάζουν τα συγκεκριμένα συμπτώματα (Ismail et al., 2016). Παρόμοια είναι τα συμπεράσματα διαχρονικών μελετών με τη συμμετοχή μεγάλου δείγματος οι οποίες επιβεβαιώνουν ότι τα συμπτώματα αυτά στην HNE αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας και επιταχύνουν την εξέλιξη της νοητικής εξασθένησης σε άνοια (Peters et al., 2013; Rosenberg et al., 2013).

Προς την ίδια κατεύθυνση κινήθηκε κλινική μελέτη η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ακόμα και ήπια ΝΨΣ αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας κατά 30-40% (Rosenberg et al., 2013). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η αξιολόγηση των συγκεκριμένων συμπτωμάτων είναι σημαντική στην πρόβλεψη της HNE, καθώς προσθέτει προγνωστική δύναμη στην εκτίμηση της νοητικής ικανότητας και κατά συνέπεια, θα πρέπει να συνιστά μέρος μιας εμπειριστατωμένης κλινικής αξιολόγησης της HNE. Επιπλέον, η μελέτη των ΝΨΣ στην HNE θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα συμπτώματα αυτά τροποποιούνται καθώς η άνοια εξελίσσεται (Lyketsos et al., 2011).

Τα πιο συνηθισμένα ΝΨΣ στην HNE είναι η απάθεια, η κατάθλιψη, η ανησυχία, οι παραληρητικές ιδέες, οι ψευδαισθήσεις και οι διαταραχές ύπνου (Lyketsos et al., 2002). Έχει αναφερθεί ότι η κατάθλιψη στην HNE διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Modrego & Ferrández, 2004) ενώ, υγιή ηλικιωμένα άτομα με κατάθλιψη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης HNE (Geda et al., 2006). Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών όταν συνυπάρχουν παραληρητικές ιδέες, ανησυχία και κατάθλιψη (σύμφωνα με τις υποκλίμακες του Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire (NPI-Q) παρατηρείται γρηγορότερη επιδείνωση της ασθένειας και εξέλιξή της σε άνοια (Edwards, Spira, Barnes, & Yaffe, 2009; Moretti et al., 2011).

2.4.2. Επιπολασμός των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων στην άνοια

Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών θα βιώσουν τα συμπτώματα αυτά σε κάποιο στάδιο στην πορεία της νόσου (Aalten et al., 2005; Pérez Romero & González Garrido, 2018; Steinberg et al., 2004; Tariot et al., 1995) ανεξάρτητα από τη μορφή της άνοιας. Καθώς η νόσος επιδεινώνεται, τα ΝΨΣ αυξάνονται και ο επιπολασμός τους φθάνει το 97% (Steinberg et al., 2008). Πιο συγκεκριμένα, διαχρονική μελέτη έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης των συγκεκριμένων συμπτωμάτων αυξάνεται με τον χρόνο. Το 97% των συμμετεχόντων παρουσίασε τουλάχιστον ένα νευροψυχιατρικό σύμπτωμα στα πέντε χρόνια συνολικής διάρκειας της έρευνας (Steinberg et al., 2008). Επιπλέον, στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα συμπτώματα με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ήταν η κατάθλιψη (77%) και η απάθεια (71%), ενώ η άρση αναστολών (31%) και ο ενθουσιασμός (6%) εμφανίζονταν λιγότερο από όλα τα συμπτώματα (Σχήμα 2.1). Παρόμοια είναι τα συμπεράσματα προηγούμενων ερευνών (Aalten et al., 2005; Lyketsos et al., 2000; Steinberg et al., 2003) τα οποία επιβεβαιώνουν πως τα ΝΨΣ στην άνοια εμφανίζονται σχεδόν καθολικά. Μεγαλύτερη σοβαρότητα εντοπίστηκε στην απάθεια, γεγονός που αντανακλά ενδεχομένως την τάση του συγκεκριμένου συμπτώματος να επιμένει στη συγκεκριμένη νόσο.



Σχήμα 2.1. Σημείο επιπολασμού των συμπτωμάτων του NPI (NPI > 0) (Steinberg et al., 2008)

2.4.3. Απάθεια

Η απάθεια είναι ένα από τα πιο συνηθισμένα, επίμονα και δύσκολα στην αντιμετώπισή τους συμπτώματα συμπεριφοράς στην άνοια (Craig, Mirakhor, Hart, McIlroy, & Passmore, 2005; Landes, Sperry, Strauss, & Geldmacher, 2001; Starkstein, Jorge, Mizrahi, & Robinson, 2006). Ο όρος «απάθεια» χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια εσωτερική κατάσταση έλλειψης ενδιαφέροντος και παρακίνησης (Marin, 1990, 1991) ή μια κατάσταση απραξίας (Burns, Folstein, Brandt, & Folstein, 1990). Οι ορισμοί, όσον αφορά το σύμπτωμα αυτό, δίνουν έμφαση στη μειωμένη αίσθηση ανταμοιβής και στοχοκατευθυνόμενης συμπεριφοράς (Brown & Pluck, 2000). Τα άτομα με απάθεια «πράττουν, σκέφτονται και αισθάνονται λιγότερο» (Robert et al., 2006), καθώς το φάσμα της απάθειας περιλαμβάνει μειωμένη πρωτοβουλία, ενδιαφέρον, κίνητρο, αυθορμητισμό, τρυφερότητα, ενέργεια, ενθουσιασμό και έκφραση συναισθημάτων (Levy et al., 1998; Overshott, Byrne, & Burns, 2004).

Θεωρείται τόσο ένα σύμπτωμα με αυξημένο επιπολασμό στις νευρονοητικές διαταραχές όσο και ένα σύνδρομο (Ishii, Weintraub, & Mervis, 2009). Ως σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Marin το 1991, ενώ αρκετά χρόνια αργότερα ειδικοί ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα διαγνωστικά κριτήρια του συγκεκριμένου συνδρόμου περιλαμβάνουν τρεις διακριτές διαστάσεις που αφορούν: (α) τη συμπεριφορά, (β) τη νοητική δραστηριότητα και (γ) τα συναισθήματα (Robert et al., 2009) και ορίζονται σύμφωνα με τις ανατομικές περιοχές και τους ψυχολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται (Stuss, van Reekum, & Murphy, 2000). Οι περισσότερες όμως μελέτες στον τομέα αυτό αναφέρονται στην απάθεια ως ένα νευροψυχιατρικό σύμπτωμα.

Η απάθεια παρατηρείται σε όλο το φάσμα των νευρονοητικών διαταραχών (DSM-V, 2013) από την HNE μέχρι τα προχωρημένα στάδια της ΝΑ και ο επιπολασμός της αυξάνεται με την εξέλιξη της νόσου (Morby, Maerker, & Forstmeier, 2012). Αποτελεί σημαντικό κλινικό χαρακτηριστικό της άνοιας με υποφλοιώδη και μετωπιαία παθολογία, όπως η άνοια με σωμάτια Lewy (Bostrom, Jonsson, Minthon, & Londos, 2007; Borroni, Agosti, & Padovani, 2008; Galvin et

al., 2010), η νόσος Huntington (Baudic et al., 2006; Hamilton et al., 2003), η ασθένεια Binswanger (υποφλοιώδης αγγειακή άνοια) (Bernard et al., 1994) και η αγγειακή άνοια (Staekenborg et al., 2010).

Μελέτες που χρησιμοποίησαν την κλίμακα Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994) για την αξιολόγηση της συχνότητας και της σοβαρότητας συγκεκριμένων συμπεριφορών στην άνοια έδειξαν ότι η απάθεια εμφανίζεται σε ποσοστό που φθάνει το 88% των ασθενών με NA (Hart et al., 2003; Starkstein, Jorge, & Mizrahi, 2006). Στην HNE, η απάθεια εμφανίζεται μεταξύ 11,1% και 39,8% των περιπτώσεων (Geda et al., 2004; Hwang, Masterman, Ortiz, Fairbanks, & Cummings, 2004; Lyketsos et al., 2002; Robert et al., 2006), ποσοστό που βρίσκεται περίπου στη μέση απόσταση μεταξύ των αντίστοιχων ποσοστών υγιών ηλικιωμένων ατόμων και ασθενών με NA (Brodaty & Burns, 2012; Crocco & Loewenstein, 2005; Ready, Ott, Grace, & Cahn-Weiner, 2003).

Μεγάλος όγκος ερευνών έχουν δείξει ότι υψηλά επίπεδα απάθειας προμηνύουν τη μετάβαση της HNE σε άνοια (Duara et al., 2011; Gallassi et al., 2010; Guercio et al., 2015; Pink et al., 2015). Δεδομένου ότι η απάθεια συνδέεται με χαμηλή νοητική απόδοση σε ηλικιωμένους με φυσιολογική νοητική ικανότητα, θεωρείται ένδειξη επικείμενης εξασθένησης και κινδύνου εμφάνισης άνοιας (Onyike et al., 2007). Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται, επίσης, από μελέτη των Seligman και συν. (2013), στην οποία αναφέρεται -μεταξύ άλλων- ότι η απάθεια μπορεί να αξιοποιηθεί ως βιοδείκτης εγκεφαλικής δυσλειτουργίας στην απουσία νοητικής έκπτωσης (Seligman, Kamath, Giovannetti, Arnold & Moberg, 2013).

Η απάθεια σχετίζεται με αυξημένη ανικανότητα-αναπηρία και δυσφορία, καθώς και με μειωμένη ποιότητα ζωής τόσο των ασθενών όσο και των φροντιστών τους (Lanctot et al., 2007). Οι οικογένειες που δεν αναγνωρίζουν την απαθή συμπεριφορά συχνά δυσανασχετούν, καθώς παραπλανώνται και θεωρούν ότι το άτομο είναι οκνηρό (Marshall et al., 2007; Moon, Moon, Kim, & Han, 2014; Stanton, Leigh, Howard, Barker, & Brown, 2013). Το γεγονός ότι η απάθεια συχνά εμποδίζει τους ασθενείς να συμμορφωθούν με την εκάστοτε θεραπεία και να ζητήσουν βοήθεια, σε συνδυασμό με το ότι η διάγνωσή της πολλές φορές συγχέεται

με την κατάθλιψη επιδεινώνει περαιτέρω τη δυσλειτουργία των ασθενών (Marshall et al., 2007). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η απάθεια σχετίζεται με χαμηλή λειτουργικότητα τόσο σε υγιείς ηλικιωμένους όσο και σε ασθενείς με HNE ή NA (Onyike et al., 2007). Στη ίδια κατεύθυνση, διαχρονική μελέτη των Clarke και συν. έδειξε ότι ηλικιωμένα άτομα με απάθεια και νοητική εξασθένηση εμφανίζουν περιορισμένη απόδοση στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής (Clarke, Ko, Lyketsos, Rebok, & Eaton, 2010).

Επιπροσθέτως, έχει βρεθεί ότι η απάθεια συνδέεται σημαντικά με περιορισμένη διάρκεια ζωής από τη στιγμή της ιδρυματοποίησης (Diesfeldt, VanHoute, & Moerkens, 1986) και περιορισμένα αποτελέσματα στην προσπάθεια αντιμετώπισής της (Crocco & Loewenstein, 2005; Williams, 2005). Η νοσηρότητα και η θνητότητα, επίσης, μπορεί να σχετίζονται έμμεσα με την απάθεια. Όσοι ασθενείς διαμένουν σε δομές μακροχρόνιας φροντίδας τείνουν να λαμβάνουν περιορισμένες ώρες άμεσης φροντίδας, καθώς το προσωπικό (εξαιτίας του συγκεκριμένου συμπτώματος) τους παρατηρεί λιγότερο (Colling, 1999). Επιπλέον, τέτοιου είδους διαταραχές συμπεριφοράς επηρεάζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ προσωπικού και ασθενών, την ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας, όπως και την ψυχική διάθεση των φροντιστών και τον βαθμό ικανοποίησης τους από την εργασία (Burgio, 1996).

2.4.4. Κατάθλιψη

Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη συμβάλλει στην επιδείνωση της νοητικής ικανότητας (Yaffe et al., 1999), της λειτουργικότητας (Prado-Jean et al., 2010) και της ποιότητας ζωής των ασθενών με άνοια (Mougias, Politis, Lyketsos, & Mavreas, 2011). Επιπλέον, αποτελεί παράγοντα πρόωρης ιδρυματοποίησης της ευάλωτης αυτής πληθυσμιακής ομάδας (Dorenlot, Harboun, Bige, Henrard, & Ankri, 2005), ενώ αυξάνει σημαντικά την επιβάρυνση που δέχονται οι φροντιστές τους (Logsdon, Gibbons, McCurry, & Teri, 1999). Παρότι η σχέση της κατάθλιψης με την άνοια δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως, έχει φανεί ότι ένα ιστορικό κατάθλιψης μπορεί να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης NA σε προχωρημένη ηλικία και η σχέση

αυτή μπορεί να αντανακλά έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της νόσου (Ownby, Crocco, Acevedo, John, & Loewenstein, 2006). Ειδικότερα, σε ηλικιωμένα άτομα με κατάθλιψη, ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας είναι διπλάσιος σε σύγκριση με μη καταθλιπτικά άτομα (Jorm, 2001). Σύμφωνα με άλλους ερευνητές, η εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων στη συγκεκριμένη ηλικιακή κατηγορία είναι πολύ πιθανό να αποτελεί περισσότερο πρόδρομο στάδιο άνοιας παρά παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της συγκεκριμένης νόσου (Brommelhoff et al., 2009; Jorm, 2000).

Η κατάθλιψη είναι ένα από τα πιο συχνά συμπτώματα της άνοιας, το οποίο μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου (Alexopoulos, Abrams, Young, & Shamoian, 1988; Doody et al., 2001; Lyketsos & Olin, 2002). Περίπου ένας στους τρεις ασθενείς με άνοια παρουσιάζει συμπτώματα κατάθλιψης (Lyketsos et al., 2002). Ωστόσο, ο επιπολασμός της διαφέρει σημαντικά μεταξύ των μελετών, καθώς δεν υπάρχει κάποιος κοινά αποδεκτός τρόπος διάγνωσής της. Σε μελέτη των Olin και συν. (2003), η συχνότητα εμφάνισης της κατάθλιψης κυμάνθηκε από 0% έως 86%, ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόστηκαν. Συνήθως, σε μεγάλης κλίμακας μελέτες με αντιπροσωπευτικό δείγμα, χρησιμοποιούνται λιγότερο ευαίσθητες αυτό-αναφερόμενες κλίμακες, ενώ σε έρευνες με μικρότερο δείγμα αξιοποιούνται ειδικά όργανα μέτρησης κλινικής αξιολόγησης (Olin et al., 2003).

Η συστηματική ανίχνευση της κατάθλιψης στην άνοια με τα κατάλληλα μέσα είναι ζωτικής σημασίας, ωστόσο, η αναγνώριση της κατάθλιψης στην άνοια δεν είναι εύκολη. Το γεγονός ότι κατάθλιψη και άνοια εμφανίζουν παρόμοια κλινική εικόνα καθιστά πολύ δύσκολη τη διάκριση μεταξύ δευτερογενών συμπτωμάτων κατάθλιψης και συμπτωμάτων άνοιας (Mougiias et al., 2017). Ένας από τους κυριότερους λόγους για τους οποίους οι φροντιστές δυσκολεύονται να αναγνωρίσουν την κατάθλιψη είναι ότι η κατάθλιψη στην άνοια διαφέρει από την παραδοσιακή μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, όπως αυτή περιγράφεται στο Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV, 1994). Το πρόβλημα εντείνεται στις ψυχογηριατρικές κλινικές, όπου οι ασθενείς συνήθως βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο άνοιας και οι περισσότεροι εξ' αυτών αντιμετωπίζουν δυσκολίες έκφρασης. Παρότι οι νοσηλευτές και οι βοηθοί τους από

τη θέση που βρίσκονται έχουν τη δυνατότητα να αναγνωρίσουν καταθλιπτικά συμπτώματα, αυτό επιτυγχάνεται μόνο από το 49% και 55%, αντίστοιχα (Teresi, Abrams, Holem, Ramirez, & Eimicke, 2001).

Επιπλέον, σε πολλές περιπτώσεις, η διάκριση της κατάθλιψης από την απάθεια στην άνοια είναι δύσκολη λόγω της ουσιαστικής επικάλυψης των βασικών τους συμπτωμάτων. Σύμφωνα με το DSM-IV (1994), ένα βασικό σύμπτωμα της κατάθλιψης μπορεί να είναι η απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης για δραστηριότητες. Ωστόσο, σε ασθενείς που πάσχουν από άνοια, η απώλεια αυτή μπορεί να μην οφείλεται σε κατάθλιψη ή συναισθηματική αλλαγή, αλλά να αντανακλά την απώλεια κινήτρου ή ικανότητας (Landes, Sperry, & Strauss, 2005). Παρότι υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων, τα άτομα με απάθεια εμφανίζονται ως παθητικά, ενώ εκείνα με κατάθλιψη σκοπίμως αποφεύγουν να ασχολούνται με οτιδήποτε (Marin, 1990). Μια επιπλέον ένδειξη της διάκρισης μεταξύ απάθειας και κατάθλιψης είναι η ισχυρότερη σχέση που υπάρχει μεταξύ απάθειας και νοητικής εξασθένησης, ιδιαίτερα στην εκτελεστική λειτουργία, σχέση που δεν είναι τόσο ισχυρή ανάμεσα στην κατάθλιψη και τη νοητική εξασθένηση (Brown & Pluck, 2000; Reichman, Coyne, Amirneni, Molino, & Egan, 1996). Επίσης, τα αποκλίνοντα νευροαπεικονιστικά ευρήματα, όσον αφορά την απάθεια και την κατάθλιψη, τεκμηριώνουν την άποψη ότι τα δύο αυτά σύνδρομα είναι βιολογικά και φαινομενολογικά διακριτά, με διαφορετικές συνέπειες στην κλινική τους πορεία και θεραπεία (Lanctot et al., 2016).

Με δεδομένο ότι η κατάθλιψη είναι ένα αντιμετωπίσιμο σύνδρομο, εμφανίζεται επιτακτική η ανάγκη εξεύρεσης μεθόδων βελτίωσης της διάγνωσης της κατάθλιψης σε ασθενείς με άνοια και προβλήματα συμπεριφοράς, οι οποίοι βρίσκονται συνήθως αντιμετώπι και με άλλες μη θεραπεύσιμες καταστάσεις (Prado-Jean et al., 2010). Σε κλινικό επίπεδο, η κατάθλιψη που εκδηλώνεται σε μεγάλη ηλικία θα πρέπει να αξιολογείται με ιδιαίτερη προσοχή και να αντιμετωπίζεται. Η θεραπεία είναι σημαντική τόσο για τη διαχείριση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όσο και για τη βελτίωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτή, όπως κόπωση, έλλειψη αυτοσυγκέντρωσης και προβλήματα μνήμης που συμβάλλουν στην επιτάχυνση της νοητικής εξασθένησης (Brommelhoff

et al., 2009). Συνεπώς, η κατάθλιψη αποτελεί μείζον ζήτημα, κυρίως για τα άτομα που ασχολούνται με τη φροντίδα ηλικιωμένων ατόμων με άνοια και η βαθύτερη κατανόηση της σχέσης άνοιας και κατάθλιψης θα μπορούσε να οδηγήσει σε αποτελεσματικές κλινικές και ερευνητικές εφαρμογές (Ownby et al., 2006).

2.4.5. Ψυχοκινητική ανησυχία/Επιθετικότητα

Ένα από τα πιο σύνθετα και δύσκολα στην αντιμετώπισή τους συμπτώματα που εκδηλώνουν τα άτομα με άνοια είναι η ψυχοκινητική ανησυχία-επιθετικότητα. Αποτελεί ένα από τα πιο συχνά ΝΨΣ στη συγκεκριμένη κατηγορία πληθυσμού, με επιπολασμό που κυμαίνεται περίπου από 45% έως 60% (Halpern et al., 2019). Συνοδεύεται από υπερβολική ψυχοκινητική δραστηριότητα, αναστάτωση, σωματική ή λεκτική επιθετικότητα, ευερεθιστότητα και άρση αναστολών (Porsteinsson et al., 2014). Σύμφωνα με μια ομάδα ειδικών της International Psychogeriatric Association, το συγκεκριμένο σύμπτωμα για τη διάγνωσή του θα πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής χαρακτηριστικά: (α) να εμφανίζεται σε ασθενείς με νοητική έκπτωση ή κάποιο ανοϊκό σύνδρομο, (β) να συνυπάρχει με συναισθηματική δυσφορία/αναστάτωση, (γ) να εκδηλώνεται με υπερβολική κινητική δραστηριότητα, λεκτική ή σωματική επιθετικότητα και (δ) να στοιχειοθετείται από συμπεριφορές που προκαλούν υπερβολική ανικανότητα και δεν μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά σε κάποια άλλη διαταραχή (Cummings et al., 2015).

Η διαχείριση του συγκεκριμένου συμπτώματος αποτελεί προτεραιότητα στη φροντίδα πασχόντων με άνοια, καθώς σχετίζεται με υψηλά επίπεδα επιβάρυνσης των περιθαλπόντων, περιορισμένη λειτουργικότητα των ασθενών, πρόωρη ιδρυματοποίησή τους και αυξημένη θνητότητα (Porsteinsson et al., 2014). Παράλληλα, αποτελεί μεγάλη πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς, καθώς θεωρείται από τα πιο σύνθετα συμπτώματα που εκδηλώνουν ασθενείς με άνοια. Μέχρι σήμερα, στην φαρμακευτική θεραπεία χρησιμοποιούνται ευρέως άτυπα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά σκευάσματα, αλλά η θετική τους επίδραση περιορίζεται στη μικρής διάρκειας αντιμετώπιση της ανησυχίας και της επιθετικότητας. Επιπλέον, τα άτυπα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν

συσχετιστεί με σοβαρές παρενέργειες όπως αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και θάνατο. Ως εκ τούτου, αναδεικνύονται και υποστηρίζονται ως εναλλακτικές προσεγγίσεις πρώτης γραμμής, μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις (ψυχολογικές ή ψυχοκοινωνικές) οι οποίες είναι πρακτικές, εύκολες στην εφαρμογή τους και θα πρέπει να προηγούνται των φαρμακευτικών θεραπειών (Ballard et al., 2009; Kar, 2009).

2.4.6. Παραληρητικές ιδέες

Παραληρητικές ιδέες είναι οι ανυπόστατες και ακλόνητες πεποιθήσεις ενός ατόμου που δεν συνάδουν με το κοινωνικό και πολιτιστικό του υπόβαθρο (Casey & Kelly, 2019). Εκδηλώνονται συχνά στην άνοια, είναι αρκετά επίμονες στην πορεία της νόσου και προκαλούν ανικανότητα στους πάσχοντες. Έχουν παρατηρηθεί διάφορα είδη διαστρεβλωμένων αντιλήψεων και παραληρητικών ιδεών σε ασθενείς με άνοια, όπως να μην αναγνωρίζουν το σπίτι τους, να πιστεύουν ότι άγνωστα άτομα διαμένουν μαζί τους στο ίδιο σπίτι, ή ότι τα συγγενικά τους πρόσωπα είναι απατεώνες (σύνδρομο Capgras), να μην αναγνωρίζουν τον εαυτό τους στον καθρέπτη, να πιστεύουν ότι οι χαρακτήρες που παρακολουθούν στην τηλεόραση είναι πραγματικοί και παρόντες στον ίδιο χώρο μαζί τους κ.ά. (Leroi, Voulgari, Breitner, & Lyketsos, 2003).

Όσον αφορά την αιτιολογία, διακρίνονται τρεις κατηγορίες παραληρητικών ιδεών: (α) εκείνες που προέρχονται από κάποια εγκεφαλική βλάβη λόγω άνοιας, (β) εκείνες που αποτελούν αντίδραση του ατόμου σε ερεθίσματα του περιβάλλοντος η οποία περιορίζεται εξαιτίας προβλημάτων που οφείλονται στην άνοια και (γ) εκείνες που αντανακλούν μία ξεχωριστή διαταραχή που δεν σχετίζεται με την άνοια (Cohen-Mansfield, Golander, Ben-Israel, & Garfinkel, 2011).

Τα στοιχεία αναφορικά με την επικράτηση του συμπτώματος μεταξύ των ερευνών ποικίλλουν σημαντικά. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε ότι ο επιπολασμός των παραληρητικών ιδεών κυμαίνεται από 15% έως 76% σε ασθενείς με ΝΑ (Cipriani, Danti, Vedovello, Nuti, & Lucetti, 2014). Υπάρχουν ενδείξεις ότι

παραληρητικές ιδέες εκδηλώνονται συχνότερα στην άνοια με σωματία Lewy (υπολογίζεται στο 60%), σπανιότερα στην μετωποκροταφική άνοια (υπολογίζεται από 0% έως 23%), ενώ στην αγγειακή άνοια η εμφάνισή τους κυμαίνεται από 15% έως 36% (Cirriani et al., 2014). Είναι όμως πολύ πιθανό, καθώς η άνοια εξελίσσεται, τα αυξανόμενα προβλήματα ομιλίας να εμποδίζουν την έκφραση των παραληρητικών ιδεών ή η νοητική εξασθένηση να περιορίζει την ανάπτυξη σύνθετων παραληρητικών ιδεών (Harvey, 1996).

Η εκδήλωση παραληρητικών ιδεών κατά τη διάρκεια της άνοιας σχετίζεται με περαιτέρω επιδείνωση της νοητικής εξασθένησης, πρόωρη ιδρυματοποίηση και μεταβολές στην επιβάρυνση που δέχονται οι περιθάλποντες (Leroi et al., 2003). Ωστόσο, η κατάλληλη αναγνώριση και αντιμετώπιση του παραληρητικού ιδεασμού μπορεί να συμβάλει σημαντικά στη φροντίδα των ασθενών και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των φροντιστών τους. Παρότι τα συμπτώματα δεν μπορούν να εξαλειφθούν τελείως, μπορούν να περιοριστούν σε ανεκτά επίπεδα. Τα νευροληπτικά φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των συγκεκριμένων συμπτωμάτων στην άνοια, με τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα να θεωρούνται προτιμότερα στη θεραπεία συμπεριφορικών διαταραχών που σχετίζονται με την άνοια (Alexopoulos et al., 2005; Rao & Lyketsos, 1998). Σε κάθε περίπτωση, οι παρεμβάσεις θα πρέπει να καθοδηγούνται από το επίπεδο δυσφορίας του ασθενούς και τον κίνδυνο που διατρέχει τόσο ο ίδιος όσο και οι περιθάλποντες αυτού. Στις περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν εκδηλώνουν έντονη αναστάτωση ή επιθετικότητα, ενδείκνυται η εφαρμογή μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων πριν από τη χρήση ιατροφαρμακευτικών μεθόδων (Cirriani et al., 2014).

2.4.7. Ψευδαισθήσεις

Οι ψευδαισθήσεις είναι εσφαλμένες αισθητήριες αντιλήψεις που δεν έχουν καμία σχέση με την πραγματικότητα και δεν οφείλονται σε εξωτερικό ερέθισμα. Μπορεί να είναι οπτικές, ακουστικές, απτικές, γευστικές ή οσφρητικές. Στην άνοια εμφανίζονται συχνότερα οπτικές ψευδαισθήσεις, κατά τις οποίες οι ασθενείς βλέπουν άτομα ή αντικείμενα που δεν υπάρχουν, ή ακουστικές, όπου οι ασθενείς

ακούνε φωνές ή συζητήσεις που δεν υφίστανται στην πραγματικότητα. Ο επιπολασμός των ψευδαισθήσεων στην άνοια κυμαίνεται από 21% έως 49% (Leroi et al., 2003). Ειδικότερα, στη ΝΑ οι ψευδαισθήσεις εμφανίζονται συχνά, προβλέπουν τη νοητική και λειτουργική εξασθένηση και η παρουσία τους σχετίζεται με ιδρυματοποίηση και θνητότητα (Scarmeas et al., 2005).

Η παρουσία ψευδαισθήσεων και παραληρητικών ιδεών στη συγκεκριμένη νόσο δεν αποτελεί μόνο πηγή δυσφορίας για τους περιθάλποντες και επιπλέον οικονομικής επιβάρυνσης (εξαιτίας της ανάγκης θεραπείας με φάρμακα και νοσοκομειακής περίθαλψης), αλλά ενδέχεται να επηρεάζει και την εξέλιξη της νόσου (Scarmeas et al., 2005). Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι παραληρητικές ιδέες και οι ψευδαισθήσεις συνδέονται με αυξημένους ρυθμούς νοητικής έκπτωσης (Wilson, Gilley, Bennett, Beckett, & Evans, 2000). Ειδικότερα, έρευνα για την ψύχωση στη ΝΑ έδειξε ότι οι ασθενείς με ψευδαισθήσεις εκδήλωσαν ταχύτερη νοητική εξασθένηση, κάτι που δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με παραληρητικές ιδέες (Burns, Jacoby, & Levy, 1990).

Τα νευροληπτικά φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών σε αρκετές ψυχωσικές διαταραχές. Ωστόσο, για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών, θα πρέπει να χορηγούνται στους ασθενείς όσο το δυνατόν λιγότερο και μόνο στις περιπτώσεις που είναι απολύτως απαραίτητο. Για την επιλογή χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής λαμβάνεται υπόψη η ασφάλεια του ασθενούς και όσων βρίσκονται κοντά του, καθώς και ο βαθμός στον οποίο η ψυχωσική συμπτωματολογία επιβαρύνει τον ίδιο ή το περιβάλλον του. Σε περίπτωση που η επιβάρυνση δεν είναι σημαντική και τα συμπτώματα δεν συνοδεύονται από επιθετικότητα ή έντονη ανησυχία είναι προτιμότερες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις (American Psychiatric Association, 2007).

2.4.8. Άγχος

Το άγχος είναι ένα συχνό σύμπτωμα της άνοιας, με επιπολασμό που κυμαίνεται από 38% έως 72%. Εμφανίζεται συχνότερα στην αγγειακή άνοια (72%) και λιγότερο

συχνά στη ΝΑ (38%) (Ballard et al., 2000). Σχετίζεται με φτωχή ποιότητα ζωής, προβλήματα συμπεριφοράς, δυσκολίες στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής, διαταραχές ύπνου και περιορισμένες ΝΛ, ανεξάρτητα από το αν εκδηλώνεται ταυτόχρονα κατάθλιψη (Kwak, Yang, & Koo, 2017). Επίσης, έχει συσχετιστεί με μελλοντική ιδρυματοποίηση των ασθενών, γεγονός που υποδηλώνει ότι αντιπροσωπεύει ένα ιδιαίτερα επαχθές πρόβλημα για τους φροντιστές (Gibbons, Teri, & Logsdon, 2002).

Δεν υπάρχει γενικά αποδεκτός ορισμός όσον αφορά το άγχος στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Το ζήτημα αυτό περιπλέκεται λόγω της αλληλοεπικάλυψης των συμπτωμάτων άγχους, κατάθλιψης και άνοιας, καθώς και εξαιτίας της επιρροής που ασκεί η πηγή πληροφόρησης (π.χ. ασθενής ή φροντιστής). Στον γενικό πληθυσμό, η πιο κοινή πηγή πληροφοριών για τον εντοπισμό διαταραχής άγχους είναι το ίδιο το άτομο. Στην άνοια, αυτή η επιλογή μπορεί να μην είναι πάντα η καλύτερη, καθώς ορισμένοι ασθενείς δυσκολεύονται να επικοινωνήσουν και να θυμηθούν τα συμπτώματά τους. Για τον λόγο αυτό, οι πληροφορίες προέρχονται αποκλειστικά από τους φροντιστές, ωστόσο, οι τελευταίοι μπορεί να μην είναι πάντα σε θέση να γνωρίζουν όλες τις απαντήσεις. Συνεπώς, μια εναλλακτική προσέγγιση είναι η συλλογή πληροφοριών από πολλαπλές πηγές, συμπεριλαμβανομένου του φροντιστή, του ίδιου του ασθενούς, του προσωπικού και των ιατρικών αρχείων (Seignourel, Kunik, Snow, Wilson, & Stanley, 2008).

Τόσο ψυχολογικοί όσο και βιολογικοί μηχανισμοί ενδέχεται να ευθύνονται για τα συγκεκριμένα συμπτώματα. Οι ασθενείς με άνοια δυσκολεύονται να ανταπεξέλθουν στις καθημερινές τους δραστηριότητες, νιώθουν ότι χάνουν τον έλεγχο και τους κυριεύει φόβος για το μέλλον (James, 1999; Seignourel et al., 2008). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης που οφείλονται στο στρες οδηγούν σε ατροφία του ιππόκαμπου (Mah, Binns, & Steffens, 2015). Οι σχέσεις που έχουν εντοπισθεί μεταξύ άγχους, κορτιζόλης και ατροφίας του ιππόκαμπου στον άνθρωπο υποδηλώνουν ότι το άγχος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ΝΑ έμμεσα, μέσω της νευροτοξικότητας του ιππόκαμπου που προκαλείται από αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης (Erickson, Drevets, & Schulkin, 2003). Ειδικότερα σε ασθενείς με HNE, το άγχος έχει συσχετιστεί με μη φυσιολογικές

συγκεντρώσεις Ab42 και tau πρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Ramakers et al., 2013). Τα συγκεκριμένα συμπτώματα που εμφανίζονται συχνά στους ασθενείς με HNE αποτελούν παράγοντα κινδύνου εξέλιξης της νόσου σε άνοια (Somme, Fernández-Martínez, Molano, & Jose Zarranz, 2013).

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων άγχους, ανάλογα με την περίπτωση, παραμένει σχετικά σταθερή (Seignourel et al., 2008) ή αυξάνεται στην πορεία της νόσου (Brodaty et al., 2015) μέχρι το προχωρημένο στάδιο, από όπου βαθμιαία περιορίζεται. Αναμφισβήτητα, τα συμπτώματα άγχους σχετίζονται με την παθολογία της άνοιας, ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη το ενδεχόμενο οι ασθενείς να αντιμετωπίζουν οντολογικό άγχος, δεδομένου ότι η ύπαρξή τους εξαρτάται πλέον από άλλους. Προφανώς, όταν τα συμπτώματα είναι σοβαρά, οι ασθενείς χρειάζονται την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, η οποία όμως θα πρέπει να χορηγείται με πολλή προσοχή, στη χαμηλότερη αποτελεσματική δοσολογία και για όσο το δυνατόν συντομότερη χρονική περίοδο. Στις περιπτώσεις όμως που υποβόσκει οντολογικό άγχος, μη φαρμακευτικές ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις θεωρούνται σημαντικές θεραπευτικές επιλογές (Kwak et al., 2017).

2.4.9. Ευερεθιστότητα

Η ευερεθιστότητα είναι ένα σύμπτωμα που εμφανίζεται συχνά στην άνοια και κυρίως στη ΝΑ και επηρεάζει πολλούς ασθενείς σε κάποιο στάδιο της νόσου (Kales, Gitlin, & Lyketsos, 2014). Αποτελεί σημαντική πηγή επιβάρυνσης τόσο για τους ίδιους τους ασθενείς όσο και για τους φροντιστές τους, μπορεί να οδηγήσει σε οικογενειακή και κοινωνική δυσλειτουργία και είναι ένας από τους βασικότερους παράγοντες νοσηλείας και πρόωρης ιδρυματοποίησης (Craig, Hietanen, Markova, & Berríos, 2008; Kales et al., 2014). Μελέτες έχουν συνδέσει την ευερεθιστότητα και την επιθετικότητα με άλλες νοσηρότητες, όπως μη τήρηση θεραπειών, απόπειρες αυτοκτονίας και άσκηση βίας (Craig et al., 2008).

Ο όρος «ευερεθιστότητα» χρησιμοποιείται συχνά για να περιγράψει τη συμπεριφορά ασθενών, ωστόσο, δεν υπάρχει συναίνεση όσον αφορά τον ορισμό της.

Πολλές φορές στην επιστημονική κοινότητα χρησιμοποιούνται εναλλακτικά οι όροι «επιθετικότητα», «εχθρικήτητα» ή «θυμός», οι οποίοι σύμφωνα με τους Snaith και Taylor (1985), αποτελούν «παραπλανητικά υποκατάστατα» όσον αφορά μια διάθεση γενικευμένης ευερεθιστότητας. Πρότειναν, συνεπώς, τον δικό τους ορισμό υποστηρίζοντας ότι η ευερεθιστότητα χαρακτηρίζεται από μειωμένο έλεγχο της διάθεσης που συνήθως οδηγεί σε λεκτικές ή συμπεριφορικές εκρήξεις. Διευκρίνισαν πως η διάθεση μπορεί να είναι παρούσα χωρίς όμως να εκδηλώνεται, με αποτέλεσμα να μην είναι πάντα παρατηρήσιμη. Επεσήμαναν, επίσης, πως η ευερέθιστη διάθεση μπορεί να έχει σύντομη ή παρατεταμένη διάρκεια, είναι όμως σε κάθε περίπτωση δυσάρεστη για το άτομο που τη βιώνει (Snaith & Taylor, 1985).

Σύμφωνα με άλλους ερευνητές, ευερεθιστότητα είναι ένα διάχυτο αίσθημα ανησυχίας ως απάντηση σε μια αίσθηση απειλής με αυξημένη ετοιμότητα σε επιθετικές συμπεριφορές ή ενέργειες (Cerejeira et al., 2012). Στην ίδια κατηγορία συμπτωμάτων ανήκει και η συναισθηματική αστάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από γρήγορες συναισθηματικές αλλαγές μέσα σε μερικά λεπτά ή ακόμα και δευτερόλεπτα (Cerejeira et al., 2012).

Πλήθος νοητικών και συναισθηματικών βιωμάτων μπορεί να βρίσκονται πίσω από τέτοιου είδους συμπτώματα. Παρότι δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως η αιτιοπαθογένεια των συμπτωμάτων συμπεριφοράς στην άνοια, υπάρχει η άποψη ότι προκύπτουν από την πολύπλοκη αλληλεπίδραση νοητικών, ψυχολογικών, κοινωνικών και βιολογικών παραγόντων (Cerejeira et al., 2012). Τα συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται, επίσης, σε ένα βαθμό με αυξημένη ευαισθησία των ασθενών σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς οι νοητικές τους ικανότητες περιορίζονται (Kales et al., 2014). Σε κάποιες περιπτώσεις, η ευερεθιστότητα μπορεί να σχετίζεται με προϋπάρχουσα ή συνυπάρχουσα διαταραχή διάθεσης ή ψυχωσική διαταραχή. Τόσο η έντονα ανεβασμένη διάθεση όσο και η κατάθλιψη, σε οποιοδήποτε επίπεδο, μπορεί να σχετίζονται με ευερέθιστη διάθεση και να επιδεινωθούν περεταίρω από παράγοντες, όπως ο πόνος, η πείνα ή η υπνηλία. Επίσης, παραληρητικές ιδέες που παρατηρούνται στην άνοια, μπορεί να προκαλέσουν ή να συμβάλλουν στην εκδήλωση ευερέθιστης συμπεριφοράς (Cerejeira et al., 2012).

Επιπλέον, σε προ-ανοϊκά στάδια, η επιθετικότητα είναι ένα από τα συχνότερα ΝΨΣ που εμφανίζονται (Ismail et al., 2018). Συγκεκριμένα, μπορεί να αποτελεί ένα από τα πρώτα συμπτώματα που εκδηλώνονται στην άνοια πριν από την εμφάνιση νοητικών δυσλειτουργιών. Σε αυτό το συμπέρασμα οδηγήθηκε διαχρονική μελέτη των Masters και συν. (2015), στην οποία συμμετείχαν 2.416 νοητικά υγιή άτομα (κατά την έναρξη της έρευνας). Στα επτά χρόνια διάρκειας της εν λόγω μελέτης, εμφάνισαν άνοια περισσότεροι από τους μισούς συμμετέχοντες, οι οποίοι είχαν εκδηλώσει νωρίτερα αλλαγές στη συμπεριφορά τους, όπως ευερεθιστότητα, κατάθλιψη και απάθεια, σε σχέση με τα άτομα που δεν εμφάνισαν άνοια. Σύμφωνα με τους ίδιους ερευνητές, τέτοιου είδους ευρήματα σκιαγραφούν τη μη νοητική πορεία της νόσου σε προκλινικό στάδιο (Masters, Morris, & Roe, 2015).

Όσον αφορά την αντιμετώπιση της ευερεθιστότητας, προτείνονται γενικά μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, ενώ η χορήγηση φαρμάκων θα πρέπει να εντάσσεται στη θεραπευτική αγωγή συμπληρωματικά και μόνο στις περιπτώσεις που κρίνεται απολύτως απαραίτητο. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι ευνοϊκότερα αποτελέσματα αποφέρουν πολυδιάστατες θεραπευτικές προσεγγίσεις που είναι ευέλικτες και έχουν στο επίκεντρο τον ίδιο τον ασθενή, είναι -δηλαδή- προσαρμοσμένες στο άτομο και το περιβάλλον του, ενσωματώνοντας παράλληλα τις επιθυμίες της οικογένειας και των φροντιστών του (Koenig et al., 2016).

2.4.10. Άρση αναστολών

Η άρση αναστολών είναι ένα συχνό και μακροχρόνιο πρόβλημα στην άνοια, το οποίο επιδεινώνεται με την εξέλιξη της νόσου (Starkstein, Garau, & Cao, 2004). Ιδιαίτερα στη μετωποκροταφική εκφύλιση, αποτελεί συχνότατο εύρημα και για τον λόγο αυτό, συνιστά ένα από τα βασικότερα κριτήρια στην κλινική διάγνωση της μετωποκροταφικής άνοιας (Kertesz, Nadkarni, Davinson, & Thomas, 2000; Starkstein et al., 2004). Υπάρχουν ενδείξεις ότι στη συγκεκριμένη λειτουργία εμπλέκεται ένα δίκτυο κογχομετωπιαίων, πρόσθιων κροταφικών και μεσαίων μετωπιαίων τμημάτων του εγκεφάλου και οι αντίστοιχες συνδέσεις των οδών λευκής ουσίας (Hornberger, Geng, & Hodges, 2011). Ειδικότερα, ατροφία των παραπάνω

περιοχών έχει συσχετιστεί άμεσα με τον βαθμό εμφάνισης συμπτωμάτων απρεπούς συμπεριφοράς σε ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια, ενώ οι κογχομετωπιαίες περιοχές του εγκεφάλου θεωρούνται κρίσιμες για την τροποποίηση και διατήρηση της φυσιολογικής συμπεριφοράς (Hornberger et al., 2011).

Οι ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια διακρίνονται από τους ασθενείς με ΝΑ, καθώς παρουσιάζουν ατροφία σε διαφορετικά τμήματα του εγκεφάλου. Στη ΝΑ, εκτός από ατροφία στην παραϊπποκάμπια και ιπποκάμπια περιοχή, εκδηλώνεται ατροφία και στη βρεγματική περιοχή του εγκεφάλου (Jones et al., 2006). Συνεπώς, η περιοχή ατροφίας των ασθενών θα μπορούσε να αποτελέσει σημείο κλειδί στη διαφορική διάγνωση της άνοιας (Womack et al., 2011). Παράλληλα, καθώς το συγκεκριμένο σύμπτωμα εμφανίζεται συχνότερα στη μετωποκροταφική άνοια από ό,τι στη ΝΑ, ενδέχεται να συνιστά έναν αποτελεσματικό τρόπο διάκρισης μεταξύ των ασθενών, δεδομένου ότι άλλα συμπτώματα συμπεριφοράς συχνά αλληλοεπικαλύπτονται, ανάλογα με την περίπτωση (Hornberger et al., 2011).

Η άρση αναστολών αποτελεί μια συμπεριφορική δυσλειτουργία, κατά την οποία οι ασθενείς συμπεριφέρονται με τρόπο κοινωνικά ανάρμοστο, απρόβλεπτο και ασυνήθιστο για τον χαρακτήρα τους. Φαίνεται να μην ακολουθούν τους συνήθεις κοινωνικούς κανόνες και ενεργούν με τρόπους που τους κάνει να φαίνονται αγενείς, απρεπείς ή ακόμη και προσβλητικοί. Όπως προκύπτει από τις αναφορές των φροντιστών, οι ασθενείς τις περισσότερες φορές υποτιμούν τη σοβαρότητα της απρέπειάς τους και δείχνουν περιορισμένη επίγνωση για τη μη φυσιολογική συμπεριφορά τους (Starkstein et al., 2004).

Στην άνοια εμφανίζονται, συχνά επίσης, απρεπείς συμπεριφορές που έχουν σεξουαλικό προσανατολισμό (Inappropriate Sexual Behavior). Πρόκειται για λεκτικές και σωματικές πράξεις που είναι ακατάλληλες και μη αποδεκτές για το συγκεκριμένο κοινωνικό πλαίσιο (Johnson, Knight, & Alderman, 2006) και δυσκολεύουν τους θεράποντες ιατρούς, τους φροντιστές και τις οικογένειες των ασθενών στην προσπάθεια αντιμετώπισής τους (Tucker, 2010).

Σύμφωνα με τους Starkstein και συν., η άρση αναστολών αποτελείται από τέσσερα ανεξάρτητα υποσύνδρομα (μη φυσιολογική κινητική συμπεριφορά,

εγωκεντρισμό, φτωχή αυτοεξυπηρέτηση και υπομανία), για καθένα από τα οποία μπορεί να ευθύνονται συγκεκριμένοι υποκείμενοι μηχανισμοί. Επιπλέον, έχει φανεί ότι η άρση αναστολών σχετίζεται με αρνητικά συμπτώματα, όπως κατάθλιψη, παραληρητικές ιδέες, ανοσογνωσία, υπερβολική επιθετικότητα και απάθεια (Starkstein et al., 2004).

Στη διεθνή βιβλιογραφία, η συζήτηση στρατηγικών θεραπείας για τη διαχείριση της άρσης αναστολών βασίζεται κυρίως σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί στη μετωποκροταφική άνοια, στην οποία εκδηλώνεται συχνότερα (Keszycski, Fisher, & Dong, 2019). Ως επί το πλείστον, έχει μελετηθεί η αποτελεσματικότητα φαρμακευτικών θεραπειών και τα συμπεράσματα των ερευνών ποικίλλουν. Ειδικότερα, μελέτη των Swartz και συν. έδειξε ότι η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής με επιλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης μπορεί να είναι αποτελεσματική στον περιορισμό των συγκεκριμένων συμπτωμάτων (Swartz, Miller, Lesser, & Darby, 1997). Προς την αντίθετη κατεύθυνση κινήθηκαν τα αποτελέσματα άλλης μελέτης στην οποία διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ντονεπεζίλη έτειναν να επιδεικνύουν περισσότερες κοινωνικά απρεπείς συμπεριφορές, όπως ακατάλληλες παρατηρήσεις και ασυνήθιστη αλληλεπίδραση με άγνωστα άτομα (Mendez, Shapira, McMurtray, & Licht, 2007).

Δεδομένης της έλλειψης επαρκών στοιχείων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων στα συγκεκριμένα συμπτώματα, στην επιλογή θεραπείας θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στους ενδεχόμενους κινδύνους. Για την ελαχιστοποίηση της χρήσης των φαρμάκων και την αποφυγή των επιβλαβών παρενεργειών τους κρίνεται απαραίτητη η εκτενέστερη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων, ώστε να αποτελέσουν θεραπείες πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση των συγκεκριμένων συμπτωμάτων στην άνοια (De Giorgi & Series, 2016; Tucker, 2010).

2.4.11. Παθολογική κινητική συμπεριφορά

Η παθολογική κινητική συμπεριφορά αποτελεί μια συμπεριφορική δυσλειτουργία (Hollingworth et al., 2006) η οποία ορίζεται ως επαναλαμβανόμενη και στερεότυπη δραστηριότητα χωρίς προφανή σκοπό (Valembois et al., 2015). Ειδικότερα, περιλαμβάνει άσκοπο βηματισμό και επανάληψη σύνθετων συμπεριφορών χωρίς νόημα.

Είναι από τα πιο συχνά, σοβαρά και επίμονα συμπτώματα στην άνοια (Aalten et al., 2005) και εμφανίζεται περισσότερο στην μετωποκροταφική άνοια (Levy, Miller, Cummings, Fairbanks, & Craig, 1996; Srikanth, Nagaraja, & Ratnavalli, 2005). Ο επιπολασμός των συγκριμένων συμπτωμάτων στους ασθενείς με μετωποκροταφική εκφύλιση κυμαίνεται από 60% έως 92%, ενώ σε ασθενείς με ΝΑ υπολογίζεται από 14% έως 60% (Nagata et al., 2010). Η εκδήλωση των συμπτωμάτων διαφέρει ανάμεσα στις δύο κατηγορίες ασθενών και η διαφοροποίηση αυτή μπορεί να συμβάλει στη διάκριση των δύο αυτών μορφών άνοιας (Levy et al., 1996). Συγκεκριμένα, στη μετωποκροταφική άνοια εμφανίζονται στερεότυπες συμπεριφορές που κυμαίνονται από ψυχαναγκασμούς μέχρι απλές επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, ενώ στη ΝΑ εκδηλώνεται κυρίως με άσκοπο βηματισμό και επανάληψη συμπεριφορών χωρίς νόημα (Levy et al., 1996).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι δυσλειτουργίες του μετωπιαίου λοβού μπορεί να οδηγήσουν ασθενείς με ΝΑ στην εκδήλωση παθολογικής κινητικής συμπεριφοράς (Engelborghs et al., 2006). Η συγκεκριμένη συμπεριφορά δύναται να προκληθεί από την αδυναμία ευέλικτης απόκρισης σε ποικίλα ερεθίσματα του περιβάλλοντος. Εκτός από διαταραχές μνήμης και οπτικοχωρικές διαταραχές, η έλλειψη ικανότητας αυτοδιόρθωσης των εκτελεστικών λειτουργιών υπάρχει η πιθανότητα να προκαλέσει διαταραχές στην αποτελεσματική εκτέλεση αυτών των εργασιών, οδηγώντας σε περιπλάνηση ή άσκοπες δραστηριότητες (Nagata et al., 2010).

Η σοβαρότητα της παθολογικής κινητικής δραστηριότητας στην άνοια και η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνονται με την εξέλιξη της νόσου (Aalten et al., 2005; Harwood, Barker, Ownby, & Duara, 2000; Lyketsos et al., 2000). Όπως έχει

διαπιστωθεί, τα συμπτώματα εντείνονται με την επιδείνωση της νοητικής εξασθένησης (Harwood et al., 2000; Mega, Cumming, Fiorello, & Gornbein, 1996). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η παθολογική κινητική συμπεριφορά συσχετίζεται σημαντικά με την ψυχοκινητική ανησυχία και τις παραληρητικές ιδέες (Petrovic et al., 2007). Είναι γνωστό ότι στην HNE δεν εκδηλώνεται συχνά, ωστόσο, εάν σε πρώιμα στάδια της ΝΑ παρατηρηθούν επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές ή άσκοπος βηματισμός, θα πρέπει να υπάρχει και η υποψία παραληρητικών ιδεών (Mega et al., 1996).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει έρευνα των Valembois και συν. (2015), στην οποία παρατηρήθηκε ότι η παθολογική κινητική συμπεριφορά προκαλεί αύξηση της κινητικής δραστηριότητας σε ασθενείς με άνοια κυρίως κατά τις βραδινές ώρες από τις 9μμ έως τα μεσάνυχτα. Σύμφωνα με τους ίδιους ερευνητές, η συμπεριφορά αυτή θα μπορούσε να συσχετιστεί με το Σύνδρομο της Δύσης του Ηλίου, ένα συχνό κλινικό φαινόμενο στον ηλικιωμένο πληθυσμό, που εκδηλώνεται με αυξημένα νευροψυχιατρικά συμπτώματα, όπως έντονη ανησυχία και παθολογική κινητική συμπεριφορά κατά τη διάρκεια των απογευματινών ή των βραδινών ωρών (Valembois et al., 2015).

Στη βάση όσων αναφέρθηκαν, η συγκεκριμένη συμπεριφορά μπορεί να προκαλέσει ιδιαίτερη επιβάρυνση στους περιθάλποντες των ασθενών με άνοια και να επιφέρει πρόωρη ιδρυματοποίηση των τελευταίων (Donaldson, Tarrier, & Burns, 1997; Scarmeas et al., 2007). Καθώς η παθολογική κινητική συμπεριφορά αποτελεί μεγάλη πρόκληση στη φροντίδα των συγκεκριμένων ασθενών, η παρακολούθηση της απόκρισης κάθε ασθενούς στη θεραπεία είναι σημαντική (Mega et al., 1996). Όσον αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών, συνήθως χορηγούνται αναστολείς χολινεστερασών (δονεπεξίλη, ριβαστιγμίνη, γκαλανταμίνη), ωστόσο, οι τρέχουσες οδηγίες συστήνουν την εφαρμογή εναλλακτικών μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων ή στις περιπτώσεις που κρίνεται αναγκαίο, συνδυασμό των δύο (μη φαρμακευτικών και φαρμακευτικών παρεμβάσεων) (Cerejeira et al., 2012).

2.4.12. Αλλαγές διατροφικής συμπεριφοράς/όρεξης

Η διατροφή αποτελεί μια από τις σημαντικότερες καθημερινές δραστηριότητες στη φροντίδα ασθενών με άνοια. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, ποικιλία διατροφικών διαταραχών κάνουν την εμφάνισή τους, όπως «αλλαγές όρεξης», «αλλαγές διατροφικών συνηθειών», «κατανάλωση μη βρώσιμων αντικειμένων», «δυσκολίες κατάποσης», κ.ά. (Kai et al., 2015). Οι παραπάνω αλλαγές έχουν μεγάλη κλινική σημασία, καθώς μπορεί να προκαλέσουν υποσιτισμό, να οδηγήσουν σε υψηλά ποσοστά μόλυνσης και εισαγωγής σε νοσοκομείο και να δημιουργήσουν πρακτικές δυσκολίες στους περιθάλποντες όσον αφορά την επαρκή πρόσληψη τροφής των ασθενών (Morris, Hope, & Fairburn, 1989).

Αλλαγές στη διατροφική συμπεριφορά εκδηλώνονται από πολύ νωρίς στη μετωποκροταφική άνοια. Παρατηρούνται σχεδόν στο 80% των ασθενών και περιλαμβάνουν ένα φάσμα που ξεκινά από αλλαγές στις διατροφικές προτιμήσεις των ασθενών και φθάνει έως την εισαγωγή στο στόμα μη βρώσιμων αντικειμένων. Οι ασθενείς εμφανίζουν αδηφαγία, έντονη επιθυμία για γλυκά και υδατάνθρακες, αύξηση βάρους, εμμονές με συγκεκριμένες τροφές και περιστασιακό αλκοολισμό (Mendez, Lauterbach, & Sampson, 2008).

Παρόμοια φαίνεται να είναι τα στοιχεία όσον αφορά τη ΝΑ. Έρευνα των Kai και συν. (2015) έδειξε ότι το 81,4% των ασθενών εμφανίζει κάποια διατροφική διαταραχή ή διαταραχή κατάποσης. Ωστόσο, η σχέση της άνοιας και των διατροφικών διαταραχών ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο της νόσου και το είδος της διατροφικής διαταραχής. Ειδικότερα, στην εν λόγω μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΝΑ σε αρχικό στάδιο εμφάνιζαν πολλά είδη διαταραχών πρόσληψης τροφής, με κυρίαρχη την «αλλαγή όρεξης», η οποία παρατηρήθηκε στους μισούς σχεδόν ασθενείς (49,5%). Σε μεσαίο στάδιο, εκδηλώνονταν συχνότερα αλλαγές «διατροφικών συνηθειών» και «διατροφικών προτιμήσεων», ενώ σε προχωρημένο στάδιο, οι «δυσκολίες κατάποσης» αποδείχθηκαν κρίσιμες για την εξέλιξη της υγείας των ασθενών (Kai et al., 2015).

Αρκετοί είναι οι πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν τις διατροφικές αλλαγές στη συγκεκριμένη κατηγορία πληθυσμού. Μπορεί να αποτελούν, για παράδειγμα,

δευτερογενή συμπτώματα νοητικής έκπτωσης ή απραξίας, το αποτέλεσμα ανεπαρκούς φροντίδας, ή τη συνέπεια μεταβολικών ή νευροχημικών ανωμαλιών που εμφανίζονται στην πορεία της άνοιας (Morris et al., 1989). Επίσης, επηρεάζονται από ψυχιατρικά και νευρολογικά συμπτώματα καθώς και από τον περιορισμό της καθημερινής δραστηριότητας (Kai et al., 2015).

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των διατροφικών διαταραχών στην άνοια χορηγούνται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Είναι ωστόσο απαραίτητη, εκ μέρους των κλινικών ιατρών, η διαρκής αξιολόγηση της χρησιμότητας των φαρμάκων. Για τον σκοπό αυτό, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τόσο η πορεία της νόσου όσο και η αξιολόγηση των βιολογικών, ψυχολογικών, οικογενειακών και κοινωνικών παραγόντων που επιδρούν στην εμφάνιση των συγκεκριμένων συμπτωμάτων. Επιπροσθέτως, οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις και η υποστήριξη των φροντιστών συνιστούν παράγοντες καθοριστικής σημασίας στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση (Λύκουρας & Γουρνέλλης, 2011).

2.4.13. Διαταραχές ύπνου

Η σχέση ανάμεσα στις διαταραχές ύπνου και την άνοια είναι αμφίδρομη (Ju, Lucey, & Holtzman, 2014). Τα προβλήματα ύπνου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νοητικής εξασθένησης και εμφάνισης άνοιας (Benedict et al., 2015; Sterniczuk, Theou, Rusak, & Rockwood, 2013). Παράλληλα, η εναπόθεση β-αμυλοειδούς, ως βιοδείκτης της ΝΑ, ακόμα και σε προκλινικό στάδιο της νόσου πριν από την εμφάνιση νοητικών συμπτωμάτων, φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα και τη διάρκεια του ύπνου των ασθενών (Ju et al., 2013; Spira et al., 2013). Παρόμοια σχέση υπάρχει μεταξύ άνοιας και άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η αποφρακτική υπνική άπνοια αποτελεί συχνή διαταραχή ύπνου στην άνοια (Ancoli-Israel, Klauber, Butters, Parker, & Kripke, 1991; Reynolds et al., 1985). Έχει διαπιστωθεί ότι τα άτομα που υποφέρουν από υπνική άπνοια είναι πιο πιθανό να εκδηλώσουν HNE ή άνοια (Yaffe et al., 2011). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί υψηλή συσχέτιση μεταξύ άνοιας και υπνικής άπνοιας, όταν και οι δύο βρίσκονται σε σοβαρό επίπεδο (Ancoli-Israel et al., 1991).

Πρόσθετες διαταραχές ύπνου περιλαμβάνουν υπερυπνία κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθυστερημένο κιρκάρδιο ρυθμό, Σύνδρομο Δύσης του Ηλίου και ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων που χορηγούνται στην άνοια, όπως αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης (Dauvilliers, 2007). Η συνύπαρξη κι άλλων παθήσεων που ενδεχομένως προκαλούν πόνο, δυσφορία ή ψυχιατρικές καταστάσεις, όπως κατάθλιψη, μπορεί να επιδεινώνουν τα συμπτώματα (Guarnieri et al., 2012). Επιπλέον, φαρμακευτικά σκευάσματα που χορηγούνται για άλλα υποκείμενα νοσήματα μπορεί να συμβάλλουν στις διαταραχές ύπνου (Ooms & Ju, 2016).

Ο επιπολασμός και η σοβαρότητα των διαταραχών ύπνου αυξάνονται με τη σοβαρότητα της άνοιας. Εμφανίζονται πολύ συχνά σε όλους τους τύπους άνοιας με συμπτώματα που εκδηλώνονται σε όλη τη διάρκεια της ημέρας (Ooms & Ju, 2016). Η άνοια με σωματία Lewy φαίνεται να έχει το μεγαλύτερο ποσοστό διαταραχών ύπνου από όλους τους τύπους άνοιας, με ποσοστό που φθάνει σχεδόν το 90% των ασθενών (Guarnieri et al., 2012).

Αναμφισβήτητα, τα προβλήματα ύπνου επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με άνοια και αυξάνουν την επιβάρυνση που δέχονται οι φροντιστές αυτών (Tractenberg, Singer, & Kaye, 2005). Η αντιμετώπισή τους στην άνοια είναι παρόμοια με εκείνη στον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην καθυστέρηση επιδείνωσης της νοητικής εξασθένησης, στον περιορισμό του κινδύνου τραυματισμού και στη μείωση της επιβάρυνσης που δέχονται οι φροντιστές. Σύμφωνα με τους ειδικούς, στην προσπάθεια αντιμετώπισης των διαταραχών ύπνου στη συγκεκριμένη νόσο, οι συμπεριφορικές, μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις θα πρέπει να προηγούνται των φαρμακευτικών θεραπειών (Ooms & Ju, 2016).

2.4.14. Ενθουσιασμός/Ευφορική διάθεση

Ο ενθουσιασμός/ευφορία αποτελεί ένα από τα συμπτώματα της συμπεριφορικής δυσλειτουργίας (Hollingworth et al., 2006) και το σύμπτωμα που εμφανίζεται πιο σπάνια στην άνοια. Ο επιπολασμός της στο σύνολο των ανοιών είναι περίπου 7%

(Zhao et al., 2016), εντούτοις, εμφανίζεται συχνότερα στη μετωποκροταφική άνοια σε σχέση με τη ΝΑ (Levy et al., 1996), γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση του συγκεκριμένου συμπτώματος με τη λειτουργία του μετωπιαίου λοβού (Hollingworth et al., 2006).

Ο Gustafson, το 1987, αναφέρθηκε στην ευφορία ως μια μορφή αυξημένης διάθεσης ή ακατάλληλων αστεϊσμών, που παρατήρησε στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών του, οι οποίοι υπέφεραν από μετωποκροταφική άνοια και διαπίστωσε ότι, όταν η ευφορία εμφανίζεται σε συνδυασμό με ανησυχία-νευρικότητα, μπορεί να εκληφθεί εσφαλμένα ως μανία ή υπομανία. Μεταγενέστερες έρευνες, ωστόσο, υποστηρίζουν ότι η ενθουσιώδης διάθεση κυμαίνεται από την υπομανία έως τη σοβαρή μανία και αναφέρεται σε μια διαρκή και υπερβολική αίσθηση ευεξίας, χαράς και ευφορίας, η οποία δεν είναι ανάλογη των περιστάσεων. Συνδέεται με έντονο συναισθηματικό τόνο, αντιδραστικότητα και ευερεθιστότητα (Cerejeira et al., 2012).

2.4.15. Ήπια Συμπεριφορική Διαταραχή

Τα στοιχεία δείχνουν ότι ακόμη και ήπια ΝΨΣ σε νοητικά υγιείς ενήλικες μπορούν να προβλέψουν την έκπτωση της ΝΛ, καθιστώντας τα συμπτώματα αυτά δυνητικά πρώιμους δείκτες νοητικής εξασθένησης σε όλο το μήκος του νευροεκφυλιστικού φάσματος (Ismail et al., 2016). Σε μελέτη των Taragano και συν. (2009) έχει αναφερθεί ότι το 50% ασθενών με άνοια εμφανίζουν νευροψυχιατρικές αλλαγές πριν από την εμφάνιση νοητικών συμπτωμάτων. Ως εκ τούτου, προτείνεται από ομάδα επιστημόνων το σύνδρομο της Ήπιας Συμπεριφορικής Διαταραχής (ΗΣΔ), το οποίο σχετίζεται με την εμφάνιση επίμονων ΝΨΣ σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών, για τα οποία υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι αποτελούν προάγγελο νοητικής έκπτωσης και άνοιας (Ismail et al., 2017).

Η ΗΣΔ περιγράφει ΝΨΣ διάφορων βαθμών σοβαρότητας, τα οποία δεν ανιχνεύονται μέσω της παραδοσιακής ψυχιατρικής νοσολογίας, επιμένουν για τουλάχιστον έξι μήνες και εμφανίζονται πριν ή παράλληλα με την ΗΝΕ (Ismail et al., 2017). Τα πρώτα κριτήρια σχετικά με το συγκεκριμένο σύνδρομο προτάθηκαν

από ομάδες ερευνητών στο πλαίσιο των αρχικών σταδίων εκδήλωσης της μετωποκροταφικής άνοιας και αφορούσαν: (1) επίμονες μεταβολές της συμπεριφοράς και ήπια ψυχιατρικά συμπτώματα, ιδιαίτερα της άρσης αναστολών, (2) απουσία σοβαρών παραπόνων σε σχέση με τη νοητική τους ικανότητα, (3) διατήρηση των καθημερινών δραστηριοτήτων και (4) απουσία άνοιας (Lyketsos, 2004; Scholzel-Dorenbos, 2006).

Το 2012, η International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment at the Alzheimer's Association (ISTAART-AA) ανέπτυξε και δημοσίευσε διαγνωστικά κριτήρια για την ΗΣΔ (Ismail et al., 2016). Τα συμπτώματα ΗΣΔ, μπορεί να είναι ήπιας, μέτριας ή μεγάλης έντασης και αφορούν αλλαγές στη συμπεριφορά και την προσωπικότητα του ατόμου σε ένα από τα ακόλουθα: (α) μειωμένο κίνητρο, (β) συναισθηματική απορρύθμιση, (γ) ανεξέλεγκτη παρόρμηση, (δ) κοινωνική απρέπεια και (ε) μη φυσιολογική αντίληψη ή περιεχόμενο σκέψης (Ismail et al., 2017). Οι αλλαγές αυτές επηρεάζουν αρνητικά τις διαπροσωπικές σχέσεις, την κοινωνική λειτουργικότητα ή την απόδοση στην εργασία, ωστόσο, ο ασθενής διατηρεί την ανεξαρτησία του στις καθημερινές του δραστηριότητες με ελάχιστη βοήθεια. Επιπλέον, οι παραπάνω αλλαγές συμπεριφοράς δεν θα πρέπει να οφείλονται σε κάποια ψυχιατρική διαταραχή ή άλλο πρόβλημα υγείας που ενδεχομένως συνυπάρχει και θα έχει αποκλειστεί με ψυχιατρική γνωμάτευση το ενδεχόμενο άνοιας (Ismail et al., 2016). Αναλυτικά, τα κριτήρια διάγνωσης της ΗΣΔ σύμφωνα με την ISTAART-AA παρατίθενται στον Πίνακα 2.1.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι, τουλάχιστον για μία μερίδα ασθενών, η ΗΣΔ αποτελεί ένα μεταβατικό στάδιο μεταξύ φυσιολογικής γήρανσης και άνοιας. Σε μελέτη των Taragano και συν. (2009), διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με το συγκεκριμένο σύνδρομο, ειδικότερα εκείνοι που δεν έχουν εκδηλώσει νοητικά συμπτώματα, έχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν άνοια σε σχέση με εκείνους που πάσχουν από HNE. Τα ευρήματα αυτά μπορούν να αξιοποιηθούν στην έγκαιρη ανίχνευση, πρόληψη και θεραπεία, εστιάζοντας στην εμφάνιση νέων συμπεριφορικών συμπτωμάτων.

Πίνακας 2.1. Τα κριτήρια διάγνωσης της ΗΣΔ σύμφωνα με την ISTAART-AA

Κριτήρια ΗΣΔ (ISTAART-AA)
<p>1. Μεταβολές συμπεριφοράς ή προσωπικότητας που παρατηρούνται από τον ίδιο τον ασθενή, τον κλινικό γιατρό ή άλλους, σε άτομα άνω των 50 ετών και επιμένουν τουλάχιστον για 6 μήνες. Αντιπροσωπεύουν σαφείς αλλαγές από τη συνηθισμένη συμπεριφορά ή προσωπικότητα του ατόμου όπως αποδεικνύεται από τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:</p> <ul style="list-style-type: none">α. Μειωμένα κίνητρα (π.χ. απάθεια, έλλειψη αυθορμητισμού, αδιαφορία)β. Συναισθηματική απορρύθμιση (π.χ. άγχος, δυσφορία, μεταβλητότητα, ευφορία, ευερεθιστότητα)γ. Ανεξέλεγκτη παρόρμηση (π.χ. αναταραχή, άρση αναστολών, ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, εμμονή, επανάληψη συμπεριφορών)δ. Κοινωνική απρέπεια (π.χ. έλλειψη ενσυναίσθησης, απώλεια διορατικότητας/ ευγένειας, αυστηρότητα, εντονότερη εμφάνιση προηγούμενων χαρακτηριστικών προσωπικότητας)ε. Μη φυσιολογική αντίληψη ή περιεχόμενο σκέψης (π.χ. παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις)
<p>2. Οι συμπεριφορές είναι αρκετά σοβαρές, ώστε να παράγουν την ελάχιστη εξασθένηση σε τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες περιοχές:</p> <ul style="list-style-type: none">α. Διαπροσωπικές σχέσειςβ. Άλλες πτυχές της κοινωνικής λειτουργικότηταςγ. Δυνατότητα απόδοσης στον χώρο εργασίας Ο ασθενής θα πρέπει γενικά να διατηρεί την ανεξαρτησία του στις λειτουργίες της καθημερινής ζωής με ελάχιστη βοήθεια.
<p>3. Αν και μπορεί να συνυπάρχουν με άλλες παθήσεις, οι αλλαγές της συμπεριφοράς ή της προσωπικότητας δεν οφείλονται σε κάποια τρέχουσα ψυχιατρική διαταραχή (π.χ. διαταραχή γενικευμένου άγχους, μείζων καταθλιπτική διαταραχή, μανιακές ή ψυχωσικές διαταραχές), τραυματικές ή γενικές ιατρικές αιτίες ή τις επιδράσεις μιας ουσίας ή μίας φαρμακευτικής αγωγής</p>
<p>4. Ο ασθενής δεν πληροί τα κριτήρια για σύνδρομο άνοιας (π.χ. άνοια του Alzheimer, μετωποκροταφική άνοια, άνοια με σωματίδια Lewy, αγγειακή άνοια ή άλλη άνοια). Η HNE μπορεί ταυτόχρονα να διαγνωστεί με ΗΣΔ.</p>

2.4.16. Κλίμακες αξιολόγησης

Αναφορικά με την ΗΣΔ δεν υπάρχει αναγνωρισμένη κλίμακα αξιολόγησης για την εκτίμησή της. Η διάγνωση και η ανίχνευση των ΝΨΣ σε προκλινικούς πληθυσμούς γενικά ανήκει στον τομέα της ψυχιατρικής ενηλίκων και ηλικιωμένων, με σκοπό τη διάγνωση άλλων ψυχιατρικών συνδρόμων (Ismail et al., 2017). Ωστόσο, η επιβεβαίωση ότι αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται στο πλαίσιο της άνοιας είναι σημαντική προκειμένου να διακρίνονται από άλλες αιτίες, όπως συνυπάρχουσες ή προϋπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές (Lyketsos et al., 2011). Προς την

κατεύθυνση αυτή, υπάρχουν αξιόπιστες κλίμακες που χρησιμοποιούνται ευρέως και διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: (α) κλίμακες εστιασμένες σε συγκεκριμένο σύμπτωμα όπως κατάθλιψη ή ταραχή και (β) γενικές κλίμακες, όπως η Κλίμακα Νευροψυχιατρικής Εκτίμησης (Neuropsychiatric Inventory, NPI), που αξιολογούν περισσότερους τομείς των ΝΨΣ (Cummings et al., 1994). Για τους κλινικούς και τους ερευνητές της άνοιας, από τις σημαντικότερες και ευρύτερα χρησιμοποιούμενες κλίμακες αξιολόγησης των ΝΨΣ είναι το NPI, που δεν αξιολογεί μόνο την εκδήλωση ή όχι μιας συμπεριφοράς αλλά και τη συχνότητα και τη σοβαρότητα με την οποία εκδηλώθηκε η συμπεριφορά αυτή κατά τον προηγούμενο μήνα. Επίσης, περιλαμβάνει αξιολόγηση του επιπέδου δυσφορίας του φροντιστή ως αποτέλεσμα κάθε νευροψυχιατρικού προβλήματος (Lai, 2014). Το NPI αναπτύχθηκε με γνώμονα η αξιολόγηση να βασίζεται σε έγκυρες πηγές πληροφόρησης όπως είναι οι φροντιστές και ένα εύρος συμπτωμάτων και διαταραχών που εκδηλώνονται στη ΝΑ (Politis, Mayer, Passa, Mailis, & Lyketsos, 2004). Όπως υποστηρίζουν οι κατασκευαστές του, τα καταλληλότερα άτομα για την αναφορά συμπεριφορικών συμπτωμάτων είναι οι φροντιστές των ασθενών με άνοια, στη λογική ότι οι τελευταίοι τις περισσότερες φορές δεν είναι σε θέση να ανακαλέσουν ή να περιγράψουν τα συμπτώματά τους και κατά συνέπεια δεν αποτελούν τους καλύτερους πληροφοριοδότες (Cummings et al., 1994). Η συγκεκριμένη κλίμακα έχει ελεγχθεί για την εγκυρότητα και την αξιοπιστία της (Kat et al., 2002) και έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες (Boada, Cejudo, Tarraga, Lopez, & Kaufer, 2002; Choi et al., 2000; Hirono et al., 1997; Kat et al., 2002; Politis et al., 2004) με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται ευρέως σε πολλές χώρες (Lai, 2014).

Άλλες κλίμακες αξιολόγησης που εφαρμόζονται στις κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν το Behavioral Pathologic Rating Scale for Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD, Reisberg, Auer, & Monteiro, 1987), που εστιάζει σε συγκεκριμένα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ΝΑ, με διαφορετικό τρόπο από εκείνα που παρατηρούνται σε άλλες νευροψυχιατρικές διαταραχές, το Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI, Cohen-Mansfield, Marx, & Rosenthal, 1989) το οποίο αναπτύχθηκε για οίκους ευγηρίας και επικεντρώθηκε κυρίως σε συμπεριφορές όπως χτυπήματα, περπάτημα πέρα δώθε και φωνές (Cohen-Mansfield, 1996; Miller,

Snowdon, & Vaughan, 1995), το Cornell Scale for Depression in Dementia (Alexopoulos et al., 1988) για την αξιολόγηση της κατάθλιψης στην άνοια και το Consortium to Establish a Registry in AD (CERAD) Behavioral Scale (Tariot, 1996; Tariot et al., 1995) που έχει επικεντρωθεί τόσο στα συμπεριφορικά όσο και στα ψυχολογικά συμπτώματα.

Είναι σαφές ότι η εκτίμηση των ΝΨΣ είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση της άνοιας τόσο σε επίπεδο αντιμετώπισης όσο και σε επίπεδο πρόληψης. Καθώς όμως τα ΝΨΣ αρχικά είχαν περιγραφεί στο πλαίσιο της άνοιας, κυρίως σε ιδρυματοποιημένους ασθενείς, τα εργαλεία που τα αξιολογούν είναι εστιασμένα στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών και δεν σχετίζονται με λειτουργικά ανεξάρτητους ενήλικες της κοινότητας. Επιπλέον, οι μετρήσεις αυτές χρησιμοποιούν χρόνους αναφοράς που είναι πολύ σύντομοι για την ανίχνευση ενός προδρόμου σταδίου νευροεκφυλιστικής ασθένειας. Ως εκ τούτου, για τη διάγνωση ήπιων συμπεριφορικών διαταραχών θα ήταν χρήσιμες κλίμακες μέτρησης με ευρύ πεδίο εφαρμογής και επαρκή χρόνο αναφοράς (Ismail et al., 2017).

2.4.17. Αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων στην άνοια

Παρά τις δεκαετίες έρευνες, μέχρι στιγμής δεν έχουν βρεθεί αποτελεσματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση των ΝΨΣ που σχετίζονται με την άνοια και εκείνες που είναι ευρέως διαδεδομένες παρουσιάζουν αξιοσημείωτους κινδύνους για τους ασθενείς, καθώς πρόκειται για φαρμακευτικά σκευάσματα με σημαντικές παρενέργειες (Lyketsos et al., 2011). Αρκετοί ερευνητές έχουν ασχοληθεί με το ζήτημα της φαρμακευτικής αγωγής στα προβλήματα συμπεριφοράς ασθενών με άνοια, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα αυξάνει τον ρυθμό νοητικής εξασθένησης, με πιθανότητα αύξησης της θνητότητας (Ballard et al., 2005; Ballard et al., 2008; Schneider et al., 2005). Συνεπώς, η προσεκτική εκτίμηση και αντιμετώπιση των παραγόντων που συμβάλλουν στην εμφάνιση και επιδείνωση των διαταραχών συμπεριφοράς θεωρείται επιβεβλημένη. Η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής συνιστάται μόνο στα ψυχολογικά και συμπεριφορικά συμπτώματα που δεν ανταποκρίνονται στις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις,

θεωρούνται σοβαρού βαθμού, ή θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς ή/και τρίτων ατόμων (Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνομόνων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των Ανοιών - Πολίτης, Μούγιας, & Κατιρτζόγλου, 2015).

Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Watt και συν. (2019) σε 163 τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξε ότι οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις ενδέχεται να είναι περισσότερο αποτελεσματικές από τις φαρμακευτικές στον περιορισμό της επιθετικότητας και της ανησυχίας ασθενών με άνοια. Μερικά χρόνια νωρίτερα συστηματική ανασκόπηση των Brodaty και Burns (2012) οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις έχουν τη δυνατότητα να περιορίσουν την απάθεια και ειδικότερα θεραπευτικές μέθοδοι που παρέχονται εξατομικευμένα, φαίνεται να είναι περισσότερο αποδοτικές στην άνοια.

Υπό το πρίσμα αυτό, οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις συνιστώνται ως πρώτη επιλογή στην αντιμετώπιση νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων που εκδηλώνονται στο πλαίσιο της κλινικής εικόνας της άνοιας, καθώς έχουν το πλεονέκτημα ότι είναι ελεύθερες παρενεργειών και μπορούν να προσαρμοστούν στις ανάγκες των ασθενών (Berg-Weger & Stewart, 2017; De Oliveira et al., 2015; Εταιρεία Alzheimer Αθηνών, 2020; Saddichha & Pandey, 2008). Επίσης, ενδείκνυται η εφαρμογή και αξιοποίηση τους στην ενίσχυση του θεραπευτικού αποτελέσματος των διαθέσιμων φαρμάκων στην κατεύθυνση μιας ολοκληρωμένης και πιο αποτελεσματικής εξατομικευμένης αντιμετώπισης (Εταιρεία Alzheimer Αθηνών, 2020).

2.5. Η επίδραση της σωματικής άσκησης στην άνοια

2.5.1. Η σωματική άσκηση ως μέσο πρόληψης

Καθώς ο επιπολασμός της άνοιας και της νοητικής εξασθένησης αυξάνεται παγκοσμίως, ολοένα και περισσότεροι ερευνητές αναζητούν αποδοτικούς τρόπους να βοηθήσουν τα άτομα που ζουν με άνοια να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους. Παρότι ο μεγαλύτερος όγκος των ερευνών επικεντρώνεται στις φαρμακευτικές

παρεμβάσεις, τα τελευταία χρόνια οι μη φαρμακευτικές στρατηγικές και προσεγγίσεις κερδίζουν συνεχώς έδαφος, ως αποτελεσματικά μέσα βελτίωσης των διαστάσεων της ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την υγεία (Anderson, Lopez, Rose, & Specht, 2017).

Μια από τις προσεγγίσεις αυτές είναι η συστηματική σωματική άσκηση και η ΦΔ. Μολονότι οι όροι ΦΔ και άσκηση σε πολλές μελέτες χρησιμοποιούνται εναλλακτικά, δεν είναι ταυτόσημοι. Και οι δύο μπορούν να οριστούν ως κίνηση του σώματος που παράγεται από τους σκελετικούς μυς καταναλώνοντας ενέργεια. Εντούτοις, η ΦΔ περιλαμβάνει κάθε καθημερινή δραστηριότητα εκτός του ύπνου, ενώ η σωματική άσκηση έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και είναι συνήθως σχεδιασμένη, δομημένη και επαναλαμβανόμενη, με σκοπό (τμηματικά ή αποκλειστικά) τη διατήρηση ή βελτίωση του επιπέδου της φυσικής κατάστασης (Caspersen et al., 1985). Στην παρούσα μελέτη, η σωματική άσκηση και η ΦΔ αναφέρονται με τον τρόπο που χρησιμοποιούνται στην αντίστοιχη βιβλιογραφία.

Η πρώτη εργασία που υποδεικνύει κάποια σχέση μεταξύ ΦΔ και ΝΛ δημοσιεύθηκε πριν από τέσσερις δεκαετίες. Στην εν λόγω έρευνα, οι Spirduso και Clifford (1978) παρατήρησαν καλύτερες επιδόσεις στον χρόνο αντίδρασης ηλικιωμένων ανδρών που συμμετείχαν τακτικά σε αθλήματα ρακέτας ή δρόμου συγκρινόμενοι με συνομηλίκους τους που ακολουθούσαν καθιστικό τρόπο ζωής. Τα τελευταία όμως χρόνια πλήθος ερευνών σε υγιή άτομα έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η ΦΔ ενισχύει τη ΝΛ σε διάφορους τομείς όπως μνήμη (Hamer, Terrera, & Demakakos, 2018), γνωστική ευελιξία (Williamson et al., 2009), προσοχή (Barnes et al., 2008) και εκτελεστική λειτουργία (Colcombe & Kramer, 2003; Erickson & Kramer, 2009; Hamer et al., 2018; Smith et al., 2010). Έχει βρεθεί ότι ακόμα και μικρής διάρκειας παρεμβατικά προγράμματα (π.χ. μόλις 4 εβδομάδων) που περιλαμβάνουν σωματικές και νοητικές ασκήσεις (αερόβιας ικανότητας και μνήμης) είναι επαρκή για να βελτιώσουν εκτός από τη μνήμη, την προσοχή και τη λογική σκέψη ηλικιωμένων ατόμων (McEwen et al., 2018). Επίσης, μεγάλος όγκος συγχρονικών (cross-sectional) μελετών έχουν δείξει ότι υψηλότερα επίπεδα καθιστικού τρόπου ζωής συνδέονται με χαμηλότερα επίπεδα νοητικών ικανοτήτων σε ηλικιωμένα άτομα (Falck, Davis, & Liu-Ambrose, 2016). Ειδικότερα, έρευνα

στην οποία υπολογίστηκαν με αντικειμενικό τρόπο οι καθημερινές ώρες καθιστικής ζωής ηλικιωμένων ατόμων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι περισσότερες από 11 ώρες καθιστικής ζωής την ημέρα σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα νοητικής ικανότητας μέσα σε διάστημα δύο ετών (Ku, Liu, Lo, Chen, & Stubbs, 2017).

Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα ερευνών σε άτομα με HNE (Baker et al., 2010; Lautenschlager et al., 2008; Van Uffelen, Chinapaw, Van Mechelen, & Horman-Rock, 2008), η οποία αποτελεί ένα κλινικό πρόδρομο στάδιο της άνοιας ή της ΝΑ (Petersen et al., 2001). Η HNE εμφανίζεται συχνά στον ηλικιωμένο πληθυσμό και ο επιπολασμός της αυξάνεται με την ηλικία και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο (Petersen et al., 2018). Καθώς σε αρκετές περιπτώσεις η συγκεκριμένη διαταραχή είναι αναστρέψιμη (Larrieu et al., 2002), η καθυστέρηση της νοητικής έκπτωσης και κυρίως η βελτίωση της ΝΑ κρίνονται αναγκαίες για την παρεμπόδιση της εξέλιξης της HNE σε άνοια (Tanigawa et al., 2014). Προς την κατεύθυνση αυτή, έρευνες δείχνουν πως η συμμετοχή σε προγράμματα σωματικής άσκησης (π.χ. 6 μηνών) είναι πιθανό να βελτιώσει τη νοητική ικανότητα (Petersen et al., 2018), ενώ παρεμβατικά προγράμματα που συνδυάζουν σωματικές και νοητικές ασκήσεις φαίνεται να ενισχύουν τόσο τις δραστηριότητες καθημερινής ζωής (ΔΚΖ) όσο και τη διάθεση ηλικιωμένων ατόμων με HNE ή άνοια (Karssemeijer et al., 2017).

Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν επίσης συμπεράσματα ερευνών που υποστηρίζουν τη σπουδαιότητα του χορού, ως ένα είδος αερόβιας άσκησης το οποίο προάγει την υγιή δραστηριότητα ηλικιωμένων ατόμων και ασθενών με νοητική εξασθένηση (Hokkanen et al., 2008; Palo-Bengtsson & Ekman, 2002). Έχει τεκμηριωθεί ότι η επανάληψη κινήσεων και η απομνημόνευση βημάτων χορογραφίας θέτουν συγκεκριμένες απαιτήσεις τόσο στη βραχυπρόθεσμη όσο και στη μακροπρόθεσμη μνήμη και μπορούν να βελτιώσουν τη ΝΑ (Doi et al., 2017; Van de Winckel, Feys, De Weerd, & Dom, 2004; Zhu et al., 2020).

Αναλυτικότερα, σε έρευνα των Doi και συν. (2017) η μακράς διάρκειας συμμετοχή σε παρεμβατικό πρόγραμμα χορού συσχετίστηκε με βελτίωση στη γενική ΝΑ και τη χωρική μνήμη ατόμων με HNE. Στη μελέτη η οποία είχε διάρκεια 40 εβδομάδων πήραν μέρος 201 άτομα τα οποία ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες: (α)

την ομάδα χορού όπου οι συμμετέχοντες έπαιρναν μέρος σε εβδομαδιαίες συνεδρίες διάρκειας 60 λεπτών που περιελάμβαναν ballroom χορούς όπως Salsa, Rumba, Waltz, Cha-Cha, Blues, Jitterbug και Tango, (β) την ομάδα μουσικής στην οποία οι συμμετέχοντες έπαιζαν μουσικά όργανα (κρουστά) σε 60λεπτες εβδομαδιαίες συνεδρίες και (γ) την ομάδα ελέγχου όπου οι συμμετέχοντες παρακολούθησαν τρεις 90λεπτες εκπαιδευτικές-ενημερωτικές συνεδρίες σχετικές με την υγεία. Η ομάδα χορού παρουσίασε καλύτερες τιμές στη δοκιμασία ανάκλησης της μνήμης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ η ομάδα μουσικής δεν είχε σημαντικότερη βελτίωση συγκρινόμενη με την ίδια ομάδα. Επίσης, και οι δυο πειραματικές ομάδες παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση στη γενική ΝΛ από ότι η ομάδα ελέγχου.

Θετικά ήταν, επίσης, τα αποτελέσματα ομάδας ερευνητών (Zhu et al., 2018) αναφορικά με την επίδραση ενός προγράμματος χορού μέτριας έντασης στην ΝΛ ασθενών με HNE. Οι 60 ασθενείς που έλαβαν μέρος στην έρευνα μοιράστηκαν σε πειραματική ομάδα (n=29) και ομάδα ελέγχου (n=31). Για χρονική περίοδο τριών μηνών η πειραματική ομάδα παρακολουθούσε, σε συνδυασμό με τη συνηθισμένη θεραπεία, τρεις φορές την εβδομάδα μαθήματα χορού διάρκειας 35 λεπτών. Η παρέμβαση περιελάμβανε μια ειδικά σχεδιασμένη ρουτίνα χορού προσαρμοσμένη στις ικανότητες των συμμετεχόντων. Μετά από 3 μήνες, οι ασθενείς στην ομάδα θεραπείας ενθαρρύνθηκαν να συνεχίσουν να ασκούν τη ρουτίνα χορού κατ' οίκον. Την ίδια περίοδο η ομάδα ελέγχου λάμβανε μόνο τη συνήθη θεραπεία. Μετά την ολοκλήρωση της 3μηνιας παρέμβασης, η πειραματική ομάδα παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην επεισοδιακή μνήμη και στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, τους επόμενους τρεις μήνες η βελτίωση στη μνήμη της πειραματικής ομάδας περιορίστηκε, ενώ η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών επανήλθε στα αρχικά στάδια, πριν δηλαδή την εφαρμογή της παρέμβασης. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών στην ομάδα ελέγχου μειώθηκε σημαντικά στο διάστημα των έξι μηνών από την έναρξη της παρέμβασης. Σύμφωνα με τους ερευνητές, τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν την αξία της συστηματικής ενασχόλησης με το συγκεκριμένο είδος χορού προκειμένου να διατηρηθούν τα ευεργετικά του αποτελέσματα.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας γίνεται, επίσης, σαφές ότι η σωματική άσκηση μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην πρόληψη της άνοιας και της ΝΑ. Μεγάλος όγκος διαχρονικών (longitudinal) μελετών έχουν δείξει ότι η άσκηση σε διάφορα στάδια της ζωής του ατόμου σχετίζεται με περιορισμένη εμφάνιση άνοιας σε μεταγενέστερα στάδια (DeFina et al., 2013; Fondell et al., 2018; Fratiglioni et al., 2004; Kishimoto et al., 2016; Larson et al., 2006; Tan et al., 2017; Zhou et al., 2017). Πιο αναλυτικά, άτομα μέσης ηλικίας που αθλούνται 2 έως 3 φορές την εβδομάδα κινδυνεύουν λιγότερο να νοσήσουν στο μέλλον από ΝΑ (Larson et al., 2006; Rovio et al., 2005). Παράλληλα, ηλικιωμένα άτομα που εκτελούν μέτριας έως υψηλής έντασης σωματικές ασκήσεις τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα έχουν 34%-50% λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν νοητική εξασθένηση ή άνοια τα επόμενα 8-10 χρόνια της ζωής τους (Soni et al., 2019). Επιπλέον, μετά τη διάγνωση της νόσου, τα άτομα που περιορίζουν τα επίπεδα της φυσικής τους δραστηριότητας εμφανίζουν μεγαλύτερη μείωση στα αποτελέσματα άμεσης ανάκλησης, σε σύγκριση με εκείνα που τα διατηρούν ή τα αυξάνουν (Soni et al., 2019).

Παρόμοια είναι τα συμπεράσματα ερευνών που διεξήχθησαν σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ, εξαιτίας γενετικής προδιάθεσης (Etnier et al., 2007; Frith & Loprinzi, 2018; Okonkwo et al., 2014). Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η σωματική άσκηση και ο δραστήριος τρόπος ζωής στα άτομα αυτά σχετίζεται με εξασθένηση της επιβλαβούς επίδρασης της ηλικίας σε βασικούς βιοδείκτες της παθοφυσιολογίας της ΝΑ (Okonkwo et al., 2014). Ειδικότερα, τα άτομα που συμμετέχουν σε ΦΔ παρουσιάζουν λιγότερες αλλαγές στην εναπόθεση β αμυλοειδούς πρωτεΐνης, στον μεταβολισμό της γλυκόζης, στο μέγεθος του ιππόκαμπου, στη βραχυπρόθεσμη μνήμη και στην οπτικοχωρική ικανότητα, σε σχέση με σωματικά μη δραστήρια άτομα (Okonkwo et al., 2014). Επιπροσθέτως, η επίτευξη ή διατήρηση υψηλής αερόβιας ικανότητας προσφέρει στα άτομα υψηλού ρίσκου εμφάνισης ΝΑ ένα είδος προστασίας όσον αφορά την απόδοση της μνήμης και της νοητικής τους λειτουργίας (Etnier et al., 2007). Παρομοίως, σε πιο πρόσφατη έρευνα, βρέθηκε ότι η συμμετοχή σε ΦΔ περισσότερο από 150 λεπτά την εβδομάδα

σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ΝΛ στη συγκεκριμένη κατηγορία πληθυσμού (Frith & Loprinzi, 2018).

2.5.2. Παρεμβατικά προγράμματα άσκησης σε ασθενείς με άνοια

Μεγάλος όγκος ερευνών συγκλίνουν στη άποψη ότι η ΦΔ προσφέρει σημαντικά οφέλη στα άτομα που υποφέρουν από άνοια. Η σχέση, όμως, ΦΔ και άνοιας ποικίλλει, ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της άσκησης, όπως το είδος, η ένταση, η συχνότητα και η διάρκειά της (Κουλουτμπάνη & συν., 2019). Ειδικότερα, η αερόβια άσκηση που επαναλαμβάνεται 2-4 φορές την εβδομάδα συμβάλλει στη σταθεροποίηση και τη βελτίωση της ΝΛ ασθενών με άνοια (Arcoverde et al., 2014; Venturelli et al., 2011; Yang et al., 2015). Η σύσταση αυτή είναι παρόμοια με εκείνη του American College of Sports Medicine (ACSM), σύμφωνα με την οποία τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας έντασης αερόβιας άσκησης την εβδομάδα είναι αρκετή για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής ικανότητας (Nelson et al., 2007), η οποία με τη σειρά της προκαλεί αλλαγές στο μέγεθος του ιππόκαμπου και στη μνήμη (Morris et al., 2017; Sobol et al., 2016).

Σημαντικός είναι, επίσης, ο ρόλος του συγκεκριμένου είδους άσκησης στη βελτίωση της απόδοσης των δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής (Venturelli et al., 2011), καθώς ενισχύει την κινητική και λειτουργική ικανότητα (Arcoverde et al., 2014; Morris et al., 2017; Sobol et al., 2016). Κατά συνέπεια, τα προγράμματα αερόβιας άσκησης συμβάλλουν στην αναβάθμιση της ποιότητας ζωής και της ψυχικής ευημερίας ασθενών με άνοια (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Yu et al., 2015).

Επιπροσθέτως, πολυδιάστατα παρεμβατικά προγράμματα που συνδυάζουν διάφορα είδη άσκησης (στοχεύουν ταυτόχρονα στη μυϊκή ενδυνάμωση, τη βελτίωση της ισορροπίας, της αερόβιας ικανότητας, κ.ά.) επιδρούν θετικά στη διατήρηση και βελτίωση της ΝΛ και της κινητικής απόδοσης (Bossers et al., 2015; De Saa Guerra et al., 2017; Kemoun et al., 2010). Η αναμενόμενη με την εξέλιξη της νόσου εξασθένιση της κινητικότητας, ενδέχεται να μπορεί να αντιμετωπιστεί με

εξατομικευμένα προγράμματα άσκησης που εφαρμόζονται κατ' οίκον και είναι προσαρμοσμένα στις ανάγκες και τις ικανότητες κάθε ασθενούς (Pitkälä et al., 2013; Suttanon et al., 2013).

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν, επίσης, παρεμβατικά προγράμματα που συνδυάζουν σωματικές και νοητικές ασκήσεις. Η μελέτη των ερευνών που τα εφάρμοσαν έδειξε ότι τα προγράμματα αυτά είναι περισσότερο αποτελεσματικά όσον αφορά τη ΝΛ, συγκρινόμενα με εκείνα που περιλαμβάνουν αποκλειστικά νοητική εξάσκηση, ενώ παράλληλα συνεισφέρουν στη διατήρηση και βελτίωση της κινητικής ικανότητας (De Andrade et al., 2013; Lee & Kim, 2018; Pedroso et al., 2012). Σημαντική είναι, επίσης, η συμβολή των πολυδιάστατων προγραμμάτων στην αυτονομία ασθενών με άνοια αναφορικά με τις καθημερινές τους δραστηριότητες και τον περιορισμό του κινδύνου πτώσεων (De Andrade et al., 2013; Lee & Kim, 2018; Pedroso et al., 2012; Pitkälä et al., 2013; Suttanon et al., 2013).

Είναι γνωστό ότι από τα πρώτα κιόλας στάδια της ΝΑ κάνουν την εμφάνισή τους δυσκολίες στη βάδιση και την ισορροπία που έχουν σαν αποτέλεσμα περιορισμένη ταχύτητα και συχνές πτώσεις (Cedervall et al., 2012; Mazoterias Muñoz et al., 2010). Προς την κατεύθυνση αυτή, φαίνεται να έχουν ευεργετική επίδραση προγράμματα σωματικής άσκησης προσανατολισμένα στη βελτίωση της ισορροπίας και της κινητικότητας (Ries et al., 2015). Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας προγραμμάτων μυϊκής ενδυνάμωσης, οι έρευνες δείχνουν ότι βελτιώνουν την ευκινησία, τη δύναμη, την ευλυγισία και την ισορροπία (Garuffi et al., 2013).

Θετική, επίσης, φαίνεται να είναι και η επίδραση του χορού στην ισορροπία και τη λειτουργική αυτονομία ηλικιωμένων ατόμων με άνοια. Σε έρευνα των Borges και συν. (2018) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των χορών όπως Foxtrot, Waltz, Rumba, Swing, Samba και Bolero στη συγκεκριμένη κατηγορία πληθυσμού. Στην μελέτη συμμετείχαν 60 ασθενείς που μοιράστηκαν τυχαία και ισάριθμα σε πειραματική και ομάδα ελέγχου. Η παρέμβαση περιελάμβανε τρεις 50λεπτες συνεδρίες την εβδομάδα, για περίοδο 12 εβδομάδων και οι συμμετέχοντες πήραν μέρος σε ballroom χορούς προσαρμοσμένους στις ικανότητες τους. Η ομάδα ελέγχου

δεσμεύτηκε να μη συμμετέχει σε οποιοδήποτε συστηματική ΦΔ σε όλη τη διάρκεια του προγράμματος. Από τα δεδομένα της μελέτης παρατηρήθηκε ότι η πειραματική ομάδα παρουσίασε βελτίωση της λειτουργικής της αυτονομίας, όσον αφορά τις ΔΚΖ και της πνευματικής της κατάστασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές συστήνουν το συγκεκριμένο είδος χορού καθώς, όπως υποστηρίζουν, μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη και τη διαχείριση των επιπλοκών της άνοιας.

Η πλειοψηφία των ερευνών φαίνεται να συμφωνούν ότι η σωματική άσκηση μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη της νοητικής έκπτωσης, στην καθυστέρηση έναρξης της άνοιας και στην επιβράδυνση της πορείας της νόσου. Αντίθετα, ο περιορισμός της άσκησης, ιδίως μετά τη διάγνωση της άνοιας, συνδέεται με επιταχυνόμενη νοητική και κινητική εξασθένηση (Soni et al., 2019). Έχει διαπιστωθεί ότι ηλικιωμένα άτομα με ΝΑ αθλούνται λιγότερο από συνομηλίκους τους που δεν υποφέρουν από τη νόσο, με αποτέλεσμα να υφίστανται όλες τις αρνητικές συνέπειες για την υγεία τους που ο καθιστικός τρόπος ζωής συνεπάγεται (Burns, Mayo, Anderson, Smith, & Donnelly, 2008; Scarmeas et al., 2009). Ο περιορισμός της ΦΔ είναι πιθανότερο να οφείλεται αφενός μεν στη χαμηλή αυτοεκτίμηση ή το άγχος που βιώνουν οι ασθενείς με άνοια, λόγω των συμπτωμάτων και αφετέρου στον στιγματισμό και την αντιλαμβανόμενη εξάρτηση από τους περιθάλποντες στις καθημερινές τους δραστηριότητες (Whitehead, Drummond, Walker, & Parry, 2013).

2.5.3. Πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί

Σύμφωνα με πολλούς ερευνητές, είναι πιθανό η συστηματική άσκηση να διεγείρει τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο, να αυξάνει τη συναπτική πλαστικότητα και να ενισχύει τον όγκο της φαιάς και λευκής ουσίας του προμετωπιαίου και κροταφικού φλοιού, περιοχές που επηρεάζονται αρνητικά με την ηλικία (Burns et al., 2008; Colcombe et al., 2006; Gons et al., 2013; Tseng et al., 2013; Yaffe, 2010). Επιπλέον, η άσκηση συμβάλλει στην ενίσχυση της συνεκτικότητας ανάμεσα στη μετωπιαία περιοχή του εγκεφάλου και τον ιππόκαμπο, με αποτέλεσμα καλύτερη λειτουργία του

εγκεφάλου (Erickson, Hillman, & Kramer, 2015). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της βελτίωσης της ροής του αίματος και της παροχής οξυγόνου στις περιοχές αυτές και μέσω της αύξησης της κυκλοφορίας των αυξητικών παραγόντων και του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF)¹ (Kirk-Sanchez & McGough, 2014). Παράλληλα, οι παράγοντες αυτοί περιορίζουν την εναπόθεση εξωκυτταρικών πλακών της β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης, οι οποίες ενοχοποιούνται για την εμφάνιση νοητικών διαταραχών και ΝΑ (Adlard, Perreau, Pop, & Cotman, 2005). Έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι οι νευροπροστατευτικοί αυτοί παράγοντες μπορεί να συνεισφέρουν στη διατήρηση της ΝΑ, που σημαίνει ότι η τακτική άσκηση ενδέχεται να ενισχύει την ικανότητα του ατόμου να εφαρμόζει αντισταθμιστικές νοητικές διεργασίες, προκειμένου να περιορίσει τις επιδράσεις της εγκεφαλικής παθολογίας (Stern, 2012). Επιπροσθέτως, η τακτική άσκηση φαίνεται ότι περιορίζει ή καθυστερεί τα συμπτώματα της άνοιας, κυρίως όταν πραγματοποιείται πριν από την εξέλιξη της νόσου (Phillips, Baktir, Das, Lin, & Salehi, 2015).

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η ΦΔ, και κυρίως η αερόβια άσκηση, επιδρά σημαντικά στη βελτίωση της καρδιαγγειακής ικανότητας (Agarwal, 2012; Chaudhary, Kang, & Sandhu, 2010; Cornelissen & Fagard, 2005) η οποία με τη σειρά της συνδέεται στενά με τον περιορισμό των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νοητική εξασθένηση (Aspenes et al., 2011; Donley et al., 2014). Έρευνες έχουν δείξει ότι η συστηματική αερόβια άσκηση βελτιώνει την αγγείωση, τον μεταβολισμό και την αντοχή των κυττάρων στο οξειδωτικό στρες (Radak et al., 2010). Συνεπώς, συμβάλλει στον περιορισμό των αγγειακών παθήσεων, των φλεγμονών και της αντίστασης στην ινσουλίνη, παράγοντες που αλληλεπιδρούν και σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης νοητικών διαταραχών και άνοιας (Yaffe, 2010).

¹ Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας είναι ένα νευροπεπτίδιο που ρυθμίζει την ανάπτυξη, επιβίωση και διαφοροποίηση των νευρώνων και επηρεάζει την πλαστικότητα των συνάψεων (Mondelli et al., 2011; Begliomini et al., 2008).

2.6. Η αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων σωματικής άσκησης στη διαχείριση νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων ασθενών με άνοια

Η δομημένη φυσική δραστηριότητα αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση μη φαρμακευτικής αντιμετώπισης της άνοιας. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η σωματική άσκηση βελτιώνει τη λειτουργικότητα ασθενών με άνοια, ενώ παράλληλα περιορίζει τα νευροψυχιατρικά τους συμπτώματα και κατά συνέπεια, την επιβάρυνση που δέχονται οι φροντιστές τους (Christofolletti et al., 2011; Fleiner et al., 2017; Hulme et al., 2010; Leng et al., 2018; Stella et al., 2011; Woodhead et al., 2005).

Ειδικότερα, οι Christofolletti και συν. (2011) διεξήγαγαν έρευνα στην οποία έλαβαν μέρος 59 ασθενείς με άνοια, οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες, σύμφωνα με την ιατρική τους γνωμάτευση (όσον αφορά το είδος της άνοιας σε ΝΑ, αγγειακή και μικτή άνοια) και το επίπεδο της φυσικής τους δραστηριότητας (χαμηλό και υψηλό). Στην εν λόγω μελέτη, συστηματική φυσική δραστηριότητα θεωρήθηκε η τακτική σωματική άσκηση η οποία λάμβανε χώρα τουλάχιστον έξι μήνες, δύο φορές την εβδομάδα και είχε διάρκεια 30 λεπτών ή και περισσότερο. Τα αποτελέσματα έδειξαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδου ΦΔ και ΝΨΣ σε ασθενείς που πάσχουν από ΝΑ ή αγγειακή άνοια. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι υψηλότερα επίπεδα ΦΔ, όπως περπάτημα ή άλλες αεροβικές ασκήσεις, σε ασθενείς με ΝΑ σχετίζονται με περιορισμό των νευροψυχιατρικών διαταραχών και της επιβάρυνσης που δέχονται οι φροντιστές τους. Παρατηρήθηκε, επίσης, ότι υψηλά επίπεδα ΦΔ συμβάλλουν σημαντικά στη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου ασθενών με αγγειακή άνοια.

Πιο πρόσφατα, άλλη ομάδα ερευνητών (Fleiner et al., 2017) διεξήγαγαν τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης ενός προγράμματος άσκησης μικρής διάρκειας στα ήδη επιδεινωμένα ΝΨΣ ενδονοσοκομειακών ασθενών με άνοια. Τη συγκεκριμένη έρευνα ολοκλήρωσαν 70 άτομα (35 στην πειραματική ομάδα και 35 στην ομάδα ελέγχου), τα οποία συμμετείχαν σε μια κυκλική προπόνηση συνολικής διάρκειας 2 εβδομάδων που αποτελείτο από τέσσερις 20λεπτες συνεδρίες με συχνότητα εφαρμογής 3 φορές την εβδομάδα. Αναλυτικότερα, το πρόγραμμα περιελάμβανε ασκήσεις ενδυνάμωσης και

μυϊκής αντοχής, άνω και κάτω άκρων, σε ομάδες των τριών ατόμων. Αντίστοιχα, την ίδια χρονική περίοδο η ομάδα ελέγχου συμμετείχε σε ένα πρόγραμμα κοινωνικής διέγερσης μέσω επιτραπέζιων παιχνιδιών (120 λεπτά/εβδομάδα). Κατά τη διάρκεια της έρευνας, οι συμμετέχοντες και των δύο ομάδων λάμβαναν παράλληλα τη συνήθη θεραπεία τους. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων τεκμηρίωσε ότι η εν λόγω παρέμβαση περιορίζει τα ΝΨΣ (κυρίως της ανησυχίας και της ευερεθιστότητας) και σύμφωνα με τους ερευνητές, μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με μέτριας σοβαρότητας άνοια, σε νοσοκομειακό περιβάλλον.

Σε παρόμοια συμπεράσματα είχαν οδηγηθεί μερικά χρόνια νωρίτερα οι Stella και συν. (2011), μελετώντας την επίδραση της άσκησης τόσο στην κατάθλιψη όσο και στα υπόλοιπα ΝΨΣ ασθενών με άνοια. Στην έρευνα συμμετείχαν 32 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΝΑ και οι φροντιστές τους, οι οποίοι μοιράστηκαν σε πειραματική (n=16) και ομάδα ελέγχου (n=16). Δημιουργήθηκαν δύο ομάδες με συνολικά παρόμοια επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, όπως υπολογίστηκε σύμφωνα με το Modified Baecke Questionnaire for the Elderly (Voorrips, Ravelli, Dongelmans, Deurenberg, & Van Staveren, 1991) και παρόμοια ψυχοπαθολογική κατάσταση σύμφωνα με το Neuropsychiatric Inventory (Cummings et al., 1994) και το Cornell Scale for Depression in Dementia (Alexopoulos et al., 1988). Η παρέμβαση περιελάμβανε αερόβιες ασκήσεις μέτριας έντασης (π.χ. βάδιση και χορό) και ασκήσεις άνω και κάτω άκρων, με στόχο τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας όπως ευλυγισία, δύναμη, ευκινησία και ισορροπία. Κάθε συνεδρία είχε διάρκεια 60 λεπτών, λάμβανε χώρα 3 φορές την εβδομάδα και το πρόγραμμα εφαρμόστηκε συνολικά για 6 μήνες. Οι φροντιστές παρακολουθούσαν τα προγράμματα άσκησης χωρίς να συμμετέχουν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πειραματική ομάδα παρουσίασε σημαντική μείωση των νευροψυχιατρικών της συμπτωμάτων συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου (Neuropsychiatric Inventory: $P=0,01$; Cornell Depression scale: $P=0,01$). Επιπλέον, η επιβάρυνση και το στρες των φροντιστών που ήταν υπεύθυνοι για τους ασθενείς της πειραματικής ομάδας μειώθηκε σημαντικά σε σχέση με την αντίστοιχη των φροντιστών της ομάδας ελέγχου (Neuropsychiatric Inventory-Distress: $P=0,01$; Burden Interview: $P=0,01$).

Σε αντίθετη κατεύθυνση κινήθηκαν τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης, τα οποία έδειξαν ότι ένα απλό πρόγραμμα άσκησης (βάδιση κατά ζεύγη, ασθενής-φροντιστής) σταδιακά αυξανόμενης έντασης που επαναλαμβάνεται τουλάχιστον 5 φορές την εβδομάδα και έχει διάρκεια 20-30 λεπτά δεν βελτιώνει τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα της άνοιας (Lowery et al., 2014). Στην έρευνα πήραν μέρος 131 ζεύγη ασθενών – φροντιστών, οι οποίοι μοιράστηκαν τυχαία στην πειραματική ομάδα (n=67 ζεύγη) και στην ομάδα ελέγχου (n=64 ζεύγη). Στις 12 εβδομάδες εφαρμογής του παρεμβατικού προγράμματος η συνολική βαθμολογία των συμμετεχόντων της πειραματικής ομάδας όσον αφορά τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα ήταν χαμηλότερη από την αντίστοιχη της ομάδας ελέγχου ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική. Σύμφωνα με τους ερευνητές της μελέτης, τα συγκεκριμένα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται αφενός στην περιορισμένη συνέπεια εκ μέρους των συμμετεχόντων όσον αφορά την εφαρμογή του προγράμματος, αφετέρου στην περιορισμένη διάρκεια της παρέμβασης.

Τη συμβολή μεγαλύτερης διάρκειας προγραμμάτων (6 μηνών) στοχευμένης σωματικής και νοητικής άσκησης στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής εξέτασαν οι Dechamps και συν. (2010) σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που πραγματοποίησαν. Στην έρευνα συμμετείχαν 160 ιδρυματοποιημένα ηλικιωμένα άτομα άνω των 65 ετών, τα οποία μοιράστηκαν σε τρεις ομάδες: (α) την ομάδα προσαρμοσμένων ασκήσεων Tai chi (n=51) (ΠΟ₁), (β) την ομάδα συνδυασμού νοητικών και σωματικών ασκήσεων (n=49) (ΠΟ₂) και (γ) την ομάδα ελέγχου (n=60) (ΟΕ), η οποία ακολουθούσε τη συνήθη θεραπεία όπως και οι υπόλοιποι συμμετέχοντες. Η ΠΟ₁ συμμετείχε σε 30λεπτες συνεδρίες οι οποίες λάμβαναν χώρα 4 φορές την εβδομάδα, ενώ οι συνεδρίες της ΠΟ₂ είχαν διάρκεια 30-45 λεπτά και επαναλαμβάνονταν 2 φορές την εβδομάδα. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων μετά την ολοκλήρωση των παρεμβάσεων αποκάλυψε σημαντική επιδείνωση των ΝΨΣ της ΟΕ, ενώ παρατηρήθηκε σταθεροποίηση ή μικρή βελτίωση στις δύο πειραματικές ομάδες (ΠΟ₁ και ΠΟ₂). Στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν μόνο μεταξύ ΟΕ και ΠΟ₂. Αξίζει να αναφερθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη, μόνο το 58,8% του

δείγματος ήταν ασθενείς με άνοια, ωστόσο, δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ανοϊκών και μη ανοϊκών συμμετεχόντων.

Σε μεταγενέστερη μελέτη ομάδα ερευνητών (Guzmán, Freeston, Rochester, Hughes, & James, 2016) επιχείρησε να διερευνήσει την επίδραση μιας ψυχοκινητικής παρέμβασης χοροθεραπείας (DANCIN) στη διάθεση και τη συμπεριφορά ασθενών με ήπια έως μέτρια άνοια. Η εν λόγω προσέγγιση περιελάμβανε τρεις διαστάσεις: (α) κινητική όπως ισορροπία και συντονισμό αργών και γρήγορων κινήσεων, (β) συναισθηματική όπως έκφραση συναισθημάτων, λεκτική και μη-λεκτική επικοινωνία) και (γ) νοητική όπως προσοχή και σχεδιασμό κινήσεων στο χώρο. Κάθε συνεδρία είχε διάρκεια 30 λεπτών, λάμβανε χώρα δύο φορές την εβδομάδα και η συνολική διάρκεια της παρέμβασης ήταν 12 εβδομάδες. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε μικρή έως μέτρια βελτίωση σε 21 από τις 32 υποκατηγορίες της κλίμακας DMAS (Dementia Mood Assessment Scale) που αφορούν τη διάθεση και τη συμπεριφορά. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε περιορισμός της ευερεθιστότητας και της κατάθλιψης και ενίσχυση της αυτοεκτίμησης, παράγοντες οι οποίοι είναι σημαντικοί για τη βελτίωση της συμπεριφοράς και της διάθεσης ασθενών με άνοια. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι το συγκεκριμένο πρόγραμμα χοροθεραπείας συνέβαλε στον περιορισμό της κοινωνικής απομόνωσης ασθενών οι οποίοι, πριν την εφαρμογή του προγράμματος, είχαν αποσυρθεί κοινωνικά.

Σε πιλοτική μελέτη των Hamill και συν. (2011) φάνηκε ότι τα άτομα που πάσχουν από άνοια ωφελούνται συναισθηματικά, κοινωνικά και νοητικά μέσα από τη συμμετοχή τους σε ένα θεραπευτικό πρόγραμμα κυκλικού χορού (Hamill, Smith, & Röhrich, 2011). Στην έρευνα συμμετείχαν συνολικά 18 άτομα (11 ασθενείς και 7 περιθάλποντες-συγγενείς) οι οποίοι πραγματοποίησαν 10 εβδομαδιαίες συνεδρίες διάρκειας 45 λεπτών. Η παρέμβαση είχε θετική επίδραση στη διάθεση και την αυτοσυγκέντρωση των συμμετεχόντων και στην αλληλεπίδραση-επικοινωνία με άλλα άτομα. Οι παραπάνω ερευνητές επισημαίνουν τη σημασία συναφών παρεμβάσεων σε κοινωνικό επίπεδο δεδομένου ότι, ενώ στην άνοια η επιδείνωση της κατάστασης είναι αναμενόμενη, η ανάγκη για συναισθηματική σύνδεση παραμένει. Όπως υποστηρίζουν, στρατηγικές προσανατολισμένες στην τόνωση και

διατήρηση των κοινωνικών δεξιοτήτων, της συναισθηματικής έκφρασης, της σύνδεσης και της εμπιστοσύνης ανάμεσα στα άτομα με άνοια και τους φροντιστές τους είναι ζωτικής σημασίας για την ενίσχυση της ποιότητας ζωής των ατόμων αυτών ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν, επίσης, τα αποτελέσματα συστηματικών ανασκοπήσεων που διεξήχθησαν με στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της άσκησης στα ΝΨΣ. Συγκεκριμένα, οι Hulme και συν. (2010) οι οποίοι συμπεριέλαβαν ανασκοπήσεις μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων (όπως βελονισμό, θεραπεία με τη βοήθεια ζώων, αρωματοθεραπεία, μουσικοθεραπεία, φυσική δραστηριότητα/άσκηση, θεραπεία νοητικής ενδυνάμωσης, θεραπεία των αναμνήσεων κ.ά.) έδειξαν ότι η φυσική δραστηριότητα και η άσκηση είναι αποτελεσματικές στα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα ασθενών με άνοια. Παρομοίως, τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης των Leng και συν. (2018) οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η σωματική άσκηση περιορίζει σημαντικά τα συμπτώματα κατάθλιψης και επιδρά ευεργετικά στα ΝΨΣ που εκδηλώνει συχνά η συγκεκριμένη κατηγορία πληθυσμού. Ωστόσο, τα συμπτώματα αυτά αποτελούσαν δευτερεύουσες εκβάσεις της ανασκόπησης και οι ομάδες ελέγχου, κατά τη διάρκεια εφαρμογής των παρεμβάσεων, διατηρούσαν την καθημερινή φυσική τους δραστηριότητα ή εκτελούσαν άλλου είδους ασκήσεις. όπως διατακτικές ασκήσεις ή ασκήσεις τόνωσης.

Μερικά χρόνια νωρίτερα, οι De Souto Barreto και συν. (2015) συμπέραναν ότι η σωματική άσκηση δεν μειώνει το συνολικό επίπεδο των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων ωστόσο, περιορίζει σημαντικά το επίπεδο κατάθλιψης ασθενών με άνοια. Η εν λόγω συστηματική ανασκόπηση συμπεριέλαβε μελέτες, στις οποίες οι συμμετέχοντες δεν ήταν στο σύνολό τους ασθενείς με άνοια (κριτήριο ένταξης πάνω από το 50% του δείγματος ασθενείς με άνοια) και οι ομάδες ελέγχου δεν ακολουθούσαν αποκλειστικά τη συνήθη θεραπεία. Επιπλέον, η μεθοδολογική ετερογένεια των μελετών που συμπεριλήφθηκαν σε άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις (De Oliveira et al., 2015; Theleritis et al., 2017) δεν επέτρεψε την εξαγωγή σαφών και ποσοτικοποιημένων συμπερασμάτων καθώς είχαν εφαρμόσει περιορισμένες παρεμβάσεις σωματικής άσκησης με μικρό αριθμό συμμετεχόντων.

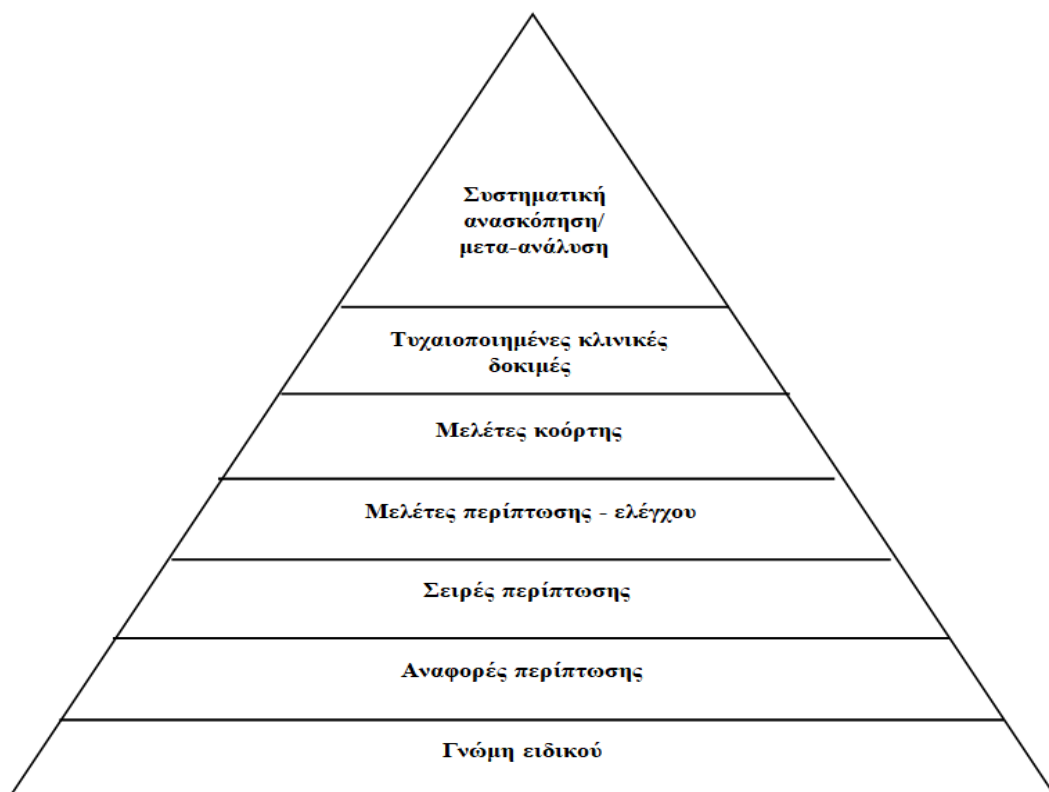
Από την ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας προκύπτει ότι τα αποτελέσματα των μελετών (πρωτογενών και συνθετικών - αφηγηματικών και συστηματικών ανασκοπήσεων) ποικίλλουν, γεγονός που δεν δίνει τη δυνατότητα να διευκρινιστεί σε ικανοποιητικό βαθμό η αποτελεσματικότητα της άσκησης στα ΝΨΣ ασθενών με άνοια. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η επίλυση της αβεβαιότητας των συμπερασμάτων μεταξύ των δημοσιευμένων ερευνών και η αύξηση της ισχύος (σε σχέση με τις μεμονωμένες έρευνες) μέσω της εκτίμησης ενός συνολικού συγκεντρωτικού αποτελέσματος. Ως εκ τούτου, διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, η οποία επέτρεψε στη συνέχεια τόσο την ποσοτική (μέσω μετα-αναλύσεων) όσο και ποιοτική σύνθεση των δεδομένων.

2.7. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Η συστηματική ανασκόπηση αποτελεί ένα είδος ανασκόπησης της βιβλιογραφίας που αποβλέπει στη συγκέντρωση όλων των διαθέσιμων δεδομένων τα οποία απαντούν ένα συγκεκριμένο και προκαθορισμένο ερευνητικό ερώτημα. Συνιστά θεωρητική διαδικασία καθορισμού, με ορισμένα κριτήρια, των καλύτερα μεθοδολογικά σχεδιασμένων ερευνών σχετικά με μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση (Γαλάνης, 2009). Το θεμελιώδες στοιχείο που καθιστά συστηματική μια ανασκόπηση είναι η ενδελεχής αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν τόσο τα συστηματικά όσο και τα τυχαία σφάλματα (Καρασσά, 2006).

Η συστηματική ανασκόπηση, σε αντίθεση με τη συμβατική βιβλιογραφική ανασκόπηση (περιγραφική), αποτελεί μια ερευνητική εργασία η οποία, ακολουθώντας συγκεκριμένη επιστημονική μεθοδολογία, αξιολογεί κριτικά και συνθέτει τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας με συστηματικό τρόπο (Πατεράλου & Μπροκαλάκη, 2010; Sackett, Strauss, Richardson, Rosenberge, & Haynes, 2000). Οι σαφείς και συγκεκριμένες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στις συστηματικές ανασκοπήσεις περιορίζουν τη μεροληψία, με ενδεχόμενο αποτέλεσμα την ενίσχυση της ακρίβειας και της αξιοπιστίας των συμπερασμάτων (Akobeng, 2005b).

Επιπλέον, οι συστηματικές ανασκοπήσεις συνεισφέρουν σε μια πιο αντικειμενική προσέγγιση της βιβλιογραφίας, συμβάλλοντας αφενός στην αποσαφήνιση θεμάτων, στις περιπτώσεις που διαπιστώνεται αβεβαιότητα, αφετέρου στην αποκάλυψη πεδίων στα οποία η έρευνα ενδέχεται να μην είναι επαρκής (Καρασσά, 2006). Για τους παραπάνω λόγους, οι συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών θεωρείται ότι ανήκουν στο υψηλότερο επίπεδο ιεραρχίας των ερευνητικών σχεδιασμών όσον αφορά την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας παρεμβάσεων (Akobeng, 2005a) (Σχήμα 2.2).



Σχήμα 2.2. Ιεραρχία αποδεικτικών στοιχείων για ερωτήσεις που αφορούν την αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης ή θεραπείας (Akobeng, 2005a)

Η μετα-ανάλυση είναι μια στατιστική τεχνική η οποία αναφέρεται στην ποσοτική σύνθεση των ευρημάτων ανεξάρτητων μελετών (που ασχολούνται με το ίδιο θέμα) και στον ποσοτικό υπολογισμό ενός συγκεντρωτικού στατιστικού αποτελέσματος (Παπαδάτου-Παστού, 2010). Δεδομένου ότι στην πράξη αφορά τη

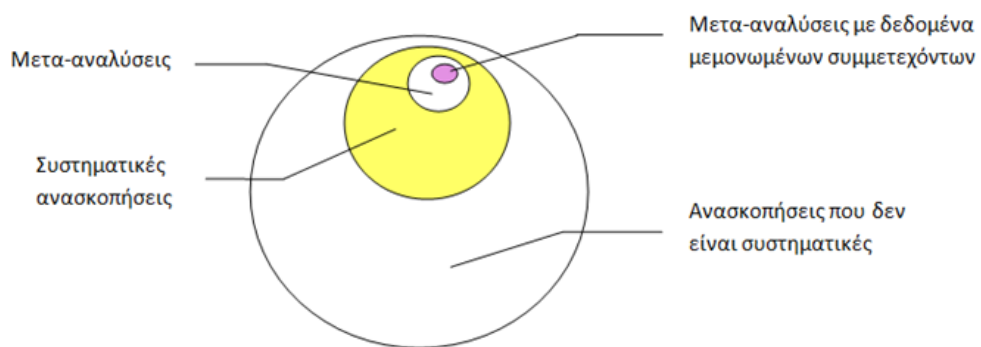
σύνθεση και όχι την ανάλυση των ευρημάτων ενός συνόλου μελετών, μάλλον ο όρος «μετα-ανάλυση» χρησιμοποιείται καταχρηστικά και ο όρος «μετα-σύνθεση» να ήταν καταλληλότερος για να περιγράψει τη συγκεκριμένη διαδικασία (Γαλάνης, 2009).

Η λογική για την εφαρμογή μιας μετα-ανάλυσης στηρίζεται στο γεγονός ότι, συνδυάζοντας τους συμμετέχοντες μεμονωμένων μελετών, το συνολικό μέγεθος δείγματος αυξάνεται, βελτιώνοντας με τον τρόπο αυτό τη στατιστική ισχύ και την ακρίβεια των εκτιμήσεων των παρεμβατικών επιδράσεων (Akobeng, 2005b). Επίσης, σε μια μετα-ανάλυση τη θέση των δεδομένων κάθε συμμετέχοντα των πρωτογενών μελετών παίρνει το μέγεθος επίδρασης ή αποτελέσματος (effect size) κάθε μελέτης, το οποίο αποτελεί και μέτρο της δύναμης της σχέσης ανάμεσα στις δύο μεταβλητές (ανεξάρτητη και εξαρτημένη) (Παπαδάτου-Παστού 2010; Uman, 2011).

Η πρώτη μετα-ανάλυση εφαρμόστηκε από τον Karl Pearson το 1904, σε μια προσπάθεια να αντιμετωπίσει το πρόβλημα της μειωμένης στατιστικής ισχύος που παρουσίαζαν μελέτες με μικρό μέγεθος δείγματος (Pearson, 1904). Εντούτοις, ο όρος «μετα-ανάλυση» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά πολλά χρόνια αργότερα. το 1976, από τον ψυχολόγο Gene Glass, ο οποίος ανέφερε χαρακτηριστικά: «Η μετα-ανάλυση αποτελεί ανάλυση των αναλύσεων. Τη χρησιμοποιώ για να αναφερθώ στη στατιστική ανάλυση μεγάλης συλλογής ευρημάτων ανεξάρτητων μελετών με σκοπό τη σύνθεση των αποτελεσμάτων» (Glass, 1976, pp.3).

Σε αρκετές περιπτώσεις, η συστηματική ανασκόπηση και η μετα-ανάλυση χρησιμοποιούνται λανθασμένα ως όροι ταυτόσημοι (Pai et al., 2004). Ουσιαστικά, πρόκειται για διακριτές αλλά αλληλένδετες διαδικασίες, οι οποίες οδηγούν σε ασφαλέστερα αποτελέσματα. Αποβλέπουν στον υπολογισμό ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος με μεγαλύτερη ακρίβεια και εγκυρότητα, σε σύγκριση με τα μεμονωμένα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών. Ωστόσο, η πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης ενδείκνυται στις περιπτώσεις που: (α) υπάρχουν επαρκή δεδομένα για ένα επιστημονικό θέμα, (β) οι μελέτες δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τα βασικά τους χαρακτηριστικά και (γ) οι μελετώμενες μεταβλητές έχουν μετρηθεί με παρόμοιο τρόπο. Αντίθετα, δεν συνιστάται μετα-ανάλυση σε μελέτες κακής μεθοδολογικής ποιότητας που υπόκεινται σε συστηματικά σφάλματα, καθώς και στις περιπτώσεις που από την ανάλυση προκύπτουν ασύμβατα αποτελέσματα (Πατελάρου & Μπροκαλάκη, 2010).

Η συστηματική ανασκόπηση και η μετα-ανάλυση αποτελούν αντίστοιχα το πρώτο και το δεύτερο βήμα στην προσπάθεια συνδυασμού των αποτελεσμάτων ενός συνόλου μελετών με συγκεκριμένη ερευνητική υπόθεση (Γαλάνης, 2009). Η πρώτη αναφέρεται στη διαδικασία εντοπισμού των καταλληλότερων μελετών, σχετικά με μια ερευνητική υπόθεση, ενώ η δεύτερη αφορά στην ενοποίηση και στατιστική ανάλυση δεδομένων τα οποία προέρχονται από τα αποτελέσματα των μελετών που επιλέχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Ιδανικά, η μετα-ανάλυση θα πρέπει να παρουσιάζεται ως τμήμα της συστηματικής ανασκόπησης (βλ. Εικόνα 1) (Pai et al., 2004). Από τα παραπάνω, καθίσταται σαφές ότι μια ενδεδειγμένη και καλοσχεδιασμένη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποτελεί προϋπόθεση για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων μέσα από την εφαρμογή μιας μετα-ανάλυσης (Γαλάνης, 2009).



Εικόνα 1. Τα είδη των ανασκοπήσεων σε υποσύνολα

Για την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων, η διεξαγωγή συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-ανάλυσεων θα πρέπει να διέπεται από συγκεκριμένες επιστημονικές αρχές και οι ερευνητές-συγγραφείς να ακολουθούν διαμορφωμένους κανόνες (Καρασσά, 2006; Pai et al., 2004; Παπαδάτου-Παστού, 2010; Πατεράλου & Μπροκαλάκη, 2010). Η ορθή πραγματοποίηση συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-ανάλυσεων βασίζεται σε συγκεκριμένη μεθοδολογία, η οποία περιλαμβάνει τα εξής βήματα:

- *Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος*

Ένα από τα πρώτα και σημαντικότερα βήματα μιας συστηματικής ανασκόπησης είναι η σαφής διατύπωση του ερευνητικού ερωτήματος που επιδιώκεται να απαντηθεί μέσω της συγκεκριμένης μελέτης. Μια εστιασμένη ερευνητική ερώτηση συμβάλλει στη διεξαγωγή περισσότερο εξειδικευμένης αναζήτησης των βάσεων δεδομένων και στη διαμόρφωση σαφών κριτηρίων στην επιλογή των μελετών (Pai et al., 2004).

- *Προσδιορισμός κριτηρίων εισόδου-αποκλεισμού μελετών*

Το επόμενο στάδιο περιλαμβάνει τη σαφή διατύπωση των κριτηρίων συμπερίληψης αλλά και αποκλεισμού των μελετών από την ανασκόπηση. Τα κριτήρια αφορούν στον εκ των προτέρων προσδιορισμό του είδους των μελετών που θα επιλεγούν, του πειραματικού σχεδιασμού που εφάρμοσαν, των χαρακτηριστικών του δείγματος που συμμετείχε και των εκβάσεων που εξετάστηκαν στις πρωτογενείς μελέτες.

- *Αναζήτηση και εντοπισμός κατάλληλων μελετών - Στρατηγική αναζήτησης*

Για τον εντοπισμό και τη συγκέντρωση των κατάλληλων ερευνητικών μελετών είναι θεμελιώδης η συστηματική και ενδεδειγμένη αναζήτηση αρκετών βάσεων δεδομένων, μέσα από τον καθορισμό όρων ευρετηριασμού (λέξεις κλειδιά) και τη χρησιμοποίηση των κατάλληλων τελεστών - Boolean Operators (“and” - “or” - “not”) και αλγορίθμων. Η αναλυτική περιγραφή της στρατηγικής αναζήτησης θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη μέθοδο των άρθρων, ώστε να δίνεται η δυνατότητα επανάληψης της διαδικασίας από ενδεχόμενους μελλοντικούς ερευνητές.

- *Επιλογή μελετών*

Προκειμένου να περιοριστεί η υποκειμενικότητα στην επιλογή των ερευνών, δύο ανεξάρτητοι ερευνητές ελέγχουν την καταλληλότητα ή μη των μελετών που έχουν συγκεντρωθεί από την αναζήτηση. Πιθανές διαφωνίες επιλύονται μέσα από συζήτηση ή με τη μεσολάβηση ενός τρίτου ερευνητή. Επίσης, καταγράφεται ο ακριβής αριθμός, καθώς και τα αίτια αποκλεισμού των μελετών από τη συστηματική ανασκόπηση.

- *Αξιολόγηση μεθοδολογικής ποιότητας πρωτογενών μελετών*

Στο στάδιο αυτό, ελέγχεται η μεθοδολογική ποιότητα των πρωτογενών μελετών που έχουν συμπεριληφθεί στην ανασκόπηση από δύο τουλάχιστον ανεξάρτητους ερευνητές. Η ποιότητα αναφέρεται στην εσωτερική εγκυρότητα των μελετών (π.χ. έλλειψη μεροληψίας) και τα ποιοτικά κριτήρια αξιολόγησης εξαρτώνται από τον ερευνητικό τους σχεδιασμό. Για παράδειγμα, στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες η τυχαιοποίηση, η απόκρυψη κατανομής και η τυφλοποίηση αποτελούν σημαντικά ποιοτικά χαρακτηριστικά. Με βάση τα παραπάνω, έχουν θεσπιστεί κλίμακες αποτίμησης της μεθοδολογικής αρτιότητας των μελετών διακριτών ποιοτικών κριτηρίων, όπως το εργαλείο αξιολόγησης CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) για τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, το STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) για επιδημιολογικές μελέτες, ή το PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) για συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Στο σημείο αυτό, μετά την ολοκλήρωση της αξιολόγησης, οι ερευνητές μπορούν να επιλέξουν να αποκλείσουν από την ανασκόπηση τις χαμηλής μεθοδολογικής ποιότητας μελέτες. Επιπλέον, σε αρκετές περιπτώσεις, κρίνεται χρήσιμη η ιεράρχηση των μελετών βάσει ποιότητας και η εξέταση της επιρροής της ποιότητας αυτής στα συνοπτικά μέτρα μεγέθους αποτελέσματος (π.χ. αναλογία κινδύνου, διαφορά μέσων) (Pai et al., 2004).

- *Καταγραφή των δεδομένων*

Στη συνέχεια, τα χρήσιμα στοιχεία που έχουν αντληθεί από τις πρωτογενείς μελέτες συγκεντρώνονται και καταγράφονται σε προσχεδιασμένη φόρμα, ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση μεταξύ τους. Αφορούν συνήθως σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος ή άλλα χαρακτηριστικά του δείγματος, το είδος της παρέμβασης, τις εκβάσεις, τα εργαλεία αξιολόγησης, τα αποτελέσματα κ.ά. Για την αποφυγή σφαλμάτων, η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται, επίσης, από δύο ανεξάρτητους ερευνητές.

- *Στατιστική ανάλυση των δεδομένων*

Η βασική μεθοδολογία της μετα-ανάλυσης περιλαμβάνει, αρχικά, τον υπολογισμό του κατάλληλου συνοπτικού στατιστικού για κάθε μελέτη και στη συνέχεια, τον συνδυασμό των στατιστικών αυτών σε ένα σταθμισμένο μέσο όρο

(Deeks, Altman, & Bradburn, 2001). Για την πραγματοποίηση μιας μετα-ανάλυσης, μονάδα παρατήρησης δεν είναι ο συμμετέχων (όπως συμβαίνει στις πρωτογενείς μελέτες) αλλά η περιληφθείσα μελέτη και τη θέση των δεδομένων κάθε συμμετέχοντα (στις πρωτογενείς μελέτες) παίρνει το μέγεθος επίδρασης (effect size) κάθε μελέτης. Το είδος του εκτιμητή του μεγέθους επίδρασης εξαρτάται από τη φύση των δεδομένων των πρωτογενών μελετών. Στις περιπτώσεις που τα δεδομένα είναι διχοτομικά, υπολογίζεται συνήθως ο λόγος συμπληρωματικών αναλογιών (odds ratio), ο σχετικός κίνδυνος (relative risk) ή η διαφορά κινδύνου (risk difference). Εάν τα δεδομένα είναι συνεχή (παρατίθενται οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις), αξιοποιείται η σταθμισμένη μέση διαφορά, ενώ στα συσχετιστικά δεδομένα χρησιμοποιείται η συσχέτιση για την εκτίμηση του μεγέθους επίδρασης (Παπαδάτου-Παστού, 2010). Στη συνέχεια, υπολογίζεται το συγκεντρωτικό μέγεθος επίδρασης της μετα-ανάλυσης, στο οποίο μελέτες με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος έχουν μεγαλύτερη βαρύτητα (Deeks et al., 2001). Η συνεισφορά κάθε μελέτης στο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα υπολογίζεται μέσα από τα εξής μοντέλα: (α) το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed-effects model) και (β) το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random-effects model). Αναφορικά με το πρώτο μοντέλο, οι ενδεχόμενες διαφορές μεταξύ των μεγεθών επίδρασης των πρωτογενών μελετών οφείλονται σε τυχαίους παράγοντες, ενώ όσον αφορά το δεύτερο μοντέλο, οι διαφορές στα μεγέθη επίδρασης πηγάζουν από τις πραγματικές διαφορές ανάμεσα στις μελέτες και είναι καταλληλότερο, όταν υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των πρωτογενών μελετών. Η ετερογένεια ελέγχεται μέσα από στατιστικές δοκιμασίες (tests of heterogeneity), ενώ η διερεύνηση και ανίχνευση των πιθανών αιτιών της και των παραγόντων που ευθύνονται για την ασυμφωνία των αποτελεσμάτων μεταξύ των ανεξάρτητων μελετών πραγματοποιείται μέσω γραφημάτων, αναλύσεων υπο-ομάδων, αναλύσεων ευαισθησίας κ.ά. (Deeks et al., 2001).

- *Παρουσίαση και ερμηνεία αποτελεσμάτων*

Στο τελευταίο στάδιο, παρατίθεται ο ακριβής αριθμός των άρθρων που προέκυψαν από την αναζήτηση, ο αριθμός εκείνων που αποκλείστηκαν αλλά και οι αιτίες αποκλεισμού τους. Τα αποτελέσματα των μελετών αλλά και το

συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης παρουσιάζονται σχηματικά μέσα από το διάγραμμα «δάσος» (forest plot), το οποίο αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της μετα-ανάλυσης, καθώς προσφέρει πληθώρα πληροφοριών. Το συγκεκριμένο διάγραμμα παρέχει άμεση εκτίμηση της ύπαρξης ή μη ετερογένειας μεταξύ των μελετών και, παράλληλα, απεικονίζει το μέγεθος επίδρασης, το διάστημα εμπιστοσύνης των επιμέρους μελετών αλλά και τη συμβολή κάθε μελέτης στο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα.

Όσον αφορά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη μεθοδολογική ποιότητα των μελετών που έχουν συμπεριληφθεί στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, καθώς μπορεί να υπονομεύσει την αξιοπιστία των ευρημάτων της (Jüni, Altman, & Egger, 2001). Επιπλέον, κρίνεται απαραίτητη η συζήτηση των περιορισμών των πρωτογενών μελετών, αλλά και εκείνων που αφορούν τον τρόπο διεξαγωγής της συστηματικής ανασκόπησης. Η αναφορά στους παραπάνω περιορισμούς επιτρέπει στους αναγνώστες να κρίνουν την ισχύ των στοιχείων που παρουσιάζονται στην ανασκόπηση (Pai et al., 2004). Όπως με όλες τις μελέτες, το τελευταίο στάδιο περιλαμβάνει αναφορά στην πρακτική αξιοποίηση των ευρημάτων, στις ενδεχόμενες οικονομικές συνέπειες που επιφέρουν, καθώς και στην ανάδειξη νέων ερευνητικών κατευθύνσεων.

III. ΜΕΘΟΔΟΣ

Για τον σκοπό της παρούσας διατριβής εκπονήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σε συνδυασμό με μετα-ανάλυση των δεδομένων η οποία αποτελεί την πλέον αποδεκτή επιστημονική μέθοδο στη σύνθεση των αποτελεσμάτων (Γαλάνης, 2009). Στις περιπτώσεις που ενδείκνυται, η σύνθεση των αποτελεσμάτων μεμονωμένων μελετών παρέχει μια πιο αξιόπιστη και ακριβέστερη εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης σε σχέση με μία μόνο μελέτη (Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2009). Ωστόσο, η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων προϋποθέτει μια καλά σχεδιασμένη συστηματική ανασκόπηση, η οποία επιτρέπει τον εντοπισμό των καταλληλότερων μελετών που έχουν διεξαχθεί με βάση ένα συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα (Γαλάνης, 2009; Yuan & Hunt, 2009).

Με γνώμονα τα παραπάνω, η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθύνσεις για τις Συστηματικές Ανασκοπήσεις του «Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses-PRISMA» (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009). Πρόκειται για έναν οδηγό που εξασφαλίζει την ποιότητα συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων, μέσω ενός τυπικού καταλόγου 27 στοιχείων (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1). Επικεντρώνεται κυρίως σε ανασκοπήσεις που αξιολογούν τυχαιοποιημένες μελέτες, μπορεί όμως να αξιοποιηθεί και ως βάση αναφοράς συστηματικών ανασκοπήσεων άλλων τύπων έρευνας, ειδικότερα στην αξιολόγηση παρεμβάσεων. Επιπλέον, για τη μεγιστοποίηση της εγκυρότητας των διαδικασιών που εφαρμόστηκαν το πρωτόκολλο της μελέτης δημοσιεύθηκε στη διεθνή βάση δεδομένων International Platform of Registered Systematic Review and Meta-Analysis Protocol (INPLASY) και έλαβε αριθμό καταχώρησης (INPLASY202160108) και αναγνωριστικό κωδικό ψηφιακού αντικειμένου DOI (10.37766/inplasy2021.6.0108).

3.1. Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας διεξήχθη ανεξάρτητα, από δύο ερευνήτριες σε πέντε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: SCOPUS, PubMed, SPORTDiscus, Web of

Science και ScienceDirect. Όπου ήταν εφικτό χρησιμοποιήθηκαν όροι από το MEDical Subject Headings (MESH) ή λέξεις κλειδιά, όπως: physical activity, exercise, dementia, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, neuropsychiatric symptoms με τους κατάλληλους αλγόριθμους. Πλήρης στρατηγική αναζήτησης, όσον αφορά τη βάση δεδομένων PubMed, παρατίθεται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2. Επίσης, προκειμένου να εντοπιστούν περισσότερες έρευνες σχετικές με το υπό εξέταση θέμα, μελετήθηκαν και οι κατάλογοι των περιληφθέντων άρθρων.

3.2. Κριτήρια επιλογής-ένταξης μελετών

Κατά τη διάρκεια της αναζήτησης των μελετών, τα κριτήρια εισαγωγής βασίστηκαν στη μέθοδο PICOS, ένα ακρωνύμιο πέντε κριτηρίων (Participants-Συμμετέχοντες, Intervention-Παρέμβαση, Comparison-Σύγκριση, Outcomes-Εκβάσεις/Μελετώμενα Μεγέθη, Studies-Μελέτες) το οποίο εμπεριέχεται στις κατευθύνσεις για τις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις PRISMA (Moher et al., 2009). Συνεπώς, στην ανασκόπηση περιελήφθησαν μελέτες με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: (α) Συμμετέχοντες (Participants): Ιδρυματοποιημένα ή μη άτομα με διάγνωση άνοιας ή HNE, σύμφωνα με αποδεκτά κριτήρια αξιολόγησης, όπως το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association) ή το ICD-10 (World Health Organization) – αποκλείστηκαν έρευνες στις οποίες είχαν συμμετάσχει οργανισμοί μοντέλα (πειραματόζωα), (β) Παρέμβαση (Intervention): Εφαρμόστηκαν προγράμματα σωματικής άσκησης με αναφορά στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της άσκησης όπως είδος, συχνότητα, ένταση και διάρκεια, (γ) Σύγκριση (Comparison): Η επίδραση των παρεμβάσεων άσκησης μελετήθηκε σε σχέση με μία ομάδα ελέγχου η οποία ακολουθούσε τη συνήθη θεραπεία και δεν συμμετείχε σε κάποιο πρόγραμμα σωματικής άσκησης, ώστε τα ευρήματα να μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στην παρέμβαση, (δ) Εκβάσεις (Outcomes): Διερευνήθηκε η επίδραση της σωματικής άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα της άνοιας, τόσο ως συνολική βαθμολογία όσο και ως μεμονωμένα συμπτώματα και (ε) Είδος μελετών (Studies): τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs).

3.3. Μελετώμενα μεγέθη

Όπως ήταν αναμενόμενο οι περισσότερες μελέτες που έχουν διερευνήσει τα ΝΨΣ ασθενών με άνοια έχουν χρησιμοποιήσει την κλίμακα αξιολόγησης Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994). Οι επιδιώξεις της παρούσας μελέτης αφορούν την επίδραση της σωματικής άσκησης στους δώδεκα τομείς από τους οποίους αποτελείται η συγκεκριμένη κλίμακα, όπως παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις, ψυχοκινητική ανησυχία/επιθετικότητα, κατάθλιψη, άγχος, ενθουσιασμό/ευφορική διάθεση, απάθεια, άρση αναστολών, ευερεθιστότητα, παθολογική κινητική συμπεριφορά, διαταραχές ύπνου και αλλαγές διατροφικής συμπεριφοράς. Μελέτες που εξέτασαν μεμονωμένα τα παραπάνω συμπτώματα, χρησιμοποιώντας διαφορετικά εργαλεία αξιολόγησης από το NPI δεν αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

3.4. Είδος μελετών

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιλήφθηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες είχαν εφαρμόσει παρεμβατικά προγράμματα σωματικής άσκησης. Καθώς πολλά είδη σωματικής άσκησης περιλαμβάνουν συγχρόνως ορισμένα κοινωνικά και νοητικά στοιχεία, δεν αποκλείστηκαν από τη μελέτη έρευνες που είχαν εφαρμόσει τέτοιου είδους παρεμβάσεις. Επίσης, δεν τέθηκαν συγκεκριμένοι περιορισμοί ως προς τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της άσκησης όπως το είδος, η συχνότητα, η διάρκεια και η έντασή της. Αναφορικά με τον υπολογισμό της νοητικής λειτουργίας (π.χ. εκτελεστική λειτουργία, γλώσσα, μνήμη) μοναδική προϋπόθεση ήταν η ποσοτική και αντικειμενική πραγματοποίηση των μετρήσεων μέσα από έγκυρα και αξιόπιστα εργαλεία. Το σύνολο των ερευνών που εντάχθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση έχουν δημοσιευθεί και έχουν γραφτεί στην αγγλική γλώσσα.

3.5. Επιλογή μελετών

Μετά την ενοποίηση των αποτελεσμάτων της αναζήτησης και την απομάκρυνση των ακατάλληλων ή επαναλαμβανόμενων μελετών δύο ανεξάρτητες ερευνήτριες (ΚΚ

και MA) εξέτασαν τους τίτλους και τις περιλήψεις των αναφορών. Στις περιπτώσεις που ο τίτλος ή η περίληψη φαινόταν να πληροί τα κριτήρια ένταξης, ακολουθούσε η αναζήτηση και λήψη του πλήρους άρθρου για περαιτέρω αξιολόγηση, η οποία πραγματοποιήθηκε επίσης ανεξάρτητα από τις παραπάνω ερευνήτριες. Διαφορετικές απόψεις μεταξύ των προαναφερόμενων ερευνητριών στην τελική επιλογή των μελετών διευθετήθηκαν με συζήτηση ή τη μεσολάβηση ενός τρίτου ερευνητή, εξειδικευμένου σε θέματα μεθοδολογίας της έρευνας (ΚΕΚ).

3.6. Αξιολόγηση της ποιότητας των αναφερόμενων δεδομένων

Οι δύο ανεξάρτητες ερευνήτριες (ΚΚ και MA) πραγματοποίησαν την αξιολόγηση της ποιότητας και της πληρότητας των τυχαιοποιημένων μελετών που περιελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση, χρησιμοποιώντας τη λίστα ελέγχου Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3). Πρόκειται για μια τυποποιημένη λίστα ελέγχου ποιότητας 25 στοιχείων, μέσω της οποίας διαμορφώθηκε και η αντίστοιχη βαθμολογία για καθεμία από τις περιληφθείσες μελέτες. Αντικρουόμενες απόψεις μεταξύ των παραπάνω ερευνητριών, όπου υπήρχαν, διευθετήθηκαν μέσα από συζήτηση ή με τη μεσολάβηση ενός τρίτου ερευνητή (ΚΕΚ).

3.7. Αξιολόγηση του κινδύνου σφάλματος μεροληψίας

Ο έλεγχος του κινδύνου σφάλματος μεροληψίας των μελετών πραγματοποιήθηκε μέσω του «Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias» (Higgins et al., 2011). Το συγκεκριμένο εργαλείο περιλαμβάνει καταγραφή της αξιολόγησης σε έναν πίνακα, όπου κάθε καταχώρηση αφορά ένα χαρακτηριστικό της μελέτης. Αναλυτικότερα, εξετάζει τις παρακάτω πιθανές πηγές μεροληψίας:

1. Δημιουργία τυχαίας ακολουθίας (random sequence generation), η οποία ανήκει στη μεροληψία επιλογής (selection bias). Αφορά την περιγραφή, με επαρκείς λεπτομέρειες, της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία ακολουθίας, ώστε να είναι εφικτή η αξιολόγηση του κατά πόσο η ταξινόμηση

των συμμετεχόντων στις ομάδες (πειραματική ή ελέγχου) έχει πραγματοποιηθεί με αμερόληπτο τρόπο.

2. Απόκρυψη κατανομής (allocation concealment), η οποία ανήκει επίσης στη μεροληψία επιλογής (selection bias). Αφορά την περιγραφή, με επαρκείς λεπτομέρειες, της μεθόδου που εφαρμόστηκε για την απόκρυψη της ακολουθίας προκειμένου να καθοριστεί το ενδεχόμενο δυνατότητας πρόβλεψης της κατανομής στις ομάδες.
3. Απόκρυψη από τους συμμετέχοντες και το προσωπικό-ερευνητές (blinding of participants and personnel), η οποία ανήκει στη μεροληψία εκτέλεσης (performance bias). Αφορά την περιγραφή των μέτρων που λήφθηκαν για την απόκρυψη της παρέμβασης από τους συμμετέχοντες και το προσωπικό-ερευνητές, καθώς και εάν τα μέτρα αυτά ήταν αποτελεσματικά.
4. Απόκρυψη από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων (blinding of outcome assessment), η οποία ανήκει στη μεροληψία εντοπισμού (detection bias). Αφορά την περιγραφή των μέτρων που λήφθηκαν για την απόκρυψη από τους αξιολογητές της ομάδας στην οποία συμμετείχαν οι ασθενείς και εάν τα μέτρα αυτά ήταν αποτελεσματικά.
5. Μη ολοκληρωμένα δεδομένα (incomplete outcome data), κατηγορία η οποία ανήκει στη μεροληψία απώλειας (attrition bias). Αφορά την περιγραφή της πληρότητας των δεδομένων για κάθε μελετώμενο μέγεθος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των αποχωρήσεων και των αποκλεισμών από την ανάλυση για κάθε ομάδα (σε σχέση με το σύνολο των συμμετεχόντων). Επιπλέον, αναφορά στους λόγους που οδήγησαν στις συγκεκριμένες αποχωρήσεις και στους αποκλεισμούς, καθώς και σε πιθανές νέες συμπεριλήψεις στις αναλύσεις της ανασκόπησης.
6. Επιλογή στην αναφορά των αποτελεσμάτων (selective reporting), η οποία ανήκει στη μεροληψία αναφοράς (reporting bias). Αφορά την περιγραφή του τρόπου εξέτασης της επιλεκτικής αναφοράς των αποτελεσμάτων και τι βρέθηκε.
7. Άλλο είδος μεροληψίας (other bias). Ανάλογα με τη φύση της συστηματικής ανασκόπησης μπορεί να καθοριστεί από τους ερευνητές οποιοδήποτε άλλο

είδος μεροληψίας το οποίο δεν καλύπτεται στους παραπάνω τομείς και μπορεί να επηρεάσει τη μελέτη.

Η εκτίμηση της μεροληψίας για κάθε χαρακτηριστικό αναφέρεται ως «χαμηλού», «υψηλού» ή «ασαφούς» κινδύνου, με την τελευταία κατηγορία να δείχνει έλλειψη πληροφοριών ή αβεβαιότητα σχετικά με το ενδεχόμενο μεροληψίας. Η αξιολόγηση του κινδύνου σφάλματος μεροληψίας πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από τις ερευνήτριες ΚΚ και ΜΑ. Διαφορετικές απόψεις διευθετήθηκαν μέσω συζήτησης ή με τη μεσολάβηση ενός τρίτου ερευνητή, εξειδικευμένου σε θέματα μεθοδολογίας της έρευνας (ΚΕΚ).

3.8. Εξαγωγή και διαχείριση δεδομένων

Από τα δημοσιευμένα άρθρα που επιλέχθηκαν αντλήθηκαν πληροφορίες όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των μελετών (συμμετέχοντες, μελετώμενα μεγέθη, εργαλεία αξιολόγησης, αποτελέσματα) και των παρεμβατικών προγραμμάτων άσκησης (είδος παρέμβασης, συχνότητα, διάρκεια, ένταση) που εφαρμόστηκαν. Δεδομένα όπως η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και ο αριθμός των συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα (πειραματική και ομάδα ελέγχου) μετά την ολοκλήρωση των παρεμβάσεων δεν ήταν πάντα διαθέσιμα από τα δημοσιευμένα άρθρα. Ως εκ τούτου, όπου ήταν απαραίτητο, οι συγκεκριμένες πληροφορίες ζητήθηκαν και παραχωρήθηκαν από τους επιστημονικούς υπεύθυνους των αντίστοιχων μελετών μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου. Αναλυτικότερα, παραχωρήθηκαν μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις για όλες τις ομάδες και τα ενδιαφερόμενα μελετώμενα μεγέθη από τους συγγραφείς δύο μελετών (Chen, Kuok, Chang, Huang, & Cheng, 2017; Venturelli et al., 2016) και ο ακριβής αριθμός των συμμετεχόντων που ολοκλήρωσαν την παρέμβαση (σε κάθε ομάδα για τα συμπτώματα κατάθλιψης) όσον αφορά τη μελέτη των Ohman και συν. (2017). Στις περιπτώσεις που ήταν εφικτό, η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση υπολογίστηκαν ανάλογα με τα διαθέσιμα δεδομένα με τους παρακάτω τρόπους:

(α) Υπολογισμός της μέσης τιμής προσθέτοντας στην αρχική μέτρηση (mean baseline) τη μέση διαφορά από την αρχική μέτρηση (mean difference from baseline).

(β) Υπολογισμός της τυπικής απόκλισης (SD) από το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) σύμφωνα με τις οδηγίες από το εγχειρίδιο του Cochrane (Higgins et al., 2021).

$$SD = \frac{\sqrt{N}}{3,92} \times (\text{upper limit} - \text{lower limit})$$

όπου $N < 60$ η τιμή του παρανομαστή (κρίσιμη τιμή) αντλείται από την κατανομή t πολλαπλασιαζόμενη με 2.

(γ) Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες τα αποτελέσματα αναφέρονταν ως διάμεσος (M) και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR), η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση υπολογίστηκαν σύμφωνα με τις μεθόδους που περιγράφονται στη μελέτη των Wan και συν. (2014) ως ακολούθως:

Υπολογισμός μέσης τιμής από τον τύπο:

$$\bar{X} \approx \frac{q1+m+q3}{3}$$

όπου : $q1$ = το πρώτο τεταρτημόριο

$q3$ = το τρίτο τεταρτημόριο

m = η διάμεσος

Υπολογισμός τυπικής απόκλισης από τον τύπο:

$$SD \approx \frac{q3-q1}{\eta(n)}$$

όπου: $q1$ = το πρώτο τεταρτημόριο

$q3$ = το τρίτο τεταρτημόριο

Οι τιμές της συνάρτησης $\eta(n)$ δίνονται στη μελέτη των Wan και συν. (2014)

για $Q \leq 50$ όπου $Q = \frac{n-1}{4}$. Όταν $Q > 50$ σταθερά = 1,35.

3.9. Μετρήσεις επίδρασης παρεμβατικών προγραμμάτων άσκησης

Για κάθε μελέτη και για κάθε μελετώμενο μέγεθος αναζητήθηκαν συνοπτικά στατιστικά στοιχεία. Δεδομένου ότι οι μεταβλητές (τα ΝΨΣ) που μετρήθηκαν στην παρούσα μελέτη είναι συνεχείς χρησιμοποιήθηκε η διαφορά μέσων τιμών (Mean Difference-MD) όταν οι μελέτες αξιοποίησαν την ίδια κλίμακα αξιολόγησης. Στις περιπτώσεις που τα εργαλεία αξιολόγησης για το ίδιο μελετώμενο μέγεθος διέφεραν μεταξύ των μελετών, χρησιμοποιήθηκε η τυποποιημένη διαφορά μέσων (Standardized Mean Difference-SMD). Για την ποσοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών εφαρμόστηκε η μέθοδος της αντίστροφης διακύμανσης (inverse variance method) (όπου σε κάθε μελέτη αποδίδεται βαρύτητα ίση με το αντίστροφο της διακύμανσης της)² και για την αναφορά των μελετώμενων αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε διάστημα εμπιστοσύνης 95% (95% CI). Καμία από τις περιλαμβανόμενες μελέτες δεν ανέφερε διχοτομικά δεδομένα που να βρίσκονται στο πλαίσιο ενδιαφέροντος της παρούσας ανασκόπησης.

Οι περισσότερες μελέτες περιελάμβαναν μία παρεμβατική ομάδα και μία ομάδα ελέγχου εκτός από: (α) τη μελέτη των Ohman και συν. (2017) η οποία εξέτασε δύο πειραματικές ομάδες (ομαδική άσκηση και κατ' οίκον άσκηση) και συγκρίθηκαν με μία ομάδα ελέγχου και (β) τη μελέτη των Venturelli και συν. (2016) η οποία εξέτασε τρεις παρεμβατικές ομάδες (αερόβιας άσκησης, νοητικής άσκησης και συνδυασμού αερόβιας και νοητικής άσκησης) από τις οποίες η ομάδα αερόβιας άσκησης και συνδυασμού (αερόβιας και νοητικής άσκησης) συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου.

² Η μέθοδος αντίστροφης διακύμανσης ονομάζεται έτσι επειδή το βάρος που δίνεται σε κάθε μελέτη επιλέγεται να είναι το αντίστροφο της διακύμανσης της εκτιμώμενης επίδρασης (δηλαδή μία μονάδα πάνω από το τετράγωνο του τυπικού σφάλματος). Έτσι, μεγαλύτερες μελέτες που έχουν μικρότερα τυπικά σφάλματα έχουν μεγαλύτερο βάρος από μικρότερες μελέτες, οι οποίες έχουν μεγαλύτερα τυπικά σφάλματα. Αυτή η επιλογή βαρών ελαχιστοποιεί την ανακρίβεια (αβεβαιότητα) της ομαδοποιημένης εκτιμώμενης επίδρασης (Higgins et al., 2021).

3.10. Αξιολόγηση ετερογένειας

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν έρευνες που παρουσίασαν παρόμοια χαρακτηριστικά (μελέτες που εφάρμοσαν προγράμματα σωματικής άσκησης και εξέτασαν παρόμοια μέτρα έκβασης) ώστε να είναι κατάλληλες για μετα-ανάλυση. Αρχικά, η ετερογένεια ερευνήθηκε μέσω της οπτικής εξέτασης του διαγράμματος «δάσος» (forest plot). Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε έλεγχος στατιστικής ετερογένειας (η οποία μπορεί να αποτελεί συνέπεια κλινικής ή/και μεθοδολογικής ποικιλομορφίας μεταξύ των μελετών) μέσω του στατιστικού I^2 . Η ανάλυση I^2 είναι ένα χρήσιμο στατιστικό για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ασυνέπειας-inconsistency ($I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$, όπου Q είναι το στατιστικό χ^2 με df τους αντίστοιχους βαθμούς ελευθερίας - δηλαδή το πλήθος των μελετών μείον ένα) (Higgins & Thompson, 2002; Higgins, Thompson, Deeks, & Altman, 2003). Το συγκεκριμένο στατιστικό εκφράζει το ποσοστό μεταβλητότητας στην εκτίμηση της επίδρασης που οφείλεται στην ετερογένεια παρά στην τύχη. Παίρνει τιμές από 0% έως 100%, όπου η τιμή 0% δηλώνει παρουσία μη ετερογένειας ενώ, μεγαλύτερες τιμές δείχνουν αυξημένη ετερογένεια (Higgins et al., 2003). Αναλυτικότερα, ποσοστά γύρω στο 25% ($I^2=25$), 50% ($I^2=50$) και 75% ($I^2=75$) υποδηλώνουν χαμηλή, μέτρια και υψηλή ετερογένεια αντίστοιχα (Huedo-Medina, Sánchez-Meca, Marín-Martínez, & Botella, 2006). Η εκτίμηση της ετερογένειας είναι ιδιαίτερα σημαντική διαδικασία, καθώς αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της κατάλληλης μαθηματικής μεθόδου στον υπολογισμό του συγκεντρωτικού αποτελέσματος. Στις περιπτώσεις που παρατηρείται ομοιογένεια μεταξύ των μελετών ενδείκνυται η εφαρμογή του μοντέλου των σταθερών επιδράσεων (fixed-effects model), ενώ όταν παρατηρείται ετερογένεια ενδείκνυται το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων (random-effects model).

3.11. Σύνθεση δεδομένων

Για τον σκοπό της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκαν δύο μετα-αναλύσεις: (α) μία μετα-ανάλυση στην οποία εντάχθηκαν μελέτες που αξιοποίησαν τη συνολική βαθμολογία του NPI για τη μέτρηση της επίδρασης της άσκησης στα ΝΨΣ ατόμων

με άνοια και (β) μία μετα-ανάλυση στην οποία περιελήφθησαν μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της άσκησης στην κατάθλιψη. Καθώς υπήρχαν ενδείξεις ετερογένειας μεταξύ των μελετών όσον αφορά τον πληθυσμό, τη θεραπευτική επίδραση και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των προγραμμάτων άσκησης, στις μετα-αναλύσεις εφαρμόστηκε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων για το οποίο τα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι ευρύτερα από εκείνα ενός μοντέλου σταθερής επίδρασης (Higgins & Green, 2011). Επιπλέον, στις περιπτώσεις που διαπιστώθηκε σημαντική ετερογένεια (τιμές I^2 πάνω από 50%) ο περιορισμένος αριθμός των συμπεριλαμβανομένων μελετών δεν επέτρεψε την διερεύνηση των πιθανών αιτιών της συγκεκριμένης μεταβλητότητας μέσω περαιτέρω αναλύσεων (π.χ. αναλύσεων υπο-ομάδων).

Οι μετα-αναλύσεις συνοδεύονται από τα αντίστοιχα διαγράμματα «δάσος» (forest plots), τα οποία παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τα αποτελέσματα τόσο των επιμέρους μελετών όσο και της ίδιας της μετα-ανάλυσης (μέτρα σχέσης, διαστήματα εμπιστοσύνης, συμβολή μελετών στο συγκεντρωτικό αποτέλεσμα κ.ά.). Για την ανάλυση των δεδομένων και τον υπολογισμό των συνδυαστικών αποτελεσμάτων αξιοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο RevMan 5.3 (Review Manager 5.3., Cochrane Collaboration, 2014).

3.12. Αξιολόγηση της ποιότητας επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων

Η συνολική ποιότητα της επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων αξιολογήθηκε με τη χρήση της προσέγγισης Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) η οποία παρέχει μια ένδειξη για την εμπιστοσύνη που μπορεί να δοθεί στην εκτίμηση της επίδρασης της παρέμβασης. Το εν λόγω σύστημα αξιολόγησης έχει σχεδιαστεί για να προσφέρει με περιεκτικό τρόπο μια διαφανή και δομημένη διαδικασία ανάπτυξης και παρουσίασης της επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων όσον αφορά τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τις συστάσεις στο χώρο της υγειονομικής περίθαλψης. Επίσης παρέχει σε εκείνους που διαμορφώνουν κατευθυντήριες οδηγίες ένα εμπειριστατωμένο και ολοκληρωμένο πλαίσιο βημάτων στη διαμόρφωση

συστάσεων. Οι συγκεκριμένες συστάσεις χαρακτηρίζονται ως ισχυρές ή αδύναμες ανάλογα με την ποιότητα των στοιχείων που τις υποστηρίζουν και την ισορροπία μεταξύ επιθυμητών και ανεπιθύμητων συνεπειών μεταξύ των εναλλακτικών επιλογών αντιμετώπισης. Η χρήση του GRADE είναι χρήσιμη ανεξάρτητα από το επίπεδο της ποιότητας της επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων. Αποτελεί μια ιδιαίτερη προσέγγιση η οποία καταλήγει στην διαμόρφωση συστάσεων μέσα από ένα πλαίσιο διατύπωσης ερωτήσεων, επιλογής εκβάσεων ενδιαφέροντος και εκτίμησης της σημαντικότητάς τους, αξιολόγησης των στοιχείων και ενσωμάτωσης τους υπό το πρίσμα της αξίας και της προτίμησης που δείχνουν οι ασθενείς και η ευρύτερη κοινωνία. Επιπλέον, παρέχει στους κλινικούς ιατρούς και στους ασθενείς έναν χρήσιμο οδηγό στην αξιοποίηση των συγκεκριμένων συστάσεων στην κλινική πρακτική και στους υπευθύνους χάραξης πολιτικής έναν οδηγό στη διαμόρφωση πολιτικής όσον αφορά την υγεία (Guyatt et al., 2011).

Το σύστημα αξιολόγησης GRADE το οποίο κατατάσσει την ποιότητα των στοιχείων σε τέσσερα επίπεδα (υψηλή, μέτρια, χαμηλή και πολύ χαμηλή) δεν αναφέρεται σε μεμονωμένες μελέτες, αλλά σε κάθε μελετώμενο μέγεθος και αποτελεί τη βάση για μία μεταγενέστερη συνολική αποτίμηση της ποιότητας του συνόλου των αξιολογούμενων μελετών. Στην αρχική αξιολόγηση οι τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ξεκινούν ως υψηλής ποιότητας ωστόσο, η αξιολόγηση αυτή μπορεί να μειωθεί με βάση τους παρακάτω παράγοντες: (α) τον κίνδυνο σφάλματος μεροληψίας – τους περιορισμούς στο σχεδιασμό και τη διεξαγωγή της μελέτης, (β) την ανακρίβεια, (γ) την ετερογένεια ή ασυνέπεια των αποτελεσμάτων, (δ) την εμμесότητα και (ε) το σφάλμα δημοσίευσης.

Ο πρώτος παράγοντας (κίνδυνος σφάλματος μεροληψίας) προκύπτει από μεθοδολογικά προβλήματα όσον αφορά το σχεδιασμό ή τη διεξαγωγή της μελέτης και περιλαμβάνει τα εξής μεθοδολογικά ζητήματα: (1) έλλειψη απόκρυψης κατανομής, (2) έλλειψη τυφλοποίησης, (3) ατελής καταγραφή ασθενών και αποτελεσμάτων, (4) επιλεκτική αναφορά αποτελεσμάτων και (5) άλλα είδη περιορισμών. Όσον αφορά τον δεύτερο παράγοντα, την «ανακρίβεια», το κύριο κριτήριο αξιολόγησης είναι το διάστημα εμπιστοσύνης 95% γύρω από την ισχύουσα

διαφορά ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου, για κάθε μελετώμενο μέγεθος. Στην εκτίμηση της ποιότητας των στοιχείων το ερώτημα είναι εάν το διάστημα εμπιστοσύνης γύρω από το εκτιμώμενο αποτέλεσμα είναι επαρκώς στενό, αποκλείει το μηδενικό αποτέλεσμα και το μέγεθος δείγματος είναι ικανοποιητικό για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Ο τρίτος παράγοντας (ασυνέπεια αποτελεσμάτων) αξιολογείται μέσα από τα παρακάτω κριτήρια σύμφωνα με τα οποία η ποιότητα υποβαθμίζεται όταν: (1) τα εκτιμώμενα αποτελέσματα διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των μελετών, (2) τα διαστήματα εμπιστοσύνης δεν παρουσιάζουν αλληλοεπικάλυψη, (3) οι στατιστικές δοκιμασίες για τον έλεγχο της ετερογένειας (συνήθως με τη δοκιμασία Q) παρουσιάζουν σημαντική τιμή P και (4) την υψηλή τιμή του I^2 το οποίο αφορά το ποσοστό (%) της διασποράς των παρατηρούμενων αποτελεσμάτων και αποτυπώνει την απόκλιση από τα πραγματικά αποτελέσματα (επομένως δεν προκύπτει αποκλειστικά από το σφάλμα δειγματοληψίας). Όσον αφορά τον παράγοντα «εμμεσότητα» η ποιότητα υποβαθμίζεται στις περιπτώσεις κατά τις οποίες: (1) ο πληθυσμός της μελέτης διαφέρει από τον ερευνώμενο πληθυσμό (πληθυσμό στόχο), (2) η υπό εξέταση παρέμβαση διαφέρει από την παρέμβαση ενδιαφέροντος, (3) οι εκβάσεις διαφέρουν από τις ενδιαφερόμενες εκβάσεις (π.χ. χρήση έμμεσων εκβάσεων) και (4) η σύγκριση του αποτελέσματος της εξεταζόμενης παρέμβασης δεν γίνεται άμεσα αλλά έμμεσα (π.χ. μέσω χρήσης έμμεσων δεικτών). Τέλος, το σφάλμα δημοσίευσης είναι μια συστηματική υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση της υποκείμενης ευεργετικής ή επιβλαβούς επίδρασης η οποία οφείλεται στην επιλεκτική δημοσίευση μελετών. Η εμπιστοσύνη στη συνδυασμένη εκτίμηση της επίδρασης μιας συστηματικής ανασκόπησης μπορεί να μειωθεί όταν υπάρχει υποψία σφάλματος δημοσίευσης, ακόμη και όταν οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες παρουσιάζουν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας. Εντούτοις, στις συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών ο κίνδυνος σφάλματος δημοσίευσης είναι μικρότερος σε σχέση με τις ανασκοπήσεις ερευνών παρατήρησης. Στον αντίποδα, η ποιότητα των επιστημονικά τεκμηριωμένων στοιχείων μπορεί να αυξηθεί από παράγοντες, όπως: (α) ένα υψηλό μέγεθος επίδρασης, (β) η εξέταση της σχέσης δόσης-απόκρισης και (γ) η παρουσίαση μιας κατάστασης κατά την οποία όλες οι πιθανές πηγές μεροληψίας

Η επίδραση της άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών με άνοια: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

έχουν αφαιρέσει μέρος της θεραπευτικής επίδρασης (Schünemann, Brožek, Guyatt, & Oxman, 2013).

IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

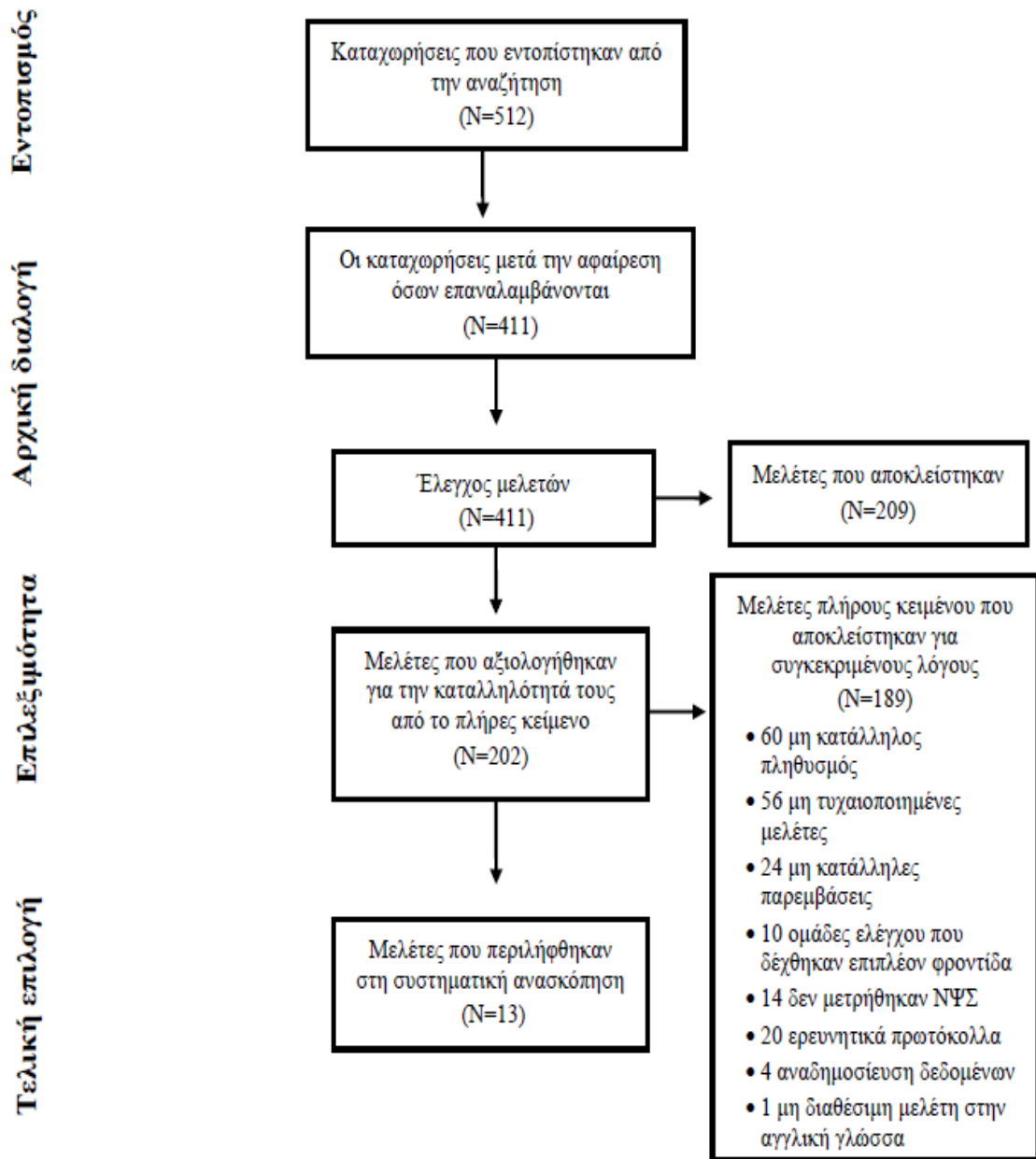
Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθύνσεις για τις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις του «Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses-PRISMA» (Moher et al., 2009). Η αναφορά των διαθέσιμων πληροφοριών της συστηματικής ανασκόπησης και των μετά-αναλύσεων που εκπονήθηκαν παρουσιάζεται στη λίστα ελέγχου PRISMA στο Παράρτημα 1.

4.1. Αποτελέσματα αναζήτησης

Από τη διαδικασία αναζήτησης στις ηλεκτρονικές βάσεις προέκυψαν 13 μελέτες (Abd El Kader & Al-Jeffry, 2016; Cancela, Ayán, Varela, & Seijo, 2016; Chen et al., 2017; D'Amico et al., 2016; Hoffmann et al., 2016; Lamb et al., 2018; Langoni et al., 2019; Lowery et al., 2014; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Sobol et al., 2018; Stella et al., 2011; Venturelli et al., 2016) οι οποίες δημοσιεύθηκαν από το 2007 έως το 2019. Σε μία από τις παραπάνω μελέτες (Stella et al., 2011) δεν αναφέρεται με σαφήνεια αν πρόκειται για τυχαιοποιημένη μελέτη, γεγονός που δεν διευκρινίστηκε ακόμα και μετά από προσπάθεια επικοινωνίας μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου με την αντίστοιχη ερευνητική ομάδα. Καθώς η εν λόγω μελέτη δεν αποκλείστηκε από την περιγραφική σύνθεση των δεδομένων η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της θα πρέπει να γίνεται με επιφύλαξη.

Η διαδικασία επιλογής και τα στάδια εξέτασης των μελετών παρουσιάζονται στο διάγραμμα ροής PRISMA (Σχήμα 4.1). Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση παρατίθενται στον Πίνακα 4.1. Στη στήλη «Δείγμα και ομάδες μελέτης» του εν λόγω πίνακα αναφέρεται ο αρχικός αριθμός των συμμετεχόντων κάθε μελέτης που μοιράστηκαν στις ομάδες.

Η επίδραση της άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών με άνοια: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση



Σχήμα 4.1. Διάγραμμα ροής - Διαδικασία εξέτασης και επιλογής των μελετών για ένταξή τους στη συστηματική ανασκόπηση (Moher et al., 2009)

Πίνακας 4.1. Κύρια χαρακτηριστικά των μελετών της παρούσας ανασκόπησης

Μελέτη	Δείγμα και ομάδες μελέτης	Εκβάσεις για τη συγκεκριμένη ανασκόπηση	Εργαλεία ελέγχου	Αποτελέσματα
Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016	59 άτομα με NA 65-75 ετών ΠΟ: (n=30) ΟΕ: (n=29)	Κατάθλιψη (ΚΕ) Διαταραχές συμπεριφοράς (ΚΕ)	Beck Depression Inventory Profile of Mood States	Σημαντική μείωση συμπτωμάτων κατάθλιψης και διαταραχών συμπεριφοράς
Cancela et al., 2016	189 άτομα με άνοια >65 ετών ΠΟ: (n=116) ΟΕ: (n=73)	Κατάθλιψη (ΚΕ) Νευροψυχιατρικά συμπτώματα (ΚΕ)	Cornell Scale of Depression in Dementia Neuropsychiatric Inventory	Βελτίωση των ΝΨΣ όχι όμως και της κατάθλιψης
Chen et al., 2017	150 άτομα με άνοια σε αναπηρικό αμαξίδιο >65 ετών ΠΟ: (n=75) ΟΕ: (n=75)	Κατάθλιψη (ΚΕ) Προβλήματα συμπεριφοράς (ΚΕ)	Cornell Scale of Depression in Dementia Chinese Version of the Clifton Assessment Procedures for the Elderly-Behavior Rating Scaler	Σημαντική βελτίωση της κατάθλιψης και λιγότερα προβλήματα συμπεριφοράς
D' Amico et al., 2016	52 δυάδες (άτομα με ήπια έως σοβαρή άνοια και οι φροντιστές τους) μ.τ. ηλικίας ασθενών: 78.5 έτη ΠΟ: (n=30) ΟΕ: (n=22)	Σχέση κόστους αποτελέσματος όσον αφορά: συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα (ΚΕ)	Neuropsychiatric Inventory General Health Questionnaire DEMQOL-Proxy Zarit Caregiver Burden Inventory (ZBI)	Αποδοτική παρέμβαση από πλευράς κόστους όσον αφορά ΝΨΣ
Hoffman et al., 2016	200 άτομα με ήπια NA (50-90ετών, μ.τ. ηλικίας: 70.5 έτη) ΠΟ: (n=107) ΟΕ: (n=93)	Νευροψυχιατρικά συμπτώματα (ΔΕ) Κατάθλιψη (ΔΕ)	Neuropsychiatric Inventory Hamilton Depression Rating Scale	Περιορισμός των ΝΨΣ όχι όμως και των συμπτωμάτων κατάθλιψης
Lamb et al., 2018	494 άτομα με ήπια έως μέτρια άνοια (μ.τ. ηλικίας 77 έτη) ΠΟ: (n=329) ΟΕ: (n=165)	Νευροψυχιατρικά συμπτώματα (ΔΕ) Επιβάρυνση φροντιστών (ΔΕ)	Neuropsychiatric Inventory Zarit Burden Interview	Μη αποτελεσματική στις διαταραχές συμπεριφοράς και στην επιβάρυνση των φροντιστών
Langoni et al., 2019	60 άτομα με ήπια νοητική εξασθένηση >60 ετών	Κατάθλιψη (ΚΕ)	Geriatric Depression Scale	Περιορισμός συμπτωμάτων κατάθλιψης

Η επίδραση της άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών με άνοια: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

	ΠΟ: (n=30) ΟΕ: (n=30)			
Lowery et al., 2014	131 δυάδες (άτομα με ήπια έως σοβαρή άνοια και οι φροντιστές τους) μ.τ. ηλικίας ασθενών: 78.5 έτη ΠΟ: (n=67) ΟΕ: (n=64)	Συμπεριφορικά και ψυχολογικά οφέλη (ΚΕ) Επιβάρυνση φροντιστών (ΔΕ)	Neuropsychiatric Inventory Zarit Caregiver Burden Inventory NPI CarerDistress	Μη αποτελεσματική στη μείωση των ΝΨΣ. Περιορισμός της επιβάρυνσης των φροντιστών
Ohman et al., 2017	210 άτομα με ήπια έως σοβαρή ΝΑ > 65 ετών (μ.τ. ηλικίας: 77.8 έτη) ΠΟ ₁ : (n=70) ΠΟ ₂ : (n =70) ΟΕ: (n =70)	Νευροψυχιατρικά συμπτώματα (ΔΕ) Κατάθλιψη (ΔΕ)	Neuropsychiatric Inventory Cornell Scale of Depression in Dementia	Μη σημαντική επίδραση στον περιορισμό ΝΨΣ και κατάθλιψης
Rolland et al., 2007	134 άτομα (μ.τ. ηλικίας 83 έτη) με ήπια έως σοβαρή ΝΑ ΠΟ: (n=67) ΟΕ: (n=67)	Διαταραχές συμπεριφοράς (ΔΕ) Κατάθλιψη (ΔΕ)	Neuropsychiatric Inventory Montgomery & Asberg Depression Rating Scale	Μη σημαντική επίδραση στις διαταραχές συμπεριφοράς και στην κατάθλιψη
Sobol et al., 2018	55 άτομα με ήπια ΝΑ (52-83ετών, μ.τ. ηλικίας: 69 έτη) ΠΟ: (n=29) ΟΕ: (n=26)	Νευροψυχιατρικά συμπτώματα (ΔΕ)	Neuropsychiatric Inventory	Αρνητική συσχέτιση μεταξύ αλλαγών VO ₂ peak και ΝΨΣ
Stella et al., 2011	32 άτομα με ήπια έως μέτρια ΝΑ (μ.τ. ηλικίας: 77.8 έτη) και οι φροντιστές τους ΠΟ: (n=16) ΟΕ: (n=16)	Νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών (ΚΕ) Κατάθλιψη (ΚΕ) Επιβάρυνση φροντιστών (ΚΕ)	Neuropsychiatric Inventory Cornell Scale of Depression in Dementia NPI Caregiver Distress Scale Zarit Caregiver Burden Inventory	Περιορισμός ΝΨΣ, κατάθλιψης και επιβάρυνσης φροντιστών ασθενών
Venturelli et al., 2016	80 άτομα με ΝΑ 65-75 ετών ΠΟ ₁ : (n=20) ΠΟ ₂ : (n=20) ΠΟ ₃ : (n=20) ΟΕ: (n=20)	Διαταραχές συμπεριφοράς (ΚΕ) Συμπτώματα επιθετικότητας (ΚΕ)	Neuropsychiatric Inventory Agitated Behavior Scale	Περιορισμός ΝΨΣ και ψυχοκινητικής ανησυχίας από την αερόβια άσκηση και το συνδυασμό αερόβιας και νοητικής εξάσκησης.

ΠΟ: Πειραματική Ομάδα, ΟΕ: Ομάδα Ελέγχου, (ΚΕ): Κύρια Έκβαση, (ΔΕ): Δευτερεύουσα Έκβαση, ΝΨΣ: νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Συμμετέχοντες

Τα άτομα που έλαβαν μέρος στις μελέτες της παρούσας ανασκόπησης συγκεντρώθηκαν από οίκους ευγηρίας (Chen et al., 2017; Rolland et al., 2007; Venturelli et al., 2016), πρωτοβάθμιες υπηρεσίες φροντίδας και μητρώα άνοιας (D' Amico et al., 2016; Lamb et al., 2018; Langoni et al., 2019; Lowery et al., 2014; Ohman et al., 2017) και ιδρύματα όπως κλινικές μνήμης εξωτερικών ασθενών (Hoffman et al., 2016; Sobol et al., 2018), πανεπιστημιακά κέντρα (Stella et al., 2011) και μονάδες φροντίδας κατ' οίκον (Cancela et al., 2016). Σε όλες τις μελέτες εξασφαλίστηκε έγγραφη συγκατάθεση από τους συμμετέχοντες ή/και τους νόμιμους κηδεμόνες - φροντιστές τους. Το μέγεθος δείγματος των επιμέρους μελετών κυμάνθηκε από 32 έως 494 άτομα με άνοια ή HNE, ενώ στις περισσότερες συμμετείχαν περισσότερα από 100 άτομα. Συνολικά στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση συμμετείχαν 1.846 άτομα από τα οποία 1.554 ολοκλήρωσαν την πειραματική διαδικασία. Ο μέσος όρος αποχωρήσεων για τις πειραματικές ομάδες και τις ομάδες ελέγχου ήταν 12,5% και 16,7% αντίστοιχα.

Σε όλες τις μελέτες οι συμμετέχοντες είχαν διαγνωστεί με άνοια ή HNE. Η αξιολόγησή τους πραγματοποιήθηκε με κλίμακες όπως το National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer Disease and Related Disorders Association - NINCDS-ADRDA (Hoffman et al., 2016; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Sobol et al., 2018; Stella et al., 2011), το Mini-Mental State Examination - MMSE (Chen et al., 2017; Lamb et al., 2018; Rolland et al., 2007; Sobol et al., 2018; Venturelli et al., 2016), το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM (Cancela et al., 2016; Lamb et al., 2018; Stella et al., 2011; Venturelli et al., 2016), το International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision – ICD-10 (D' Amico et al., 2016; Lowery et al., 2014), το Clinical Dementia Rating Scale - CDR (Stella et al., 2011) και το Addenbrooke's Cognitive Examination Revised - ACE-R (Langoni et al., 2019).

Η πλειονότητα των συμμετεχόντων είχαν διαγνωστεί με ΝΑ (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Hoffman et al., 2016; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Sobol et al., 2018; Stella et al., 2011; Venturelli et al., 2016). Σε πέντε μελέτες δεν αναφέρεται με σαφήνεια το είδος της άνοιας (Cancela et al., 2016; Chen et al., 2017; D' Amico et al., 2016; Lamb et al., 2018; Lowery et al., 2014), ενώ σε μία μόνο μελέτη οι συμμετέχοντες ήταν άτομα με HNE (Langoni et al., 2019). Όσον αφορά τη σοβαρότητα της ασθένειας οι συμμετέχοντες σε τέσσερις μελέτες είχαν διαγνωστεί με ήπια έως σοβαρή άνοια (D' Amico et al., 2016; Lowery et al., 2014; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007), σε δύο μελέτες με ήπια έως μέτρια άνοια (Lamb et al., 2018; Stella et al., 2011) και σε άλλες δύο μελέτες με ήπια άνοια (Hoffman et al., 2016; Sobol et al., 2018). Στις υπόλοιπες μελέτες (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Cancela et al., 2016; Chen et al., 2017; Venturelli et al., 2016) δεν αναφέρεται η σοβαρότητα της άνοιας των συμμετεχόντων.

Σε δώδεκα από τις περιληφθείσες μελέτες καθορίστηκε το απαιτούμενο επίπεδο σωματικής ικανότητας των ατόμων που έλαβαν μέρος. Συγκεκριμένα, οι Cancela και συν. (2016) συμπεριέλαβαν άτομα ικανά να σταθούν και να βαδίσουν 30μ. χωρίς βοήθεια και χωρίς αναπνευστικά προβλήματα, ενώ οι Lamb και συν. (2018) ενέταξαν άτομα που ήταν σε θέση να βαδίσουν 3,05μ. χωρίς υποστήριξη. Οι Rolland και συν. (2007) χρειάστηκαν άτομα που μπορούσαν να σηκωθούν από καρέκλα και να βαδίσουν 6μ. χωρίς βοήθεια, οι Langoni και συν. (2019) άτομα που ακολουθούσαν καθιστικό τρόπο ζωής, αλλά ήταν ικανά να βαδίζουν ανεξάρτητα στον χώρο διεξαγωγής της έρευνας, ενώ οι Ohman και συν. (2017) ενέταξαν στην έρευνά τους άτομα που μπορούσαν να βαδίσουν με ή χωρίς βοήθεια. Σε δύο μελέτες (D' Amico et al., 2016; Lowery et al., 2014) η καταλληλότητα συμμετοχής ελέγχθηκε μέσω της χρονικής διάρκειας της μη υποστηριζόμενης όρθιας θέσης και της αξιολόγησης του κινδύνου πτώσεων. Άτομα που δεν αντιμετώπιζαν δυσκολίες στη βάρδια ή την κινητικότητα συμπεριέλαβαν οι Langoni και συν. (2019), Venturelli και συν. (2016) και Stella και συν. (2011), ενώ αιτία αποκλεισμού από την έρευνα ήταν η συμμετοχή σε τακτική φυσική δραστηριότητα υψηλής έντασης με συχνότητα δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα στις μελέτες των Hoffman και συν. (2016) και Sobol και συν. (2018) ή έστω και μία φορά την εβδομάδα στη μελέτη των

Langoni και συν. (2019). Οι Chen και συν. (2017) συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους άτομα που για τη μετακίνησή τους χρησιμοποιούσαν αναπηρικό αμαξίδιο και είχαν τη δυνατότητα εξάσκησης με λάστιχα γυμναστικής.

Στις περισσότερες μελέτες οι συμμετέχοντες δεν θα έπρεπε να νοσούν από κάποια καρδιακή, νευρολογική, μυϊοσκελετική ή άλλη πάθηση που να αποτελεί αντένδειξη συμμετοχής σε προγράμματα σωματικής άσκησης (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Cancela et al., 2016; Chen et al., 2017; Hoffman et al., 2016; Lamb et al., 2018; Langoni et al., 2019; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Sobol et al., 2018; Venturelli et al., 2016). Σε δύο μελέτες οι συμμετέχοντες, για να λάβουν μέρος στην έρευνα, έπρεπε να εκδηλώνουν τουλάχιστον ένα ή περισσότερα συμπεριφορικά ή ψυχολογικά συμπτώματα άνοιας σύμφωνα με το NPI εκτός από παραληρητικές ιδέες ή ψευδαισθήσεις (D' Amico et al., 2016; Lowery et al., 2014). Στη μελέτη των Langoni και συν. (2019) οι συμμετέχοντες δεν έπρεπε να έχουν σοβαρά προβλήματα όρασης, ενώ στη μελέτη των Stella και συν. (2011) δεν έπρεπε να έχουν σοβαρά προβλήματα ακοής και όρασης. Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη των Langoni και συν. (2019) δεν έπρεπε να κάνουν κατάχρηση χημικών ουσιών ή να λαμβάνουν αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης και δεν έπρεπε να εκδηλώνουν σημαντικά προβλήματα επικοινωνίας ή να λαμβάνουν μέρος ταυτόχρονα σε άλλες μελέτες. Οι Abd El Kader και Al-Jiffri (2016) έθεσαν ως προϋπόθεση οι συμμετέχοντες να μην είναι καπνιστές, ενώ οι Hoffman και συν. (2016) και Sobol και συν. (2018) τη μη κατάχρηση αλκοόλ και τη σταθερή δόση φαρμακευτικής αγωγής όσον αφορά την άνοια ή τη συμπεριφορά τουλάχιστον για τρεις μήνες πριν την ένταξη τους στην έρευνα. Επιπλέον κριτήριο ένταξης σε μερικές μελέτες ήταν οι ασθενείς να διαθέτουν ένα φροντιστή πρόθυμο να συμμετέχει στην ερευνητική διαδικασία (D' Amico et al., 2016; Hoffman et al., 2016; Lowery et al., 2014; Sobol et al., 2018; Stella et al., 2011). Επίσης, οι Chen και συν. (2017) και οι Rolland και συν. (2007), για συμμετοχή των ατόμων στη μελέτη, έθεσαν ως ελάχιστο χρονικό διάστημα διαμονής τους στην εγκατάσταση (π.χ. ίδρυμα, γηροκομείο) τρεις και δύο μήνες αντίστοιχα.

Παρεμβάσεις

Το είδος των προγραμμάτων άσκησης που εμφανίζεται πιο συχνά στην παρούσα ανασκόπηση είναι η αερόβια άσκηση η οποία εφαρμόστηκε σε επτά μελέτες (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Cancela et al., 2016; D' Amico et al., 2016; Hoffman et al., 2016; Lowery et al., 2014; Sobol et al., 2018; Venturelli et al., 2016). Ακολουθούν πολυδιάστατα-μικτά προγράμματα άσκησης που συνδυάζουν αερόβια άσκηση και μυϊκή ενδυνάμωση και εφαρμόστηκαν σε πέντε μελέτες (Lamb et al., 2018; Langoni et al., 2019; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Stella et al., 2011), ενώ σε μία μόνο μελέτη η πειραματική ομάδα πραγματοποίησε πρόγραμμα αντιστάσεων μυϊκής ενδυνάμωσης (Chen et al., 2017). Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των παρεμβατικών προγραμμάτων άσκησης που εφαρμόστηκαν στις συγκεκριμένες μελέτες παρατίθενται στον Πίνακα 4.2 και το περιεχόμενο τους περιγράφεται αναλυτικότερα στη σύνθεση των αποτελεσμάτων σύμφωνα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της άσκησης.

Όσον αφορά τη συχνότητα στις περισσότερες μελέτες οι παρεμβάσεις εφαρμόστηκαν τρεις φορές την εβδομάδα (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Chen et al., 2017; Hoffman et al., 2016; Lamb et al., 2018; Sobol et al., 2018; Stella et al., 2011). Στη μελέτη των Lamb και συν. (2018) εναλλακτικά οι συμμετέχοντες είχαν τη δυνατότητα να συμπληρώνουν 150 λεπτά άσκησης την εβδομάδα. Στις μελέτες των Langoni και συν. (2019), Ohman και συν. (2017) και Rolland και συν. (2007) τα παρεμβατικά προγράμματα επαναλαμβάνονταν δύο φορές την εβδομάδα, ενώ στη μελέτη των Venturelli και συν. (2016) πέντε φορές την εβδομάδα. Καθημερινή εφαρμογή των προγραμμάτων άσκησης ζήτησαν από τους συμμετέχοντες οι Cancela και συν. (2016), D' Amico και συν. (2016) και Lowery και συν. (2014) με κατώτατο όριο επανάληψης, στις δύο τελευταίες μελέτες, τις πέντε φορές την εβδομάδα.

Η διάρκεια των συνεδριών κυμάνθηκε από 15 έως 90 λεπτά. Αναλυτικότερα, στη μελέτη των Cancela και συν. (2016) οι συνεδρίες είχαν διάρκεια 15 λεπτών, στις μελέτες των D' Amico και συν. (2016) και Lowery και συν. (2014) μεταξύ 20 και 30 λεπτών, των Abd El Kader και Al-Jiffri (2016) μεταξύ 25 και 35 λεπτών, ενώ των Chen και συν. (2017) 40 λεπτών. Σε επτά μελέτες (Hoffman et al., 2016; Langoni et

al., 2019; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Sobol et al., 2018; Stella et al., 2011; Venturelli et al., 2016) κάθε συνεδρία είχε διάρκεια 60 λεπτών, ενώ στη μελέτη των Lamb και συν. (2018) η διάρκεια κυμάνθηκε από 60 έως 90 λεπτά ή εναλλακτικά στο σύνολο 150 λεπτά άσκησης την εβδομάδα.

Σε πέντε από τις μελέτες (D' Amico et al., 2016; Lowery et al., 2014; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Stella et al., 2011) τα προγράμματα εφαρμόστηκαν με αυξανόμενη ένταση, στη μελέτη των Cancela και συν. (2016) οι συμμετέχοντες επέλεξαν οι ίδιοι την ένταση της άσκησης, ενώ οι Chen και συν. (2017) εφάρμοσαν αρχικά το πρόγραμμα σε βασικό επίπεδο (αρχαρίων) για τους τρεις πρώτους μήνες και στη συνέχεια σε επίπεδο προχωρημένων με περισσότερες ασκήσεις. Μέτριας έντασης ήταν η παρέμβαση που εφάρμοσαν οι Venturelli και συν. (2016) και μέτριας έως έντονης η παρέμβαση των Lamb και συν. (2018). Η μέγιστη καρδιακή συχνότητα (ΜΚΣ) αξιοποιήθηκε για τον καθορισμό της έντασης των προγραμμάτων άσκησης σε τέσσερις μελέτες. Συγκεκριμένα, από τους Abd El Kader και Al-Jiffri (2016) τέθηκε το 60-70%, από τους Langoni και συν. (2019) το 60-75% και από τους Hoffman και συν. (2016) και Sobol και συν. (2018) το 70-80% της ΜΚΣ.

Η συνολική διάρκεια των παρεμβάσεων κυμάνθηκε από δύο έως δεκαπέντε μήνες. Αναλυτικότερα, η μελέτη των Abd El Kader και Al-Jiffri (2016) είχε τη μικρότερη διάρκεια εφαρμογής (δύο μήνες), ενώ οι μελέτες των Cancela και συν. (2016) και των Chen και συν. (2017) είχαν τη μεγαλύτερη διάρκεια (15 μήνες). Οι μελέτες των D' Amico και συν. (2016), Lowery και συν. (2014) και Venturelli και συν. (2016) είχαν διάρκεια τριών μηνών, δύο μελέτες είχαν διάρκεια τεσσάρων μηνών (Hoffman et al., 2016; Sobol et al., 2018) και έξι μηνών (Langoni et al., 2019; Stella et al., 2011) και οι υπόλοιπες (Lamb et al., 2018; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007) εφαρμόστηκαν συνολικά για 12 μήνες.

Πίνακας 4.2. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των παρεμβατικών προγραμμάτων άσκησης των μελετών της παρούσας ανασκόπησης

Μελέτη	Είδος παρέμβασης	Συχνότητα (συνεδρίες)/εβδομάδα	Διάρκεια / Ένταση	Συνολική Διάρκεια
--------	------------------	--------------------------------	-------------------	-------------------

Η επίδραση της άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών με άνοια: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016	Αερόβια άσκηση σε δαπεδοεργόμετρο	3	25-35λεπτά 60-70% της ΜΚΣ	2 μήνες
Cancela et al., 2016	Αερόβια άσκηση σε κυκλοεργόμετρο	Καθημερινά	15λεπτά Ρυθμός κατ' επιλογή ασκουμένων	15 μήνες
Chen et al., 2017	Ασκήσεις αντίστασης με λάστιχα σε αναπηρικό αμαξίδιο σε 2 στάδια 1ο στάδιο: καθοδήγηση και επίβλεψη από εκπαιδευμένο προσωπικό 2ο στάδιο: Καθοδήγηση μέσω DVD	3	40λεπτά Βασικό επίπεδο για τους πρώτους 3 μήνες και προχωρημένο επίπεδο για τους επόμενους 12 μήνες	15 μήνες σε 2 στάδια 1 ^ο στάδιο: 6 μήνες 2 ^ο στάδιο: 9 μήνες
D' Amico et al., 2016	Προσαρμοσμένο-εξατομικευμένο πρόγραμμα άσκησης-βάδισης σε ζευγάρια (ασθενής και φροντιστής)	Καθημερινά (ελάχιστη συμμετοχή: 5/εβδ.)	20-30λεπτά σταδιακά αυξανόμενης έντασης	12 εβδομάδες
Hoffman et al., 2016	Αερόβια άσκηση σε κυκλοεργόμετρο, ελλειπτικό και δαπεδοεργόμετρο	3	60λεπτά 70-80% της ΜΚΣ	16 εβδομάδες (4 εβδ. προσαρμογή και 12 εβδ. αερόβια άσκηση)
Lamb et al., 2018	1) Μικτό πρόγραμμα αερόβιας άσκησης και ενδυνάμωσης άνω και κάτω άκρων (πρώτοι 4 μήνες) 2) Κατ' οίκον άσκηση χωρίς επίβλεψη (επόμενοι 8 μήνες)	1) 2/εβδ. σε γυμναστήριο και 1/εβδ. κατ' οίκον άσκηση 2) 150 λεπτά/εβδ. (επόμενοι 8 μήνες)	60-90λεπτά μέτριας έως υψηλής έντασης και 150λεπτά/εβδομάδα κατ' οίκον άσκηση χωρίς επίβλεψη	4 μήνες με επίβλεψη και για τους επόμενους 8 μήνες κατ' οίκον άσκηση χωρίς επίβλεψη
Langoni et al., 2019	Μικτό πρόγραμμα ασκήσεων ενδυνάμωσης και αερόβιας άσκησης	2	60 λεπτά Προσαρμοσμένης έντασης 60-75% της ΜΚΣ (αερόβια άσκηση)	24 εβδομάδες
Lowery et al., 2014	Προσαρμοσμένο-εξατομικευμένο πρόγραμμα άσκησης-	Καθημερινά (ελάχιστη συμμετοχή:	20-30λεπτά σταδιακά αυξανόμενης	12 εβδομάδες

Η επίδραση της άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών με άνοια: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

	βάδισης σε ζευγάρια (ασθενής και φροντιστής)	5/εβδ.)	έντασης	
Ohman et al., 2017	Αερόβια άσκηση (βάδιση, κυκλοεργόμετρο), ασκήσεις ενδυνάμωσης, ισορροπίας και διπλού στόχου Παρεμ. 1 Ομαδικό πρόγραμμα άσκησης Παρέμ. 2 Κατ'οίκον εξατομικευμένο πρόγραμμα άσκησης	2	60 λεπτά προοδευτικά αυξανόμενης έντασης 15 λεπτά για κάθε είδος άσκησης	12 μήνες
Rolland et al., 2007	Μικτό πρόγραμμα βάδισης και ασκήσεων ενδυνάμωσης, ευλυγισίας και ισορροπίας	2	60 λεπτά Εξατομικευμένης άσκησης προοδευτικά αυξανόμενης έντασης	12 μήνες
Sobol et al., 2018	Αερόβια άσκηση σε κυκλοεργόμετρο, ελλειπτικό και δαπεδοεργόμετρο	3	60 λεπτά μέτριας έως υψηλής έντασης (70-80% ΜΚΣ)	16 εβδομάδες (4 εβδ. προσαρμογή και 12 εβδ. αερόβια άσκηση)
Stella et al., 2011	Αερόβια άσκηση (βάδιση, χορός) και ασκήσεις άνω και κάτω άκρων για βελτίωση ευλυγισίας, ευκινησίας, δύναμης και ισορροπίας	3	60λεπτά προοδευτικά αυξανόμενης έντασης	6 μήνες
Venturelli et al., 2016	Παρέμ. 1 Αερόβια άσκηση-βάδιση Παρέμ. 2 Νοητικής εξάσκησης Παρέμ. 3 Συνδυασμός αερόβιας και νοητικής άσκησης	5	60 λεπτά μέτριας έντασης	3 μήνες

Ομάδες ελέγχου

Στις δώδεκα από τις δεκατρείς μελέτες οι συμμετέχοντες στις ομάδες ελέγχου κατά τη διάρκεια διεξαγωγή των ερευνών λάμβαναν τη συνήθη φροντίδα και θεραπεία, ενώ στη μελέτη των Langoni και συν. (2019), στην οποία πήραν μέρος άτομα με HNE, οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου συνέχισαν τις καθημερινές τους δραστηριότητες. Σε καμία από τις ομάδες ελέγχου των συμπεριλαμβανομένων μελετών δεν εφαρμόστηκαν επιπρόσθετες παρεμβάσεις.

4.2. Μελετώμενα μεγέθη - Εκβάσεις

4.2.1. Νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Στις δώδεκα από τις δεκατρείς μελέτες διερευνήθηκε η συνολική βαθμολογία των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων στην άνοια μέσα από έγκυρα και αξιόπιστα εργαλεία. Στις περισσότερες χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα αξιολόγησης NPI (Cancela et al., 2016; D'Amico et al., 2016; Hoffmann et al., 2016; Lamb et al., 2018; Lowery et al., 2014; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Sobol et al., 2018; Stella et al., 2011; Venturelli et al., 2016). Στη έρευνα των Abd El Kader και Al-Jiffri (2016) αξιοποιήθηκε η κλίμακα Profile of Mood States (POMS) μέσω της οποίας αξιολογήθηκαν οι διαταραχές διάθεσης και η συναισθηματική κατάσταση των ατόμων, ενώ στη μελέτη των Chen και συν. (2017) για τη μέτρηση της εμφάνισης προβλημάτων συμπεριφοράς χρησιμοποιήθηκε η κινεζική έκδοση της κλίμακας Clifton Assessment Procedures for the Elderly-Behavior Rating Scale (CARE-BRS).

4.2.2. Μεμονωμένα συμπτώματα

4.2.2.1. Κατάθλιψη

Σε οκτώ μελέτες εξετάστηκε ξεχωριστά η κατάθλιψη (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Cancela et al., 2016; Chen et al., 2017; Hoffmann et al., 2016; Langoni et al.,

2019; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Stella et al., 2011) αξιοποιώντας πέντε διαφορετικά εργαλεία αξιολόγησης. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε το Cornell Scale of Depression in Dementia – CSDD (Cancela et al., 2016; Chen et al., 2017; Ohman et al., 2017; Stella et al., 2011), το Beck Depression Inventory - BDI (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016), το Hamilton Depression Rating – HDRS (Hoffmann et al., 2016), το Geriatric Depression Scale – GDS-15 (Langoni et al., 2019) και το Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS (Rolland et al., 2007). Τα προαναφερόμενα εργαλεία χρησιμοποιούνται ευρέως στην έρευνα και την κλινική πράξη, έχουν ελεγχθεί ως προς την εγκυρότητά τους και σε όλα υψηλότερη βαθμολογία υποδεικνύει μεγαλύτερο επίπεδο κατάθλιψης.

4.2.2.2. Ψυχοκινητική ανησυχία

Μία μόνο από τις μελέτες που περιλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση (Venturelli et al., 2016) εξέτασε μεμονωμένα τα συμπτώματα ψυχοκινητικής ανησυχίας. Η αξιολόγηση των συγκεκριμένων συμπτωμάτων πραγματοποιήθηκε μέσω του έγκυρου εργαλείου αξιολόγησης Agitated Behavior Scale – ABS.

4.3. Αξιολόγηση της ποιότητας των αναφερόμενων δεδομένων

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της αξιολόγησης όσον αφορά την ποιότητα των αναφερόμενων δεδομένων (quality of reporting data) η οποία πραγματοποιήθηκε με το Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), η μέση βαθμολογία υπολογίστηκε 14,88 (από τους συνολικά 25 βαθμούς) που αντιστοιχεί σε ποσοστό 59,5% (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4). Η βαθμολογία αυτή αποτυπώνει τον αριθμό των επιμέρους στοιχείων (και το αντίστοιχο ποσοστό) της λίστας ελέγχου τα οποία αναφέρονται ικανοποιητικά σε κάθε μελέτη. Κατά συνέπεια, υψηλές βαθμολογίες αντιστοιχούν σε υψηλό βαθμό ταύτισης με τις κατευθυντήριες γραμμές, όσον αφορά την ποιότητα των μελετών, ενώ αντίστροφα χαμηλότερες βαθμολογίες παραπέμπουν σε απομάκρυνση από τις κατευθυντήριες γραμμές.

4.4. Αξιολόγηση του κινδύνου σφάλματος μεροληψίας

Ο έλεγχος του κινδύνου σφάλματος μεροληψίας των μελετών πραγματοποιήθηκε με το “Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” (Higgins et al., 2011) και σύνοψη της εκτίμησης του παρατίθεται στο Σχήμα 4.2. Επιπλέον, στο Σχήμα 4.3 παρουσιάζεται το σφάλμα μεροληψίας ως ποσοστό για κάθε είδος μεροληψίας στο σύνολο των περιληφθέντων μελετών.

4.4.1. Μεροληψία επιλογής (selection bias)




Δημιουργία τυχαίας ακολουθίας (random sequence generation)

Οι 11 από τις 13 μελέτες (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Cancela et al., 2016; Chen et al., 2017; D’ Amico et al., 2016; Hoffman et al., 2016; Lamb et al., 2018; Langoni et al., 2019; Lowery et al., 2014; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Sobol et al., 2018) κρίθηκαν ως χαμηλού ρίσκου μεροληψίας στον τομέα αυτό καθώς παρέχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο δημιουργίας της ακολουθίας κατανομής. Στη μελέτη των Venturelli και συν. (2016) δεν περιγράφεται η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε, συνεπώς, χαρακτηρίστηκε ως ασαφούς ρίσκου, ενώ η μελέτη των Stella και συν. (2011), στην οποία δεν αναφέρεται αν η κατανομή πραγματοποιήθηκε με τυχαίο τρόπο και ποια μέθοδος ακολουθήθηκε, αξιολογήθηκε ως υψηλού ρίσκου.

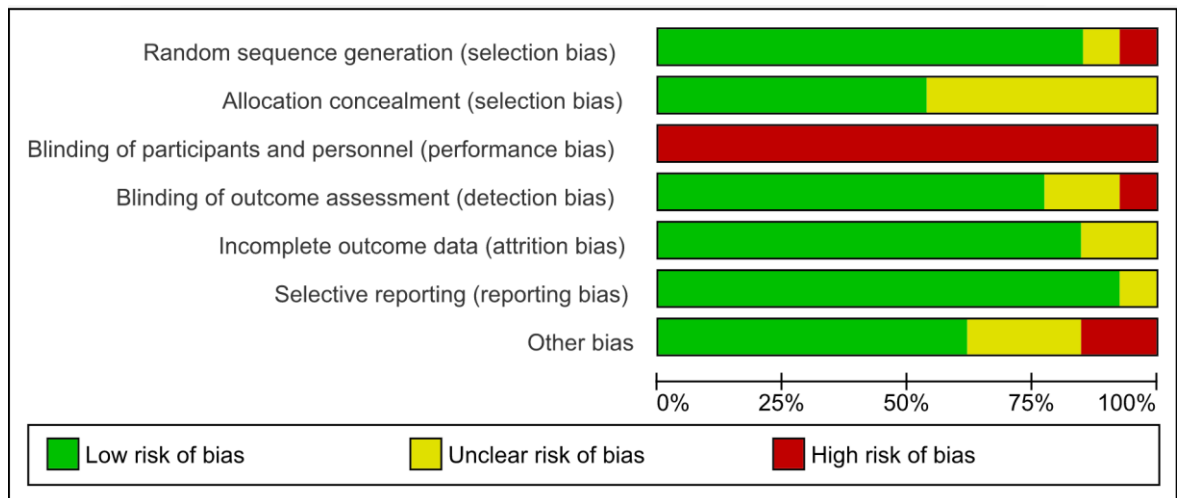
Απόκρυψη κατανομής (allocation concealment)

Στις περισσότερες από τις μισές μελέτες (Chen et al., 2017; D’ Amico et al., 2016; Lamb et al., 2018; Langoni et al., 2019; Lowery et al., 2014; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007) η απόκρυψη κατανομής ήταν επαρκής, ως εκ τούτου, κρίθηκαν ως χαμηλού ρίσκου, ενώ στις υπόλοιπες (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Cancela et al., 2016; Hoffman et al., 2016; Sobol et al., 2018; Stella et al., 2011; Venturelli et al., 2016) οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας κατανομής είναι ασαφείς ή δεν περιγράφονται λεπτομερώς.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abd El Kader 2016	+	?	-	?	+	+	+
Cancela 2016	+	?	-	?	+	+	-
Chen 2017	+	+	-	+	+	+	?
D' Amico 2016	+	+	-	+	+	+	?
Hoffman 2016	+	?	-	+	+	+	+
Lamb 2018	+	+	-	+	+	+	+
Langoni 2019	+	+	-	+	+	+	+
Lowery 2014	+	+	-	+	+	+	+
Ohman 2017	+	+	-	+	?	+	?
Rolland 2007	+	+	-	+	+	+	+
Sobol 2018	+	?	-	+	+	?	+
Stella 2011	-	?	-	-	+	+	-
Venturelli 2016	?	?	-	+	?	+	+

 : Χαμηλού ρίσκου,
  : Ασαφούς ρίσκου,
  : Υψηλού ρίσκου

Σχήμα 4.2. Σύνοψη αξιολόγησης του κινδύνου σφάλματος μεροληψίας των μελετών της παρούσας ανασκόπησης



Σχήμα 4.3. Παρουσίαση του ποσοστιαίου κινδύνου σφάλματος μεροληψίας

4.4.2. Μεροληψία εκτέλεσης (performance bias)

Απόκρυψη από τους συμμετέχοντες ή το προσωπικό-ερευνητές (blinding of participants and personnel)

Το σύνολο των μελετών που περιλαμβάνονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση θεωρούνται υψηλού ρίσκου όσον αφορά την μεροληψία εκτέλεσης (απόκρυψη από τους συμμετέχοντες ή το προσωπικό-ερευνητές). Ωστόσο, η απόκρυψη στον τομέα αυτό, λόγω της φύσης των παρεμβάσεων (σωματικής άσκησης), είναι αδύνατη και κατά συνέπεια το συγκεκριμένο είδος μεροληψίας δεν θα μπορούσε να αποφευχθεί.

4.4.3. Μεροληψία εντοπισμού (detection bias)

Απόκρυψη από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων (blinding of outcome assessment)

Οι 10 από τις 13 μελέτες (Chen et al., 2017; D' Amico et al., 2016; Hoffman et al., 2016; Lamb et al., 2018; Langoni et al., 2019; Lowery et al., 2014; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Sobol et al., 2018; Venturelli et al., 2016) αξιολογήθηκαν ως χαμηλού ρίσκου όσον αφορά τη μεροληψία εντοπισμού καθώς περιγράφουν επαρκώς τα μέτρα που λήφθηκαν για την τυφλή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων

τους. Στις μελέτες των Abd El Kader και Al-Jiffri (2016) και Cancela και συν. (2016) δεν περιγράφεται με σαφήνεια εάν εφαρμόστηκε απόκρυψη από τους αξιολογητές, ενώ η μελέτη των Stella και συν. (2011) κρίθηκε ως υψηλού ρίσκου καθώς όπως αναφέρεται χαρακτηριστικά στο εν λόγω άρθρο: «Εάν και είχε προγραμματιστεί τυφλή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, η συγκεκριμένη στρατηγική δεν πραγματοποιήθηκε λόγω ανεπαρκούς αριθμού ειδικών-αξιολογητών».

4.4.4. Μεροληψία απώλειας (attrition bias)

Μη ολοκληρωμένα δεδομένα (incomplete outcome data)

Το ποσοστό αποχωρήσεων των συμμετεχόντων στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες κυμάνθηκε από 0% έως 45,6%, ενώ η μέση αποχώρηση στις πειραματικές ομάδες και τις ομάδες ελέγχου ήταν 12,5% και 16,7% αντίστοιχα. Η μεγάλη πλειοψηφία των μελετών (11 μελέτες) κρίθηκαν στον τομέα αυτό ως χαμηλού ρίσκου (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Cancela et al., 2016; Chen et al., 2017; D' Amico et al., 2016; Hoffman et al., 2016; Lamb et al., 2018; Langoni et al., 2019; Lowery et al., 2014; Rolland et al., 2007; Sobol et al., 2018; Stella et al., 2011), καθώς παρέχουν επαρκείς πληροφορίες όσον αφορά τον ακριβή αριθμό και τις αιτίες αποχώρησης. Αντίθετα, οι μελέτες των Venturelli και συν. (2016) και Ohman και συν. (2017) εκτιμήθηκαν ως ασαφούς ρίσκου εξαιτίας του γεγονότος ότι δεν αναφέρονται στη μεν πρώτη εάν υπήρξαν αποχωρήσεις, στη δε δεύτερη οι αιτίες που οδήγησαν στα μη ολοκληρωμένα δεδομένα.

4.4.5. Μεροληψία αναφοράς (reporting bias)

Επιλογή στην αναφορά των αποτελεσμάτων (selective reporting)

Από το σύνολο των μελετών οι 12 (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Cancela et al., 2016; Chen et al., 2017; D' Amico et al., 2016; Hoffman et al., 2016; Lamb et al., 2018; Langoni et al., 2019; Lowery et al., 2014; Ohman et al., 2017; Rolland et al.,

2007; Stella et al., 2011; Venturelli et al., 2016) κρίθηκαν ως χαμηλού ρίσκου όσον αφορά τη μεροληψία αναφοράς δεδομένου ότι περιγράφουν επαρκώς τους τρόπους εξέτασης των αποτελεσμάτων και τι βρέθηκε. Μόνο μία μελέτη (Sobol et al., 2018) δεν παρέχει πλήρη στοιχεία των ευρημάτων κυρίως όσον αφορά τα ΝΨΣ και τη ΝΛ και για τον λόγο αυτό χαρακτηρίστηκε ως ασαφούς ρίσκου στο συγκεκριμένο είδος μεροληψίας.

4.4.6. Άλλο είδος μεροληψίας (other bias)

Άλλα πιθανά είδη μεροληψίας εντοπίστηκαν σε 5 μελέτες (Cancela et al., 2016; D' Amico et al., 2016; Chen et al., 2017; Ohman et al., 2017; Stella et al., 2011). Ειδικότερα, οι μελέτες των Cancela και συν. (2016) και Stella και συν. (2011) κρίθηκαν ως υψηλού ρίσκου λόγω ανεπαρκούς ερευνητικού σχεδιασμού, ενώ οι υπόλοιπες τρεις κρίθηκαν ως ασαφούς ρίσκου. Πιο αναλυτικά, στη μελέτη των D' Amico και συν. (2016) το 15% των φροντιστών των συμμετεχόντων δεν παρείχαν πληροφορίες σχετικά με τη μη αμειβόμενη φροντίδα, ενώ στη μελέτη των Chen και συν. (2017) μετά την τυχαιοποίηση των συμμετεχόντων χρησιμοποιήθηκε δείγμα ευκολίας για την εφαρμογή της παρέμβασης. Τέλος, στη μελέτη των Ohman και συν. (2017) πηγή μεροληψίας μπορεί να αποτέλεσε το γεγονός ότι η παρακίνηση των συμμετεχόντων δινόταν από τις/τους συζύγους και δεν συγκεντρώθηκαν στοιχεία όσον αφορά τη λήψη ψυχοτρόπων φαρμάκων δεδομένου ότι μεγάλο ποσοστό των συμμετεχόντων λάμβανε τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά σκευάσματα.

4.5. Επιδράσεις παρεμβάσεων

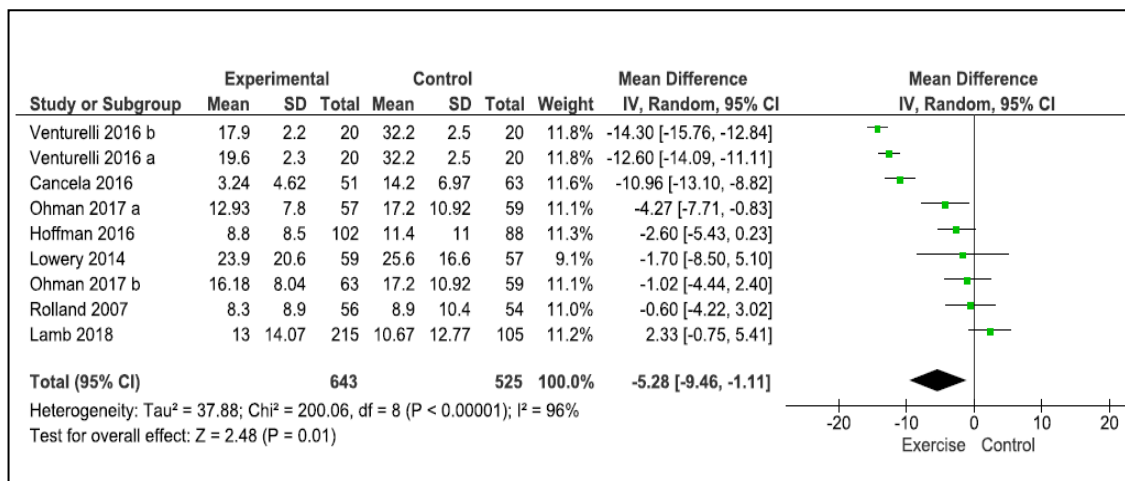
Η σύνοψη των ευρημάτων σχετικά με την επίδραση προγραμμάτων σωματικής άσκησης στα ΝΨΣ ασθενών με άνοια, τόσο συνολικά όσο και μεμονωμένα, παρατίθενται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5.

4.5.1. Νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Δώδεκα από τις περιληφθείσες μελέτες μέτρησαν συνολικά τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα ασθενών με άνοια, ωστόσο, στη μετα-ανάλυση εντάχθηκαν οι μελέτες οι οποίες αξιοποίησαν την κλίμακα NPI (Cancela et al., 2016; Hoffmann et al., 2016; Lamb et al., 2018; Lowery et al., 2014; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Venturelli et al., 2016). Από την ανάλυση εξαιρέθηκαν οι μελέτες των Abd El Kader και Al-Jiffri (2016) και Chen και συν. (2017) οι οποίες χρησιμοποίησαν τις κλίμακες POMS και CAPE-BRS αντίστοιχα, καθώς δεν μετρούν τα ίδια ακριβώς μεγέθη με το NPI. Επιπροσθέτως, από την εν λόγω ανάλυση εξαιρέθηκε η μελέτη των Stella και συν. (2011) λόγω του γεγονότος ότι δεν έχει επιβεβαιωθεί αν πρόκειται για τυχαιοποιημένη μελέτη, όπως επίσης, και οι μελέτες των D'Amico και συν. (2016) και Sobol και συν. (2018) οι οποίες αποτελούν υπο-μελέτες των Lowery και συν. (2014) και Hoffmann και συν. (2016) αντιστοίχως και χρησιμοποίησαν υπο-ομάδες των προαναφερόμενων μελετών. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν μελέτες που εφάρμοσαν προγράμματα αερόβιας άσκησης (Cancela et al., 2016; Hoffmann et al., 2016; Venturelli et al., 2016) και πολυδιάστατες παρεμβάσεις (Lamb et al., 2018; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007) συνολικής διάρκειας από τρεις έως δεκαπέντε μήνες. Όσον αφορά τα ελλιπή στοιχεία, ο υπεύθυνος αλληλογραφίας της μελέτης των Venturelli και συν. (2016), μετά από ηλεκτρονική επικοινωνία μαζί του, απέστειλε δεδομένα που απουσίαζαν από το δημοσιευμένο άρθρο (μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις όλων των ομάδων μετά την ολοκλήρωση των παρεμβάσεων) τα οποία ήταν απαραίτητα για την ένταξη της μελέτης στην ανάλυση.

Δεδομένης της κλινικής ποικιλομορφίας των μελετών (όσον αφορά τους συμμετέχοντες, το είδος, τη διάρκεια και την ένταση των προγραμμάτων άσκησης) χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Η μετα-ανάλυση απέδωσε εκτιμώμενη διαφορά μέσων τιμών (Mean Difference-MD) μεταξύ των ομάδων άσκησης και ελέγχου ίση με -5,28 υπέρ της ομάδας άσκησης (95% CI = -9,46 έως -1,11, P = 0,01, Σχήμα 4.4). Στο διάγραμμα «δάσος» (Σχήμα 4.4) το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης απεικονίζεται με ένα ρόμβο ή «διαμάντι», όπως αποκαλείται, τα άκρα του οποίου αποτελούν το διάστημα εμπιστοσύνης του εκτιμώμενου μέτρου σχέσης (Γαλάνης, 2009). Στη συγκεκριμένη ανάλυση

παρατηρήθηκε πολύ υψηλή ετερογένεια ($I^2=96\%$) η οποία σε συνδυασμό με την περιορισμένη αλληλοεπικάλυψη των διαστημάτων εμπιστοσύνης των επιμέρους μελετών (βλ. Σχήμα 4.4) οδήγησε σε υποβάθμιση της ποιότητας των επιστημονικά τεκμηριωμένων στοιχείων κατά ένα επίπεδο στην ανάλυση GRADE. Η εν λόγω αξιολόγηση αποκάλυψε συνολικά μέτρια βεβαιότητα πως η πραγματική επίδραση βρίσκεται κοντά στην εκτίμηση της. Αναλυτική περιγραφή των αποτελεσμάτων παρατίθεται στην Ενότητα 4.6.1. (επίσης βλ. Συνοπτική παρουσίαση ευρημάτων - Επίδραση της σωματικής άσκησης στα ΝΨΣ της άνοιας και ανάλυση GRADE για την αξιολόγηση της ποιότητας επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5).



Σχήμα 4.4. Διάγραμμα «δάσος» πρώτης σύγκρισης: Η σωματική άσκηση σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία - Νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Μελέτες που δεν εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση

Αναφορικά με τις μελέτες των Abd El Kader και Al-Jiffri (2016) και Chen και συν. (2017), οι οποίες δεν εντάχθηκαν στη συγκεκριμένη ανάλυση λόγω της εφαρμογής διαφορετικών εργαλείων αξιολόγησης από το NPI, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η άσκηση επιδρά θετικά στον περιορισμό των ΝΨΣ ασθενών με άνοια. Πιο αναλυτικά, οι Abd El Kader και Al-Jiffri (2016) έδειξαν ότι ένα δίμηνο πρόγραμμα άσκησης σε

δαπεδοεργόμετρο με συχνότητα εφαρμογής τρεις φορές την εβδομάδα συμβάλλει σημαντικά στον περιορισμό των διαταραχών συμπεριφοράς και γενικότερα στην ενίσχυση της ψυχικής ευημερίας του συγκεκριμένου πληθυσμού. Στην ίδια κατεύθυνση κινήθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης των Chen και συν. (2017) οι οποίοι μελέτησαν την επίδραση ενός προγράμματος ασκήσεων αντίστασης με λάστιχα σε ασθενείς με άνοια οι οποίοι λόγω κινητικών προβλημάτων χρησιμοποιούν αναπηρικό αμαξίδιο. Η παρέμβαση είχε συνολική διάρκεια 15 μηνών και ήταν χωρισμένη σε δύο στάδια (διάρκειας 6 μηνών με καθοδήγηση και επίβλεψη και 9 μηνών με υποστήριξη μέσω DVD). Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι στο τέλος του πρώτου σταδίου της παρέμβασης η πειραματική ομάδα παρουσίασε σημαντικά λιγότερα προβλήματα συμπεριφοράς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (all $P < 0,05$), διαφορές που διατηρήθηκαν και 9 μήνες αργότερα, όταν ολοκληρώθηκε και το δεύτερο στάδιο του προγράμματος (all $P < 0,05$).

Θετική φάνηκε, επίσης, η επίδραση της άσκησης στα ΝΨΣ στις μελέτες των Sobol και συν. (2018), Stella και συν. (2011) και D'Amico και συν. (2016). Ειδικότερα, οι Sobol και συν. (2018) μέσα από την εφαρμογή παρέμβασης αερόβιας άσκησης, μέτριας έως υψηλής έντασης, συνολικής διάρκειας 16 εβδομάδων, επιχείρησαν να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ της επιτευχθείσας υψηλότερης τιμής πρόσληψης οξυγόνου (VO_2 peak) και των ΝΨΣ ασθενών με ήπια ΝΑ. Οι παραπάνω ερευνητές διαπίστωσαν μεταξύ άλλων ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ αλλαγών της VO_2 peak και ΝΨΣ ($Rho = -0,41$, $P = 0,042$). Παρομοίως, μερικά χρόνια νωρίτερα τα αποτελέσματα της μελέτης των Stella και συν. (2011) έδειξαν ότι η πειραματική ομάδα που εφάρμοσε ένα πολυδιάστατο πρόγραμμα το οποίο συνδυάζει διάφορα είδη ασκήσεων (όπως περπάτημα, χορό και ασκήσεις άνω και κάτω άκρων) για έξι μήνες με συχνότητα τρεις φορές την εβδομάδα, παρουσίασε σημαντική μείωση των νευροψυχιατρικών της συμπτωμάτων συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου (Neuropsychiatric Inventory: $P = 0,01$). Τέλος, οι D' Amico και συν. (2016), οι οποίοι αξιοποίησαν υποομάδα προγενέστερης μελέτης (Lowery et al., 2014), οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι ένα απλό πρόγραμμα άσκησης-βάδισης διάρκειας 20-30 λεπτών που εκτελείται σε ζευγάρια (ασθενής και φροντιστής)

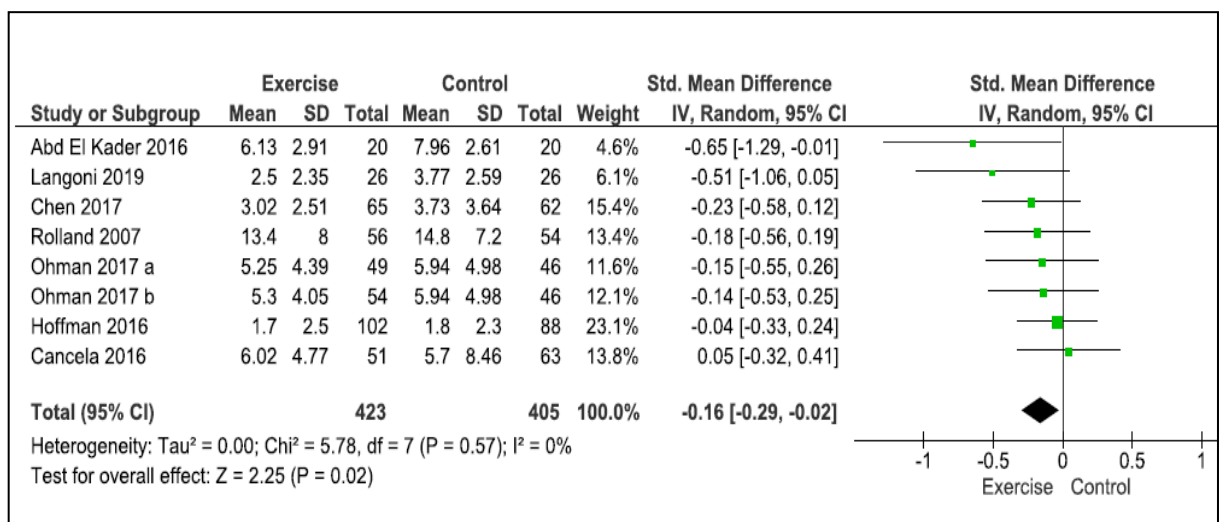
καθημερινά για δώδεκα εβδομάδες έχει τη δυνατότητα να είναι οικονομικά αποδοτικό όσον αφορά τα ΝΨΣ ασθενών με άνοια.

4.5.2. Κατάθλιψη

Οκτώ από τις μελέτες μέτρησαν τα συμπτώματα κατάθλιψης σε άτομα με άνοια ή HNE, ωστόσο, στη μετα-ανάλυση για την επίδραση της άσκησης στα συγκεκριμένα συμπτώματα εντάχθηκαν επτά μελέτες (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Cancela et al., 2016; Chen et al., 2017; Hoffmann et al., 2016; Langoni et al., 2019; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007) καθώς εξαιρέθηκε η μελέτη των Stella και συν. (2011) ως μη επιβεβαιωμένη τυχαιοποιημένη μελέτη. Από τις παραπάνω έρευνες τρεις εφάρμοσαν προγράμματα αερόβιας άσκησης (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; Cancela et al., 2016; Hoffmann et al., 2016), τρεις πολυδιάστατες παρεμβάσεις (Langoni et al., 2019; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007) και μία εφάρμοσε πρόγραμμα μυϊκής ενδυνάμωσης (Chen et al., 2017). Οι παρεμβάσεις είχαν συνολική διάρκεια εφαρμογής από δύο έως δεκαπέντε μήνες. Όσον αφορά τις μελέτες των Ohman και συν. (2017) και Chen και συν. (2017) τα απαιτούμενα δεδομένα για τη μετα-ανάλυση παραχωρήθηκαν από τους αντίστοιχους επιστημονικούς υπεύθυνους. Αναλυτικότερα, για τη μελέτη των Ohman και συν. (2017) δόθηκε ο ακριβής αριθμός συμμετεχόντων για πειραματική και ομάδα ελέγχου, ενώ μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις παραχωρήθηκαν για τη μελέτη των Chen και συν. (2017).

Δεδομένης της κλινικής ποικιλομορφίας των μελετών (όσον αφορά τους συμμετέχοντες, το είδος, τη διάρκεια και την ένταση των προγραμμάτων άσκησης) χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Επιπλέον, λόγω αξιοποίησης διαφορετικών εργαλείων αξιολόγησης της κατάθλιψης στις επιμέρους μελέτες χρησιμοποιήθηκε η τυποποιημένη διαφορά μέσων τιμών (Standardized Mean Difference-SMD). Η μετα-ανάλυση απέδωσε εκτιμώμενη τυποποιημένη διαφορά μεταξύ των ομάδων άσκησης και ελέγχου ίση με -0,16 υπέρ της ομάδας άσκησης (95% CI = -0,29 έως -0,02, P = 0,02, Σχήμα 4.5). Στο διάγραμμα «δάσος» (Σχήμα 4.5) ο ρόμβος ή «διαμάντι» απεικονίζει το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης, τα άκρα του οποίου αποτελούν το διάστημα εμπιστοσύνης του

εκτιμώμενου μέτρου σχέσης (Γαλάνης, 2009). Στη συγκεκριμένη ανάλυση παρατηρήθηκε πολύ χαμηλή ετερογένεια ($I^2=0\%$). Αναφορικά με την ποιότητα επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων, η εν λόγω ανάλυση αξιολογήθηκε ως υψηλή που σημαίνει ότι υπάρχει υψηλή βεβαιότητα πως η πραγματική επίδραση βρίσκεται κοντά στην εκτίμηση της. Αναλυτική περιγραφή των αποτελεσμάτων παρατίθεται στην Ενότητα 4.6.2. (επίσης βλ. Συνοπτική παρουσίαση ευρημάτων - Επίδραση της σωματικής άσκησης στα ΝΨΣ της άνοιας και ανάλυση GRADE για την αξιολόγηση της ποιότητας επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5).



Σχήμα 4.5. Διάγραμμα «δάσος» δεύτερης σύγκρισης: Η σωματική άσκηση σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία - Κατάθλιψη

Μελέτη που δεν εντάχθηκε στη μετά-ανάλυση

Τα αποτελέσματα της μελέτης των Stella και συν. (2011) που εφάρμοσαν ένα πολυδιάστατο πρόγραμμα άσκησης (αερόβιες ασκήσεις μέτριας έντασης σε συνδυασμό με ασκήσεις άνω και κάτω άκρων) σε άτομα με ήπια έως μέτρια ΝΑ έδειξαν ότι η πειραματική ομάδα παρουσίασε σημαντικότερη μείωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου (Cornell Depression scale: $P=0,01$). Η παρέμβαση περιελάμβανε 60λεπτες συνεδρίες που

επαναλαμβάνονταν 3 φορές την εβδομάδα και είχε συνολική διάρκεια εφαρμογής 6 μηνών.

4.5.3. Ψυχοκινητική ανησυχία

Τα συμπτώματα ψυχοκινητικής ανησυχίας εξετάστηκαν χωριστά μόνο στη έρευνα των Venturelli και συν. (2016). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τόσο οι παρεμβάσεις αερόβιας άσκησης όσο και εκείνων που συνδυάζουν αερόβια και νοητική εξάσκηση επιδρούν σημαντικά στη μείωση συμπτωμάτων ψυχοκινητικής ανησυχίας. Δεδομένου ότι στο δημοσιευμένο άρθρο δεν συμπεριλαμβάνονταν δεδομένα χρήσιμα για τη μετά-ανάλυση, ζητήθηκαν και παραχωρήθηκαν από τον συγγραφέα επικοινωνίας της μελέτης. Μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης τα συμπτώματα ψυχοκινητικής ανησυχίας μειώθηκαν σημαντικά τόσο στην ομάδα αερόβιας άσκησης (διαφορά μέσων τιμών = -10,6, 95% CI = -11,852 έως -9,348, $P < 0,0001$) όσο και στην ομάδα συνδυασμού αερόβιας και νοητικής εξάσκησης (διαφορά μέσων τιμών = -9,5, 95% CI = -10,534 έως -8,466, $P < 0,0001$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στην οποία δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές.

4.6. Αξιολόγηση της ποιότητας επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων μέσω του συστήματος GRADE

Δεδομένου ότι στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η αρχική αξιολόγηση της ποιότητας επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων ξεκίνησε από το υψηλό επίπεδο. Συνοπτική παρουσίαση των ευρημάτων όσον αφορά την επίδραση της σωματικής άσκησης στα ΝΨΣ της άνοιας και της ανάλυσης GRADE για την αξιολόγηση της ποιότητας επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων παρέχονται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5.

4.6.1. Πρώτη σύγκριση. Η σωματική άσκηση σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία-Νευροψυχιατρικά συμπτώματα

Η αξιολόγηση GRADE όσον αφορά την επίδραση της άσκησης στα ΝΨΣ ατόμων με άνοια έδειξε ότι η πραγματική επίδραση βρίσκεται πιθανότατα κοντά στην εκτίμηση της επίδρασης, αλλά μπορεί να διαφέρει σημαντικά από αυτή (μέτρια εμπιστοσύνη).
Ειδικότερα:

Παράγοντες που μπορούν να μειώσουν την ποιότητα:

(α) Κίνδυνος σφάλματος μεροληψίας - περιορισμοί στον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή

Ο κίνδυνος σφάλματος μεροληψίας εκτιμήθηκε ως χαμηλού ρίσκου κατά 67,3%, ποσοστό μεγαλύτερο του 50% και συνεπώς, δεν υποβιβάστηκε η ποιότητα της επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων.

(β) Ετερογένεια ή ασυνέπεια αποτελεσμάτων

Η τιμή I^2 παρουσιάστηκε υψηλή (96%) στη συγκεκριμένη ανάλυση υποδεικνύοντας υψηλή ετερογένεια. Λόγω της υψηλής ετερογένειας και της μη αλληλοεπικάλυψης των διαστημάτων εμπιστοσύνης μέσω της οπτικής εξέτασης του διαγράμματος «δάσος» (forest plot) η ποιότητα των στοιχείων υποβιβάστηκε κατά ένα επίπεδο.

(γ) Ανακρίβεια

Δεδομένου ότι το συνολικό μέγεθος δείγματος είναι μεγαλύτερο από 400 άτομα σε κάθε ομάδα και το διάστημα εμπιστοσύνης είναι επαρκώς στενό και αποκλείει το μηδενικό αποτέλεσμα, δεν υποβαθμίστηκε η ποιότητα επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων.

(δ) Εμμεσότητα

Αναφορικά με την εμμεσότητα η ποιότητα των στοιχείων δεν υποβαθμίστηκε καθώς:

(α) ο πληθυσμός της ανάλυσης δεν διέφερε από τον πληθυσμό στόχο (άτομα με άνοια ή HNE), (β) οι παρεμβάσεις που εφαρμόστηκαν ήταν όλες παρεμβάσεις σωματικής άσκησης, (γ) δεν χρησιμοποιήθηκαν έμμεσες εκβάσεις και (δ) η

σύγκριση του αποτελέσματος της παρέμβασης (άσκησης) και του συγκριτικού προϊόντος (μη άσκησης) δεν πραγματοποιήθηκε έμμεσα αλλά άμεσα (απευθείας).

(ε) Σφάλμα δημοσίευσης

Η ανάλυση υποβαθμίστηκε κατά ένα επίπεδο όσον αφορά το σφάλμα δημοσίευσης εξαιτίας του γεγονότος ότι η αναζήτηση των μελετών δεν πραγματοποιήθηκε σε μη δημοσιευμένη βιβλιογραφία (grey literature). Ο μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων και το αναφερόμενο χαμηλό ποσοστό χρηματοδότησης από βιομηχανίες στις συμπεριλαμβανόμενες έρευνες (14,2%, 1/7) συνέβαλαν στο να μην υποβιβαστεί περαιτέρω το επίπεδο της ποιότητας αναφορικά με το συγκεκριμένο κριτήριο.

Παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν την ποιότητα:

Καθότι από την ανάλυση προέκυψε υψηλό μέγεθος επίδρασης ($z = 2,4$) η ποιότητα αναβαθμίστηκε κατά ένα επίπεδο, ενώ η εξέταση των παραγόντων (α) διερεύνηση της σχέσης δόσης-απόκρισης και (β) επίδραση πιθανών συγχυτικών παραγόντων δεν οδήγησε σε επιπλέον αναβάθμιση.

4.6.2. Δεύτερη σύγκριση. Η σωματική άσκηση σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία-Κατάθλιψη

Η αξιολόγηση GRADE, όσον αφορά την επίδραση της άσκησης στα συμπτώματα κατάθλιψης ατόμων με άνοια ή HNE, έδειξε υψηλή βεβαιότητα για τα αποτελέσματα συνεπώς, το πραγματικό αποτέλεσμα βρίσκεται πιθανότατα κοντά στο εκτιμώμενο. Αναλυτικότερα:

Παράγοντες που μπορούν να μειώσουν την ποιότητα:

(α) Κίνδυνος σφάλματος μεροληψίας - περιορισμοί στο σχεδιασμό και τη διεξαγωγή

Ο κίνδυνος σφάλματος μεροληψίας εκτιμήθηκε ως χαμηλού ρίσκου κατά 67,3%, ποσοστό μεγαλύτερο του 50% και συνεπώς, δεν υποβιβάστηκε η ποιότητα επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων.

(β) Ετερογένεια ή ασυνέπεια αποτελεσμάτων

Στη συγκεκριμένη ανάλυση η τιμή I^2 παρουσιάστηκε χαμηλή (0%) η οποία σε συνδυασμό με τη μερική αλληλοεπικάλυψη των διαστημάτων εμπιστοσύνης υποδεικνύει χαμηλή ετερογένεια. Ως εκ τούτου, δεν υποβιβάστηκε η ποιότητα επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων.

(γ) Ανακρίβεια

Δεδομένου ότι το συνολικό μέγεθος δείγματος είναι μεγαλύτερο από 400 άτομα σε κάθε ομάδα και το διάστημα εμπιστοσύνης είναι επαρκώς στενό και αποκλείει το μηδενικό αποτέλεσμα δεν υποβαθμίστηκε η ποιότητα επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων.

(δ) Εμμεσότητα

Αναφορικά με την εμμεσότητα η ποιότητα των στοιχείων δεν υποβαθμίστηκε καθώς: (α) ο πληθυσμός της ανάλυσης δεν διέφερε από τον πληθυσμό στόχο (άτομα με άνοια ή HNE), (β) οι παρεμβάσεις που εφαρμόστηκαν ήταν όλες παρεμβάσεις σωματικής άσκησης, (γ) δεν χρησιμοποιήθηκαν έμμεσες εκβάσεις για τη μελέτη των συμπτωμάτων κατάθλιψης και (δ) η σύγκριση του αποτελέσματος της παρέμβασης (άσκησης) και του συγκριτικού προϊόντος (μη άσκησης) δεν πραγματοποιήθηκε έμμεσα αλλά άμεσα (απευθείας).

(ε) Σφάλμα δημοσίευσης

Η ανάλυση υποβαθμίστηκε κατά ένα επίπεδο όσον αφορά το σφάλμα δημοσίευσης εξαιτίας του γεγονότος ότι η αναζήτηση των μελετών δεν πραγματοποιήθηκε σε μη δημοσιευμένη βιβλιογραφία (grey literature). Ο μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων και το αναφερόμενο μηδενικό ποσοστό χρηματοδότησης από βιομηχανίες στις συμπεριλαμβανόμενες έρευνες (0%, 0/7) συνέβαλαν στο να μην υποβιβαστεί περαιτέρω το επίπεδο της ποιότητας αναφορικά με το συγκεκριμένο κριτήριο.

Παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν την ποιότητα:

Καθότι από την ανάλυση προέκυψε υψηλό μέγεθος επίδρασης ($z = 2,25$) η ποιότητα αναβαθμίστηκε κατά ένα επίπεδο, ενώ η εξέταση των παραγόντων (α) διερεύνηση της σχέσης δόσης-απόκρισης και (β) επίδραση πιθανών συγχυτικών παραγόντων δεν οδήγησε σε επιπλέον αναβάθμιση.

4.7. Σύνθεση αποτελεσμάτων σύμφωνα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των παρεμβάσεων άσκησης

Προκειμένου να εξαχθούν επιπλέον συμπεράσματα τα οποία θα μπορούσαν να συνδεθούν με την πρακτική αξιοποίηση της άσκησης στην προσπάθεια αντιμετώπισης των ΝΨΣ στην άνοια, επιχειρήθηκε περαιτέρω ανάλυση και σύνθεση των αποτελεσμάτων, σύμφωνα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της άσκησης που εφαρμόστηκε. Ωστόσο, ο περιορισμένος αριθμός και η ετερογένεια των μελετών που περιλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση δεν επέτρεψαν την ποσοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων στην κατεύθυνση αυτή. Είναι γνωστό πως για μια μετα-ανάλυση απαιτούνται τουλάχιστον δύο μελέτες με παρόμοια χαρακτηριστικά (Valentine, Pigott, & Rothstein, 2010) εντούτοις, κάτι τέτοιο στην περίπτωση αυτή δεν ήταν εφικτό. Ως εκ τούτου, πραγματοποιήθηκε ποιοτική ανάλυση και σύνθεση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών. Πιο συγκεκριμένα, αναφορικά με το είδος της άσκησης στις επιμέρους μελέτες εμφανίζεται συχνότερα η αερόβια άσκηση η οποία εφαρμόστηκε σε επτά μελέτες, ακολουθούν πολυδιάστατα-μικτά προγράμματα άσκησης που συνδυάζουν αερόβια άσκηση και μυϊκή ενδυνάμωση (πέντε μελέτες), ενώ παρέμβαση μυϊκής ενδυνάμωσης πραγματοποιήθηκε σε μία μόνο μελέτη.

4.7.1. Παρεμβάσεις αερόβιας άσκησης

Οι Abd El Kader και Al-Jiffri (2016) μελέτησαν την επίδραση της αερόβιας άσκησης στη συστηματική φλεγμονή, στην ποιότητα ζωής και στη ψυχική ευημερία ασθενών με ΝΑ. Στην έρευνα συμμετείχαν ηλικιωμένοι ασθενείς που μοιράστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες, πειραματική και ελέγχου. Η πειραματική ομάδα παρακολούθησε ένα δίμηνο

πρόγραμμα άσκησης σε δαπεδοεργόμετρο διάρκειας 25-35 λεπτών με συχνότητα τρεις φορές την εβδομάδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικό περιορισμό της κατάθλιψης και των διαταραχών συμπεριφοράς και ενίσχυση της ψυχικής ευημερίας του συγκεκριμένου πληθυσμού.

Μελέτη των Cancela και συν. (2016) που διεξήχθη με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης ενός προγράμματος σωματικής άσκησης σε ιδρυματοποιημένους ασθενείς με άνοια έδειξε μεταξύ άλλων ότι με την αερόβια άσκηση, ενώ βελτιώνεται σημαντικά η συνολική βαθμολογία του Neuropsychiatric Inventory NPI, δεν συμβαίνει το ίδιο με τα συμπτώματα κατάθλιψης. Όταν ολοκληρώθηκε η παρέμβαση, με βάση την πρόθεση για θεραπεία (intention-to-treat analysis), φάνηκε ότι βελτιώθηκε η κατάθλιψη στην ομάδα ελέγχου και επιδεινώθηκε στην πειραματική. Τα αποτελέσματα των ολοκληρωμένων περιπτώσεων (complete-case analysis), παρότι έδειξαν βελτίωση και στις δύο ομάδες όσον αφορά την κατάθλιψη παρατηρήθηκε σημαντικότερη βελτίωση στην ομάδα ελέγχου. Στην έρευνα συμμετείχαν αρχικά 189 ασθενείς (πειραματική ομάδα 116 και ομάδα ελέγχου 73 ασθενείς) και η παρέμβαση περιελάμβανε καθημερινή 15λεπτη άσκηση σε κυκλοεργόμετρο συνολικής διάρκειας 15 μηνών.

Προς την ίδια κατεύθυνση, οι Hoffmann και συν. (2016) διεξήγαγαν έρευνα με συνεδρίες σωματικής άσκησης 2-5 ατόμων, συνολικής διάρκειας 16 εβδομάδων. Ο στόχος των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων ήταν η προσαρμογή των συμμετεχόντων στην άσκηση (ενδυνάμωση δύο φορές την εβδομάδα και αερόβια άσκηση μία φορά την εβδομάδα). Κατά τη διάρκεια των υπόλοιπων 12 εβδομάδων οι ασθενείς συμμετείχαν σε αερόβια άσκηση μέτριας έως υψηλής έντασης (μεταξύ 70-80% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας) διάρκειας μίας ώρας με συχνότητα τρεις φορές την εβδομάδα. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η σωματική άσκηση μπορεί να αναστείλει ή να καθυστερήσει την εμφάνιση σοβαρών ΝΨΣ με την εξέλιξη της νόσου. Η διαφορά στη μεταβολή των συγκεκριμένων συμπτωμάτων εκτιμήθηκε κατά -3,5 βαθμούς ($P = 0,002$). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης στα συμπτώματα κατάθλιψης σύμφωνα με το Hamilton Depression Rating Scale ($P = 0,791$) η οποία μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι

συμμετέχοντες και των δύο ομάδων παρουσίαζαν περιορισμένα συμπτώματα κατάθλιψης πριν την έναρξη της έρευνας.

Σε δευτερογενείς αναλύσεις υποομάδας της παραπάνω μελέτης (Hoffmann et al., 2016), οι Sobol και συν. (2018) επιχείρησαν να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ επιτευχθείσας υψηλότερης τιμής πρόσληψης οξυγόνου (VO_2 peak) και ΝΨΣ ασθενών με ήπια ΝΑ. Οι συμμετέχοντες ($n = 55$) ηλικίας 52-83 ετών (μ.τ. 69 έτη), μοιράστηκαν στην πειραματική ομάδα ($n = 29$) και στην ομάδα ελέγχου ($n = 26$). Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε συσχέτιση μεταξύ αλλαγών της VO_2 peak και ΝΨΣ ($Rho = -0,41$, $P = 0,042$) και μεταξύ αλλαγών της VO_2 peak και ταχύτητας επεξεργασίας και προσοχής ($Rho = 0,36$, $P = 0,010$). Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν αφενός μεν την αμοιβαία επίδραση των νοητικών λειτουργιών στα ΝΨΣ και αφετέρου την πιθανή θετική επίδραση της άσκησης στη νοητική ικανότητα και στα συμπτώματα ασθενών με ΝΑ.

Επίσης, θετική φαίνεται να είναι η επίδραση της αερόβιας άσκησης στο Σύνδρομο της Δύσης του Ηλίου (ΣΔΗ) στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Πρόκειται για ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από εντατικοποίηση των διαταραχών συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια του ηλιοβασιλέματος. Μολονότι η αιτιολογία του συνδρόμου είναι ασαφής, έχει αναφερθεί ισχυρή σχέση μεταξύ υψηλών επιπέδων κορτιζόλης και ΣΔΗ. Καθώς έχει τεκμηριωθεί ότι η αερόβια άσκηση σε συνδυασμό με τη νοητική εξάσκηση μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα κορτιζόλης (Plag et al., 2014), οι Venturelli και συν. (2016) διερεύνησαν αν τα συγκεκριμένα είδη άσκησης επιδρούν θετικά στα συμπτώματα του συνδρόμου αυτού μέσω της ρύθμισης των επιπέδων κορτιζόλης. Το δείγμα (80 ασθενείς) μοιράστηκε ισάριθμα σε τέσσερις ομάδες: (α) αερόβιας άσκησης ($n=20$), (β) νοητικής εξάσκησης ($n=20$), (γ) συνδυασμού αερόβιας άσκησης και νοητικής εξάσκησης ($n=20$) και (δ) συνήθους θεραπείας ($n=20$). Οι παρεμβάσεις εφαρμόστηκαν μία ώρα πριν το ηλιοβασίλεμα για 3 μήνες, 5 φορές την εβδομάδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα κορτιζόλης μειώθηκαν τόσο στην ομάδα αερόβιας άσκησης όσο και στην ομάδα συνδυασμού αερόβιας άσκησης και νοητικής εξάσκησης μέχρι 26%. Επίσης, στις ίδιες ομάδες περιορίστηκαν μέχρι 50% τα ΝΨΣ (συνολική βαθμολογία) και η επιθετικότητα, όπως μετρήθηκαν σύμφωνα με το Neuropsychiatric Inventory (NPI) και το Agitated

Behavior Scale (ABS), αντίστοιχα. Αντίθετα, τα επίπεδα κορτιζόλης και οι διαταραχές συμπεριφοράς δεν διέφεραν από τα αρχικά στις ομάδες νοητικής εξάσκησης και συνήθους θεραπείας. Παράλληλα, οι αλλαγές στο NPI και στο ABS συσχετίστηκαν σημαντικά με τη μείωση των επιπέδων κορτιζόλης. Συνεπώς, η ευεργετική επίδραση της αερόβιας άσκησης ή του συνδυασμού αερόβιας και νοητικής εξάσκησης στα επίπεδα κορτιζόλης αποκάλυψαν την αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων παρεμβάσεων στην αντιμετώπιση του ΣΔΗ.

Αντίθετα, μελέτη των Lowery και συν. (2014) που διεξήχθη με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης ενός απλού προγράμματος άσκησης-βάδισης που εκτελείται σε ζευγάρια (ασθενής και φροντιστής) έδειξε ότι η συγκεκριμένη παρέμβαση δεν προσφέρει σημαντικά οφέλη στους ασθενείς σε επίπεδο συμπεριφοράς ή ψυχολογικής κατάστασης. Ωστόσο, φάνηκε ότι περιορίζει την επιβάρυνση που δέχονται οι φροντιστές τους. Ειδικότερα, μετά την εφαρμογή ενός προγράμματος σωματικής άσκησης διάρκειας δώδεκα εβδομάδων, παρότι η συνολική βαθμολογία των ΝΨΣ της πειραματικής ομάδας ήταν χαμηλότερη σε σχέση με την αντίστοιχη βαθμολογία της ομάδας ελέγχου, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σύμφωνα με τους ερευνητές, τα συγκεκριμένα αποτελέσματα μπορεί να σχετίζονται με τη διάρκεια του προγράμματος ή/και την μη πιστή εφαρμογή του προγράμματος άσκησης εκ μέρους των συμμετεχόντων. Στην έρευνα πήραν μέρος 131 δυάδες (ζευγάρια) που μοιράστηκαν τυχαία στις δυο ομάδες, πειραματική και ελέγχου. Η πειραματική ομάδα όφειλε να εφαρμόζει το πρόγραμμα καθημερινά με ελάχιστη συχνότητα πέντε συνεδρίες την εβδομάδα και κάθε συνεδρία είχε διάρκεια 20-30 λεπτά με σταδιακά αυξανόμενη ένταση, μεταξύ 12-14 της κλίμακας RPE (Rating of Perceived Exertion).

Δύο χρόνια αργότερα οι D' Amico και συν. (2016) πραγματοποίησαν έρευνα η οποία στηρίχτηκε στην παραπάνω μελέτη (Lowery et al., 2014) και είχε ως κύριο στόχο την αξιολόγηση του κόστους-αποτελέσματος της προαναφερόμενης παρέμβασης (απλό πρόγραμμα άσκησης-βάδισης σε ζευγάρια). Αναλύθηκαν δεδομένα από 52 δυάδες συμμετεχόντων και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συγκεκριμένη παρέμβαση έχει τη δυνατότητα να είναι οικονομικά αποδοτικότερη

(με πιθανότητα μεγαλύτερη από 80%) συγκρινόμενη με τη συνήθη θεραπεία όσον αφορά τα ΝΨΣ ασθενών με άνοια από άποψη κοινωνικής και ιατρικής φροντίδας.

4.7.2. Πολυδιάστατες παρεμβάσεις άσκησης

Οι Langoni και συν. (2019) έδειξαν ότι παρέμβαση που συνδυάζει αερόβια άσκηση (βάδιση) και ασκήσεις ενδυνάμωσης (με βάρη αστραγάλου, λάστιχα, αλτήρες) επιδρά θετικά στα συμπτώματα κατάθλιψης ατόμων με HNE. Την έρευνα ολοκλήρωσαν 52 άτομα τα οποία μοιράστηκαν ισάριθμα και τυχαία σε πειραματική και ομάδα ελέγχου. Η πειραματική ομάδα συμμετείχε σε δύο 60λεπτες συνεδρίες την εβδομάδα για συνολικά 24 εβδομάδες. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε ότι στην πειραματική ομάδα περιορίστηκαν σημαντικά τα συμπτώματα κατάθλιψης, όπως μετρήθηκαν σύμφωνα με την κλίμακα Geriatric Depression Scale [μέση τιμή πριν: 4 (1,8–6), μετά: 2,5 (1–4)], ενώ, αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου τα συμπτώματα αυτά αυξήθηκαν [μέση τιμή πριν: 3,5 (2–7,3), μετά: 4 (2–5,3)]. Παρατηρήθηκε, επίσης, σημαντική μείωση του ποσοστού των συμμετεχόντων με ενδείξεις καταθλιπτικών συμπτωμάτων ($GDS \geq 5$ =διάγνωση κατάθλιψης) στην πειραματική ομάδα μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης, ενώ η αντίστοιχη μείωση στην ομάδα ελέγχου δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ειδικότερα, η μείωση στην ομάδα παρέμβασης παρουσίασε υψηλό μέγεθος επίδρασης (Cramer's $V = 0,57$, $P = 0,007$), ενώ στην ομάδα ελέγχου το μέγεθος της επίδρασης ήταν μικρό (Cramer's $V = 0,17$, $P = 0,032$).

Σε παρόμοια συμπεράσματα είχαν οδηγηθεί μερικά χρόνια νωρίτερα οι Stella και συν. (2011) μελετώντας την επίδραση της άσκησης τόσο στην κατάθλιψη όσο και στα υπόλοιπα ΝΨΣ ασθενών με άνοια. Στην έρευνα συμμετείχαν 32 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΝΑ και οι φροντιστές τους οι οποίοι μοιράστηκαν σε πειραματική ($n=16$) και ομάδα ελέγχου ($n=16$). Δημιουργήθηκαν δύο ομάδες με συνολικά παρόμοια επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, όπως υπολογίστηκαν σύμφωνα με το Modified Baecke Questionnaire for the Elderly, και παρόμοια ψυχοπαθολογική κατάσταση, σύμφωνα με το Neuropsychiatric Inventory και το Cornell Scale for Depression in Dementia. Η παρέμβαση περιελάμβανε αερόβιες ασκήσεις μέτριας

έντασης, όπως περπάτημα, χορό και ασκήσεις άνω και κάτω άκρων, με στόχο τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας, όπως ευλυγισία, δύναμη, ευκινησία και ισορροπία. Κάθε συνεδρία είχε διάρκεια 60 λεπτών, λάμβανε χώρα 3 φορές την εβδομάδα και το πρόγραμμα εφαρμόστηκε συνολικά για 6 μήνες. Οι φροντιστές παρακολουθούσαν τα προγράμματα άσκησης χωρίς να συμμετέχουν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πειραματική ομάδα παρουσίασε σημαντική μείωση των νευροψυχιατρικών της συμπτωμάτων συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου (Neuropsychiatric Inventory: $P = 0,01$; Cornell Depression scale: $P = 0,01$). Παρομοίως, η επιβάρυνση και το στρες των φροντιστών, που ήταν υπεύθυνοι για τους ασθενείς της πειραματικής ομάδας, μειώθηκαν σημαντικά σε σχέση με τους φροντιστές της ομάδας ελέγχου (Neuropsychiatric Inventory-Distress: $P = 0,01$; Burden Interview: $P = 0,01$).

Προς την αντίθετη κατεύθυνση κινήθηκαν τα αποτελέσματα έρευνας (Lamb et al., 2018) στην οποία διαπιστώθηκε μεταξύ άλλων ότι ένα μικτό πρόγραμμα άσκησης (αερόβια άσκηση συνδυασμένη με ασκήσεις ενδυνάμωσης άνω και κάτω άκρων) δεν αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης των διαταραχών συμπεριφοράς σε ασθενείς με άνοια. Στην έρευνα συμμετείχαν 494 ασθενείς και η παρέμβαση είχε συνολική διάρκεια 12 μηνών από τους οποίους οι πρώτοι 4 μήνες περιελάμβαναν 3 συνεδρίες την εβδομάδα με επίβλεψη (2 συνεδρίες σε γυμναστήριο και 1 συνεδρία κατ' οίκον) και οι υπόλοιποι 8 μήνες μόνο κατ' οίκον άσκηση χωρίς επίβλεψη με στόχο συνολικά 150 λεπτά άσκησης την εβδομάδα.

Ενδιαφέρον, επίσης, παρουσιάζουν δευτερογενή ευρήματα μελέτης (Ohman et al., 2017) στην οποία διερευνήθηκε η επίδραση της μακροχρόνιας άσκησης σε ασθενείς με ΝΑ. Στην έρευνα συμμετείχαν 210 ασθενείς άνω των 65 ετών (μ.τ. ηλικίας 77,8 έτη) και οι φροντιστές τους οι οποίοι μοιράστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες παρέμβασης (κατ' οίκον εξατομικευμένο πρόγραμμα, $n=70$ και ομαδικό πρόγραμμα άσκησης, $n=70$) και μία ομάδα ελέγχου ($n=70$). Κάθε 60λεπτη συνεδρία λάμβανε χώρα δύο φορές την εβδομάδα, ενώ οι παρεμβάσεις είχαν συνολική διάρκεια 12 μηνών. Τα παρεμβατικά προγράμματα περιελάμβαναν αερόβια άσκηση και ασκήσεις ενδυνάμωσης, ισορροπίας και διπλού στόχου (εκτέλεση σωματικών ασκήσεων με την προσθήκη νοητικής εξάσκησης ταυτόχρονα). Ο χρόνος που

διατέθηκε για καθένα από τα παραπάνω είδη άσκησης ήταν 15 λεπτά και η ένταση τους ήταν σταδιακά αυξανόμενη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, στους 6 μήνες εφαρμογής του προγράμματος δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στο συνολική βαθμολογία των ΝΨΣ ($P = 0,41$), ωστόσο, στους ασθενείς που συμμετείχαν στα ομαδικά προγράμματα άσκησης η ευερεθιστότητα φαίνεται να μειώθηκε σημαντικά ($P = 0,03$). Όσον αφορά τα συμπτώματα κατάθλιψης μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης οι διαφορές μεταξύ των ομάδων (μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, το φύλο και τις αρχικές μετρήσεις) δεν φάνηκαν σημαντικές ($P = 0,81$). Σύμφωνα με τους Ohman και συν. (2017), μία πιθανή εξήγηση για τα παραπάνω αποτελέσματα μπορεί να είναι αφενός μεν το ότι πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της άσκησης στη σωματική απόδοση και αφετέρου το γεγονός ότι οι αρχικές τιμές στο NPI ήταν σχετικά χαμηλές και το 99% των συμμετεχόντων λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για τη ΝΑ.

Προσεγγίσεις περισσότερο στοχευμένες στις διαταραχές συμπεριφοράς προτείνουν, επίσης, οι Rolland και συν. (2007) οι οποίοι, εφαρμόζοντας ένα πρόγραμμα άσκησης με στόχο κυρίως τη βελτίωση των δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής και τη σωματική απόδοση, δεν παρατήρησαν σημαντική βελτίωση στα ΝΨΣ ασθενών με άνοια. Στην έρευνα συμμετείχαν 134 ιδρυματοποιημένοι ασθενείς (μ.τ. ηλικίας 83 έτη) με ήπια έως σοβαρή ΝΑ. Η πειραματική ομάδα ($n=67$) συμμετείχε σε ομαδικό πρόγραμμα άσκησης συνολικής διάρκειας 12 μηνών, ενώ η ομάδα ελέγχου ($n=67$) το ίδιο διάστημα λάμβανε μόνο τη συνήθη ιατρική φροντίδα. Η παρέμβαση αποτελείτο από δύο ωριαίες συνεδρίες την εβδομάδα που περιελάμβαναν βάδιση και ασκήσεις προσανατολισμένες στη βελτίωση δύναμης, ευλυγισίας και ισορροπίας. Προκειμένου να ενισχυθεί η συνέπεια στη συμμετοχή, οι ασκήσεις ήταν εξατομικευμένες με προοδευτικά αυξανόμενη επιβάρυνση μετά τον πρώτο μήνα εφαρμογής του προγράμματος.

4.7.3. Παρέμβαση μυϊκής ενδυνάμωσης

Ακόμα και στα αρχικά στάδια της νόσου οι ασθενείς με άνοια μπορεί να έρθουν αντιμέτωποι με δυσκολίες βάδισης με αποτέλεσμα αρκετοί να χρειάζονται

αναπηρικό αμαξίδιο για τις μετακινήσεις τους (Pitkälä et al., 2013). Το γεγονός αυτό περιορίζει ακόμα περισσότερο τη φυσική τους δραστηριότητα ενισχύοντας ένα κύκλο υποκινητικότητας και περαιτέρω επιδείνωσης της κατάστασης. Προς την κατεύθυνση αυτή ομάδα ερευνητών μελέτησαν την επίδραση ενός προγράμματος ασκήσεων αντίστασης με λάστιχα στην κατάθλιψη και τα προβλήματα συμπεριφοράς ασθενών με άνοια που λόγω κινητικών προβλημάτων μετακινούνται με αναπηρικό αμαξίδιο (Chen et al., 2017). Η παρέμβαση που είχε συνολική διάρκεια 15 μηνών υλοποιήθηκε σε δύο στάδια (πρώτο στάδιο: διάρκεια 6 μηνών με καθοδήγηση και επίβλεψη, δεύτερο στάδιο: διάρκεια 9 μηνών με υποστήριξη μέσω DVD). Στη μελέτη συμμετείχαν αρχικά 150 ασθενείς οι οποίοι μοιράστηκαν ισάριθμα σε πειραματική και ομάδα ελέγχου. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι στο τέλος του πρώτου σταδίου της παρέμβασης η πειραματική ομάδα παρουσίασε σημαντικά λιγότερα προβλήματα συμπεριφοράς και χαμηλότερο επίπεδο κατάθλιψης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (all $P < 0,05$), διαφορές που διατηρήθηκαν και 9 μήνες αργότερα όταν ολοκληρώθηκε και το δεύτερο στάδιο του προγράμματος (all $P < 0,05$).

V. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματεύεται την επίδραση της σωματικής άσκησης στα ΝΨΣ ασθενών με άνοια τα οποία αποτελούν βασικά στοιχεία της φαινομενολογίας της νόσου με πολύπλευρες επιπτώσεις τόσο στους ίδιους τους ασθενείς όσο και στους περιθάλποντές τους. Σκοπός της μελέτης ήταν να φωτιστούν τα οφέλη που μπορεί να προκύψουν από παρεμβάσεις σωματικής άσκησης στη συγκεκριμένη κατηγορία πληθυσμού. Προς την κατεύθυνση αυτή διενεργήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας την οποία ακολούθησε ποσοτική σύνθεση των δεδομένων μέσω μετα-αναλύσεων. Η συστηματική ανασκόπηση αποτελεί την ποιοτική διαδικασία εντοπισμού των καλύτερα μεθοδολογικά σχεδιασμένων μελετών για ένα συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα μέσα από καθορισμένα κριτήρια επιλογής. Μετα-ανάλυση είναι η στατιστική ανάλυση που εφαρμόζεται για τη σύνθεση των αποτελεσμάτων των μελετών που επιλέχθηκαν μέσω της συστηματικής ανασκόπησης για την εξαγωγή ενός συνολικού συγκεντρωτικού συμπεράσματος. Με στόχο τον εντοπισμό των αποτελεσματικότερων παρεμβάσεων και την περαιτέρω πρακτική αξιοποίηση των ευρημάτων, πραγματοποιήθηκε ποιοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών, με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των προγραμμάτων άσκησης που εφαρμόστηκαν.

Από τις μελέτες που αναδείχθηκαν από την αναζήτηση στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν δεκατρείς στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 1.846 ιδρυματοποιημένα ή μη άτομα με άνοια ή HNE. Οι εν λόγω μελέτες, παρότι πληρούσαν τα κριτήρια ένταξής τους, παρουσίασαν σημαντική ετερογένεια όσον αφορά τον αριθμό του δείγματος, τις παρεμβάσεις άσκησης και τα μελετώμενα μεγέθη. Πιο συγκεκριμένα, το πλήθος των συμμετεχόντων μεταξύ των ερευνών κυμάνθηκε από 32 έως 494 άτομα, ωστόσο, στις περισσότερες το δείγμα ήταν μεγαλύτερο από 100 άτομα. Πραγματοποιήθηκαν παρεμβάσεις αερόβιας άσκησης, πολυδιάστατα-μικτά προγράμματα και ένα πρόγραμμα μυϊκής ενδυνάμωσης που επαναλαμβάνονταν από δύο φορές την εβδομάδα έως καθημερινά. Οι συνεδρίες είχαν διάρκεια μεταξύ 15 και 90 λεπτών, ένταση από αυτό-επιλεγόμενη έως υψηλή με συνολική διάρκεια υλοποίησης από δύο έως δεκαπέντε μήνες. Στις περιληφθείσες

μελέτες διερευνήθηκε η επίδραση της άσκησης τόσο στη συνολική βαθμολογία των ΝΨΣ όσο και σε μεμονωμένα συμπτώματα όπως κατάθλιψη και ψυχοκινητική ανησυχία, τα οποία αποτελούσαν κύριες ή δευτερεύουσες επιδιώξεις των ερευνών.

Αναλυτικότερα, η μετα-ανάλυση των μελετών οι οποίες εξέτασαν τη συνολική βαθμολογία των ΝΨΣ μέσω του Neuropsychiatric Inventory Questionnaire έδειξε ότι οι παρεμβάσεις σωματικής άσκησης είναι αποτελεσματικότερες από τη συνήθη θεραπεία στον περιορισμό των ΝΨΣ στην άνοια. Ωστόσο, η υψηλή ετερογένεια που παρατηρήθηκε στη συγκεκριμένη ανάλυση υποδηλώνει την ανάγκη προσεκτικής ερμηνείας των εν λόγω συμπερασμάτων. Σύμφωνα με την ανάλυση GRADE, η ποιότητα επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων αξιολογήθηκε ως μέτρια, υποδηλώνοντας ότι η πραγματική επίδραση βρίσκεται πιθανότατα κοντά στην εκτίμηση της επίδρασης, εντούτοις, μπορεί να διαφέρει σημαντικά. Οι μελέτες που δεν εντάχθηκαν στην ανάλυση συγκλίνουν επίσης στην άποψη ότι η άσκηση επιδρά θετικά στον περιορισμό συμπεριφορικών διαταραχών και ΝΨΣ, καθώς και στην ενίσχυση της ψυχικής ευημερίας ατόμων με άνοια.

Αναφορικά με τα συμπτώματα κατάθλιψης, η μετα-ανάλυση των αντίστοιχων μελετών έδειξε ότι η άσκηση μπορεί να συμβάλει στον περιορισμό της εμφάνισής τους στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή κατηγορία. Μέσω της ανάλυσης GRADE η επιστημονική τεκμηρίωση των στοιχείων αξιολογήθηκε ως υψηλής ποιότητας γεγονός που αποτελεί ένδειξη ότι η πραγματική επίδραση βρίσκεται με υψηλή βεβαιότητα κοντά στην εκτίμηση της. Τα παραπάνω ευρήματα ενισχύονται περαιτέρω από τα αποτελέσματα της μελέτης που δεν εντάχθηκε στην ανάλυση σύμφωνα με τα οποία η παρέμβαση σωματικής άσκησης είναι αποτελεσματικότερη από τη συνήθη θεραπεία στον περιορισμό της κατάθλιψης νοσούντων ατόμων με άνοια.

Από την παρούσα ανασκόπηση δεν προέκυψαν σαφείς ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της άσκησης στην ψυχοκινητική ανησυχία καθώς εξετάστηκε μεμονωμένα από μία μόνο μελέτη. Εντούτοις, τα ευρήματά της αποκάλυψαν θετική επίδραση της άσκησης, τόσο της αερόβιας άσκησης όσο και του συνδυασμού αερόβιας και νοητικής εξάσκησης, στον περιορισμό των συμπτωμάτων αυτών.

Για τη σύνθεση των αποτελεσμάτων αναφορικά με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της άσκησης, οι μελέτες ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με το είδος της άσκησης που εφαρμόστηκε. Ως προς τις παρεμβάσεις αερόβιας άσκησης στην πλειονότητα των αντίστοιχων ερευνών εφαρμόστηκαν προγράμματα βάρδιας (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016; D'Amico et al., 2016; Hoffmann et al., 2016; Lowery et al., 2014; Sobol et al., 2018; Venturelli et al., 2016) που αποτελούν την πιο απλή μορφή άσκησης. Τρεις από τις επτά μελέτες χρησιμοποίησαν κυκλοεργόμετρο (Cancela et al., 2016; Hoffmann et al., 2016; Sobol et al., 2018) και δύο από αυτές ελλειπτικό μηχάνημα για την πραγματοποίηση της αερόβιας άσκησης (Hoffmann et al., 2016; Sobol et al., 2018). Η αξιολόγηση της συνολικής βαθμολογίας των ΝΨΣ έγινε κυρίως με το Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI) εκτός από την έρευνα των Abd El Kader και Al-Jiffri (2016) στην οποία χρησιμοποιήθηκε το Profile of Mood States (POMS). Όσον αφορά την κατάθλιψη, στις περιπτώσεις που μελετήθηκε χωριστά, οι κλίμακες που εφαρμόστηκαν ήταν το Beck Depression Inventory (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016), το Cornell Scale of Depression in Dementia (Cancela et al., 2016) και το Hamilton Depression Rating Scale (Hoffmann et al., 2016).

Η σύνθεση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών έδειξε ότι η αερόβια άσκηση, που επαναλαμβάνεται τρεις έως πέντε φορές την εβδομάδα για τουλάχιστον δύο μήνες, επιδρά θετικά στα ΝΨΣ ασθενών με άνοια. Συγκεκριμένα, συνεδρίες αερόβιας άσκησης, κυρίως βάρδιας, μέτριας έντασης που έχουν διάρκεια μεταξύ 20 και 60 λεπτών συμβάλλουν στον περιορισμό προβλημάτων συμπεριφοράς και στην ενίσχυση της ψυχολογικής κατάστασης ατόμων με άνοια. Η σύσταση αυτή είναι παρόμοια με εκείνη του American College of Sports Medicine (ACSM) σύμφωνα με την οποία τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας έντασης αερόβια άσκηση την εβδομάδα είναι αρκετά για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής ικανότητας (Nelson et al., 2007). Προς την αντίθετη κατεύθυνση κινήθηκαν τα αποτελέσματα μίας μόνο μελέτης (Lowery et al., 2014) από την οποία προέκυψε ότι η βάρδια σε ζευγάρια (ασθενής-φροντιστής) δεν προσφέρει σημαντικά οφέλη στους ασθενείς σε επίπεδο συμπεριφορικών ή ψυχολογικών συμπτωμάτων, ωστόσο, περιορίζει την επιβάρυνση που δέχονται οι φροντιστές. Στην ίδια κατηγορία παρεμβάσεων, από τις τρεις

μελέτες που αξιολόγησαν μεμονωμένα την κατάθλιψη, μόνο σε μία διαπιστώθηκε σημαντικός περιορισμός των εν λόγω συμπτωμάτων (Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016). Επιπροσθέτως, έρευνα των D' Amico και συν. (2016) έδειξε ότι η αερόβια άσκηση έχει τη δυνατότητα να είναι αποδοτική από οικονομικής άποψης όσον αφορά την αντιμετώπιση ΝΨΣ στην άνοια.

Σχετικά με τις πολυδιάστατες παρεμβάσεις, συμπεριλήφθηκαν πέντε μελέτες (Lamb et al., 2018; Langoni et al., 2019; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Stella et al., 2011) στις οποίες εφαρμόστηκαν μικτά προγράμματα αερόβιας άσκησης, κυρίως βάδισης, σε συνδυασμό με ασκήσεις δύναμης, ισορροπίας και ευλυγισίας. Η συχνότητα εφαρμογής των συνεδριών ήταν δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα και η συνολική τους διάρκεια έξι έως δώδεκα μηνών. Στις τέσσερις από τις πέντε μελέτες (Lamb et al., 2018; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Stella et al., 2011) διερευνήθηκε η επίδραση των παρεμβάσεων αυτών στα ΝΨΣ, η αξιολόγηση των οποίων πραγματοποιήθηκε σε όλες με την κλίμακα NPI. Τα αποτελέσματα τεκμηρίωσαν θετική επίδραση των συγκεκριμένων προγραμμάτων άσκησης μόνο στη μελέτη των Stella και συν. (2011) για την οποία όμως δεν κατέστη εφικτό να διευκρινιστεί εάν ήταν τυχαίοποιημένη. Στην ίδια κατηγορία παρεμβάσεων μελετήθηκε χωριστά η κατάθλιψη σε τέσσερις από τις παραπάνω μελέτες (Langoni et al., 2019; Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007; Stella et al., 2011) για τον υπολογισμό της οποίας αξιοποιήθηκαν τρεις διαφορετικές κλίμακες: Geriatric Depression Scale (Langoni et al., 2019), Cornell Scale of Depression in Dementia (Ohman et al., 2017; Stella et al., 2011) και Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (Rolland et al., 2007). Σε δύο από τις παραπάνω μελέτες (Langoni et al., 2019; Stella et al., 2011) διαπιστώθηκε ότι το συγκεκριμένο είδος παρέμβασης είναι αποτελεσματικό στον περιορισμό συμπτωμάτων κατάθλιψης σε άτομα που πάσχουν από άνοια ή HNE.

Στην κατηγορία των παρεμβάσεων προσανατολισμένων στη μυϊκή ενδυνάμωση εντοπίστηκε μόνο μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με άνοια και κινητικά προβλήματα και το πρόγραμμα περιελάμβανε ασκήσεις με λάστιχα σε αναπηρικό αμαξίδιο (Chen et al., 2017). Διαπιστώθηκε ότι η εν λόγω παρέμβαση συνολικής διάρκειας δεκαπέντε μηνών με συχνότητα εφαρμογής τρεις

φορές την εβδομάδα περιορίσε σημαντικά τα συμπτώματα κατάθλιψης και τα προβλήματα συμπεριφοράς, αναχαιτίζοντας κατά κάποιο τρόπο τον κύκλο υποκινητικότητας και περαιτέρω εξασθένησης ατόμων με άνοια και κινητικές δυσκολίες. Όσον αφορά τη συμπεριφορά αξιοποιήθηκε η κλίμακα Clifton Assessment Procedures for the Elderly Rating Scale, ενώ για την κατάθλιψη η Cornell Scale for Depression in Dementia.

Η πλειονότητα των ερευνών που μελετήθηκαν συγκλίνουν στην άποψη ότι η σωματική άσκηση αποτελεί μια αποτελεσματική μη φαρμακευτική παρέμβαση στη διαχείριση ΝΨΣ ασθενών με άνοια. Ωστόσο, τα ευρήματα προηγούμενων μελετών όσον αφορά την επίδραση της άσκησης στα συγκεκριμένα συμπτώματα ποικίλλουν. Αναλυτικότερα, η συστηματική ανασκόπηση των Hulme και συν. (2010) στην οποία συμπεριλήφθηκαν ανασκοπήσεις μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων έδειξε ότι η σωματική άσκηση είναι αποτελεσματική στα ΝΨΣ ασθενών με άνοια. Αντίθετα, οι De Souto Barreto και συν. (2015) οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι η σωματική άσκηση δεν περιορίζει σημαντικά το συνολικό επίπεδο των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων του συγκεκριμένου πληθυσμού. Εντούτοις, η κατάθλιψη, η παθολογική κινητική συμπεριφορά και σε μικρότερο βαθμό η απάθεια, η επιθετικότητα και οι διατροφικές διαταραχές φάνηκε να επηρεάζονται θετικά από την άσκηση (στα τρία τελευταία συμπτώματα η επίδραση δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική). Λίγα χρόνια αργότερα, τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης των Leng και συν. (2018) αποκάλυψαν ότι η άσκηση μειώνει σημαντικά τα συμπτώματα κατάθλιψης και επιδρά ευεργετικά στη συνολική βαθμολογία των ΝΨΣ ατόμων με νοητική εξασθένηση. Τέλος, η μεθοδολογική ετερογένεια των μελετών που συμπεριλήφθηκαν σε άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων (De Oliveira et al., 2015; Theleritis et al., 2017) δεν επέτρεψε την εξαγωγή ξεκάθαρων και ποσοτικοποιημένων συμπερασμάτων.

Παρότι δεν παρατηρείται ομοφωνία στα αποτελέσματα των προηγούμενων ερευνών τα περισσότερα από αυτά φαίνεται να καταδεικνύουν τη συνεισφορά της άσκησης στα ΝΨΣ ασθενών με άνοια. Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τη επίδραση της σωματικής άσκησης στην ψυχική υγεία δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί, μολαταύτα, ένα σύνολο μηχανισμών, τόσο ψυχολογικών όσο και

νευροβιολογικών, ενδέχεται να εξηγούν την αιτιώδη σχέση μεταξύ σωματικής άσκησης και ΝΨΣ στη συγκεκριμένη νόσο. Αναφορικά με τους ψυχολογικούς μηχανισμούς, η θετική επίδραση της άσκησης στη ΝΛ μπορεί να περιορίσει την αίσθηση αδυναμίας που με τη σειρά της οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα στρες, ευερεθιστότητας, επιθετικότητας και κατάθλιψης. Επίσης η ενασχόληση με την άσκηση είναι πολύ πιθανό να μειώσει τα καταθλιπτικά συμπτώματα των ασθενών, καθώς τους προσφέρει μια αίσθηση ελέγχου και ευχαρίστησης (Matura, Carvalho, Alves, & Pantel, 2016). Η επίτευξη ενός «προκλητικού» στόχου (όπως είναι η σωματική άσκηση) βοηθά το άτομο να νιώθει ανεξάρτητο και πετυχημένο, ενώ αντίθετα, η απώλεια ελέγχου του σώματος μπορεί να πυροδοτήσει συμπτώματα κατάθλιψης (Mellion, 1985). Ειδικότερα, στο πλαίσιο ενός ιδρύματος όπου η καθημερινή ρουτίνα συνήθως δεν προσφέρει ευκαιρίες ενίσχυσης της αυτο-αποτελεσματικότητας, η επιτυχής ολοκλήρωση μιας δραστηριότητας με νόημα αποκτά ιδιαίτερη αξία. Παράλληλα, η βελτίωση της ποιότητας του ύπνου των ασθενών ως συνέπεια της τακτικής άσκησης μπορεί να ελαττώσει συμπτώματα όσον αφορά την απάθεια ή την ευερεθιστότητα (McCurry et al., 2011). Επιπλέον, όπως έδειξαν οι μελέτες των Lowery και συν. (2014) και Stella και συν. (2011), η άσκηση συμβάλλει στον περιορισμό της επιβάρυνσης που δέχονται οι φροντιστές και ο περιορισμός αυτός είναι πιθανό να οδηγεί σε θετικότερη συμπεριφορά απέναντι στους ασθενείς η οποία μπορεί να συνεισφέρει σε περαιτέρω μείωση των ΝΨΣ των τελευταίων.

Οι προαναφερόμενοι ψυχολογικοί μηχανισμοί συμπληρώνονται και από ορισμένους νευροβιολογικούς μηχανισμούς. Ειδικότερα, έχει φανεί ότι η τακτική άσκηση ενισχύει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη που επηρεάζουν σημαντικά τη συμπεριφορά, τη διάθεση και το άγχος (Matura et al., 2016). Επίσης, συμβάλλει στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος και στη μεταφορά της τρυπτοφάνης (προδρόμου ουσίας της σεροτονίνης) στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης με τις συνακόλουθες επιπτώσεις στη διάθεση και τη συμπεριφορά (Chaouloff, 1997; Strüder & Weicker, 2001). Παράλληλα, η σύνθεση και απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης, ως αποτέλεσμα της

σωματικής άσκησης, είναι σημαντικοί μεταγραφικοί παράγοντες νευροτροφινών όπως ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF) (Ma, 2008). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι νευροτροφίνες αποτελούν θεμελιώδεις διαμεσολαβητές στη ρύθμιση της επιβίωσης των νευρώνων, στη συναπτική πλαστικότητα και τη νευρογένεση στον εγκέφαλο ιδίως στον ιππόκαμπο, την εγκεφαλική περιοχή που εμπλέκεται κατά κύριο λόγο στη μνήμη και τη συμπεριφορά (Cotman & Berchtold, 2002; Garza, Ha, Garcia, Chen, & Russo-Neustadt, 2004; Llorens-Martin, Torres-Aleman, & Trejo, 2009). Έχει φανεί επίσης, ότι η μέτριας έντασης τακτική άσκηση παρέχει νευροπροστασία απέναντι στο οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή, παράμετροι που εντείνουν την αδυναμία και την ανικανότητα ηλικιωμένων ατόμων (Soysal et al., 2017; Soysal, et al., 2016). Επιπλέον, μπορεί να επηρεάσει τη ρύθμιση του άξονα Υπόφυση-Υποθάλαμος-Επινεφρίδια συμβάλλοντας στην αντιστροφή των επιπτώσεων του μη ελεγχόμενου στρες και στην παροχή κατάλληλων αποκρίσεων κορτιζόλης απέναντι στο στρες (Matura et al., 2016; Veronese, Solmi, Basso, Smith, & Soysal, 2018). Σημαντικός είναι τέλος ο ρόλος της άσκησης στην ενίσχυση της εγκεφαλικής ροής αίματος καθώς συμβάλλει στον περιορισμό καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι δυνητικά επιδεινώνουν περαιτέρω τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα (Veronese et al., 2018). Στη βάση όσων αναφέρθηκαν είναι σημαντικό να τονισθεί ότι το συγκεκριμένο είδος παρέμβασης πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα στην προσπάθεια αντιμετώπισης ΝΨΣ ασθενών με άνοια.

Ωστόσο, ο περιορισμένος όγκος μελετών που έχουν διεξαχθεί με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης της άσκησης στα ΝΨΣ και η ετερογένεια που παρουσιάζουν όσον αφορά τα πρωτόκολλα άσκησης που έχουν εφαρμόσει περιορίζουν τη δυνατότητα εξαγωγής σαφών συμπερασμάτων αναφορικά με τις αποτελεσματικότερες παρεμβάσεις στην ανακούφιση από τα εν λόγω συμπτώματα. Συνεπώς θα ήταν χρήσιμο στο μέλλον να εκπονηθούν μελέτες με στόχο την εξέταση της σχέσης δόσης-απόκρισης της σωματικής άσκησης στα ΝΨΣ με συστηματικό χειρισμό του είδους (κυρίως μυϊκής ενδυνάμωσης), της διάρκειας, της έντασης και της συχνότητας της άσκησης. Επίσης, στο σχεδιασμό προγραμμάτων άσκησης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο τα ατομικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

όσο και τα εμπόδια ή οι δυσκολίες που ενδεχομένως σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου. Για παράδειγμα, οι ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια ενδέχεται να παρουσιάσουν απώλεια μνήμης, αλλαγές στη συμπεριφορά και προβλήματα επικοινωνίας (Veronese et al., 2018). Επιπλέον, δεδομένου ότι σε ορισμένες από τις μελέτες που περιλαμβάνονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση (Cancela et al., 2016; Chen et al., 2017; D' Amico et al., 2016; Lowery et al., 2014) δεν αναφέρεται η μορφή και η σοβαρότητα της άνοιας, δεν είναι εφικτός ο ακριβής προσδιορισμός των χαρακτηριστικών των ασθενών που είναι πιθανό να ωφελούνται περισσότερο από τη συμμετοχή τους σε προγράμματα σωματικής άσκησης. Το γεγονός αυτό είναι σημαντικό λαμβάνοντας υπόψη ότι η άνοια δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως μία ενιαία νοσολογική οντότητα. Συνεπώς, για τη μεγιστοποίηση της ευεργετικής επίδρασης της άσκησης, τον περιορισμό των δυσκολιών και την αποκόμιση χρήσιμων γνώσεων απαιτούνται περαιτέρω μελέτες οι οποίες θα διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων άσκησης σε σχέση με το είδος ή/και τη σοβαρότητα της νόσου.

Οι μελέτες που περιλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση είχαν πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο κάποιου ιδρύματος ή στη βάση της κοινότητας. Ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων με άνοια ή HNE λαμβάνουν ιατρική φροντίδα κυρίως κατ' οίκον και οι περισσότεροι οικογενειακοί φροντιστές επιθυμούν να τα κρατήσουν κοντά τους για όσο το δυνατό μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Αναμφισβήτητα, η ενίσχυση της γνώσης όσον αφορά την καθυστέρηση των συμπτωμάτων της άνοιας και την υποστήριξη των περιθαλπόντων θα προσφέρει πολλαπλά οφέλη τόσο σε κοινωνικό όσο και σε οικονομικό επίπεδο. Ως εκ τούτου, χρειάζονται περισσότερες μελέτες, κυρίως με βάση την κοινότητα, που να εξετάζουν τα οφέλη, τις δυνητικές επιβλαβείς συνέπειες της σωματικής άσκησης στη ζωή ατόμων με άνοια αλλά και την επίδρασή της στα άτομα που ασχολούνται με τη φροντίδα τους.

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζει αρκετά δυνατά σημεία αλλά και περιορισμούς. Από την μέχρι σήμερα εξέταση της βιβλιογραφίας, η παρούσα μελέτη φαίνεται να είναι η πρώτη στην οποία: (α) περιλήφθηκαν μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν την επίδραση της άσκησης στα ΝΨΣ ασθενών με άνοια και (β) η εν λόγω επίδραση εξετάστηκε περαιτέρω με βάση

τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της άσκησης που εφαρμόστηκε. Επιπλέον, στα δυνατά σημεία της μελέτης ανήκει το γεγονός ότι η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε σε πέντε βάσεις δεδομένων (Scopus, PubMed, SPORTDiscus, Web of Science και ScienceDirect) με τη χρήση κατάλληλων αλγόριθμων και τυποποιημένων όρων αναζήτησης. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε συστηματικός τρόπος εντοπισμού των μελετών (Liberati et al., 2009), η αξιολόγηση της ποιότητας πραγματοποιήθηκε με την αναγνωρισμένη λίστα ελέγχου CONSORT 2010 (Schulz, Altman, & Moher, 2010) η οποία είναι προσαρμοσμένη στις τυχαιοποιημένες μελέτες και ο έλεγχος του κινδύνου σφάλματος μεροληψίας διεξήχθη μέσω του «Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias» (Higgins et al., 2011). Με στόχο την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας δύο ερευνήτριες εργάστηκαν ανεξάρτητα για την αναζήτηση, τον έλεγχο, την επιλογή και την αξιολόγηση των μελετών. Επιπροσθέτως, η ποιότητα των αποτελεσμάτων των μετα-αναλύσεων αξιολογήθηκε μέσω της προσέγγισης GRADE η οποία επιτρέπει την εξαγωγή αυστηρότερων συμπερασμάτων. Το εν λόγω σύστημα αξιολόγησης προσφέρει μια περιεκτική και διάφανη διαδικασία ανάπτυξης και παρουσίασης της επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων όσον αφορά τις συστηματικές ανασκοπήσεις και παράλληλα ένα πλαίσιο βημάτων στη διαμόρφωση συστάσεων στο χώρο της υγειονομικής περίθαλψης.

Στον αντίποδα, στους περιορισμούς της παρούσας ανασκόπησης ανήκει το γεγονός ότι έχουν συμπεριληφθεί μόνο δημοσιευμένες μελέτες. Δεδομένου ότι η αναζήτηση δεν πραγματοποιήθηκε σε μη δημοσιευμένη βιβλιογραφία (grey literature) αυξάνεται ο κίνδυνος μεροληψίας δημοσίευσης. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι η συμπερίληψη μη δημοσιευμένης βιβλιογραφίας μπορεί η ίδια να αποτελέσει πηγή μεροληψίας (Higgins & Green, 2011). Επιπροσθέτως, σε αρκετές από τις μελέτες της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης τα ΝΨΣ δεν αποτελούσαν κύριες επιδιώξεις γεγονός που μπορεί να επηρέασε σε κάποιο βαθμό τα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, σε πέντε από τις ένδεκα μελέτες τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα αποτέλεσαν δευτερεύουσες επιδιώξεις, ενώ η κατάθλιψη σε τρεις από τις επτά μελέτες (που την εξέτασαν μεμονωμένα) δεν διερευνήθηκε ως κύρια επιδίωξη. Πρωταρχικός στόχος στις έρευνες αυτές ήταν η μελέτη της επίδρασης της

άσκησης σε άλλους τομείς όπως η σωματική απόδοση (Ohman et al., 2017; Rolland et al., 2007) ή οι δραστηριότητες καθημερινής ζωής (Rolland et al., 2007) και όχι η μείωση των διαταραχών συμπεριφοράς οι οποίες θα απαιτούσαν ενδεχομένως διαφορετική προσέγγιση. Μια ακόμα πιθανή εξήγηση για τα μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών μπορεί να δίνεται από το γεγονός ότι σε αρκετές περιπτώσεις οι αρχικές τιμές στο NPI (πριν την εφαρμογή των παρεμβάσεων) ήταν χαμηλές οι οποίες σε συνδυασμό με το ότι μεγάλο ποσοστό συμμετεχόντων ασθενών λάμβαναν ήδη φαρμακευτική αγωγή μπορεί να περιορίσει ουσιαστικά το περιθώριο βελτίωσης (Ohman et al., 2017). Επιπλέον, στις περισσότερες κλίμακες αξιολόγησης οι πληροφορίες παρέχονται από τους φροντιστές των ασθενών, ως εκ τούτου, υπάρχει η πιθανότητα να εμπεριέχουν στοιχεία υποκειμενικότητας. Παράγοντες όπως η προσωπικότητα των φροντιστών, η επιβάρυνση που δέχονται ή ακόμη και η ικανότητά τους να αντιλαμβάνονται αλλαγές στη συμπεριφορά των ασθενών μπορεί να παρεμβάλλονται στην αξιολόγηση. Τέλος, δεδομένου ότι για τον επαρκή έλεγχο της μεροληψίας δημοσίευσης απαιτείται η συμπερίληψη τουλάχιστον δέκα μελετών σε κάθε μετα-ανάλυση (Higgins & Green, 2011) στην παρούσα μελέτη δεν κατέστη εφικτή η εξέτασή της, ωστόσο, συνεκτιμήθηκε στην αξιολόγηση επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων GRADE.

VI. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τις τελευταίες δεκαετίες, εξαιτίας της γήρανσης του πληθυσμού, το ποσοστό των ατόμων με άνοια αυξάνεται συνεχώς. Στην προσπάθεια αντιμετώπισης της νόσου η διαχείριση των ΝΨΣ αποτελεί σημαντική πρόκληση καθώς προκαλούν σοβαρές επιπτώσεις στους ασθενείς και στους φροντιστές τους. Με δεδομένο ότι μέχρι σήμερα η κλινική αντιμετώπιση των ΝΨΣ γίνεται κυρίως φαρμακευτικά και τα φάρμακα που χορηγούνται για τον σκοπό αυτό σχετίζονται με σημαντικές παρενέργειες απαιτείται η εξεύρεση βιώσιμων και αποτελεσματικών λύσεων που θα λαμβάνουν υπόψη τόσο το ιατρικό, οικονομικό και κοινωνικό κόστος όσο και την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους. Στο πλαίσιο αυτό, η πρόληψη και η εφαρμογή μη φαρμακευτικών στρατηγικών όπως οι παρεμβάσεις σωματικής άσκησης αποκτούν ιδιαίτερη αξία.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η σωματική άσκηση αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική προσέγγιση στη μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της άνοιας, δεδομένου ότι μπορεί να είναι αποτελεσματική στη διαχείριση των ΝΨΣ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι παρεμβάσεις αερόβιας άσκησης είναι πιο αποτελεσματικές σε σχέση με πολυδιάστατες παρεμβάσεις ή προγράμματα προσανατολισμένα στη μυϊκή ενδυνάμωση. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι σχετικές μελέτες είναι περιορισμένες, απαιτείται η εκπόνηση περισσότερων τυχαιοποιημένων κλινικών ερευνών υψηλής μεθοδολογικής ποιότητας, με ενδελεχή και αυστηρό σχεδιασμό οι οποίες θα έχουν ως κύρια επιδίωξη τη διερεύνηση της επίδρασης της άσκησης στα εν λόγω συμπτώματα. Ειδικότερα, στις μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να μελετηθεί εκτενέστερα η επίδραση των ασκήσεων μυϊκής ενδυνάμωσης, καθώς επίσης και η σχέση δόσης-απόκρισης της άσκησης στα ΝΨΣ, ώστε οι συστάσεις για τη δημόσια υγεία να είναι περισσότερο στοχευμένες και αποτελεσματικές. Επιπλέον, για την ενίσχυση της συνεισφοράς των παρεμβάσεων σωματικής άσκησης θα ήταν σκόπιμο στο μέλλον να εξεταστεί η αποτελεσματικότητά τους αναφορικά με τη μορφή και τη σοβαρότητα της νόσου.

Εκτός από την παροχή κατευθύνσεων για μελλοντική έρευνα τα ευρήματα της παρούσας διατριβής δύναται να συμβάλουν στην ενημέρωση και

ευαισθητοποίηση των ενδιαφερομένων (ειδικευμένων επαγγελματιών υγείας, οικογενειακών φροντιστών, υπεύθυνων χάραξης πολιτικής στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης κ.ά.) όσον αφορά την αξία της άσκησης στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Επίσης, αναμένεται η ενίσχυση του ρόλου της άσκησης στην προσπάθεια αντιμετώπισης της νόσου και η αξιοποίηση της, είτε ως θεραπεία εκλογής, είτε ως μέσο ενδυνάμωσης των διαθέσιμων θεραπευτικών σχημάτων. Αναμφισβήτητα, για τη μεγιστοποίηση των ωφελειών που πηγάζουν από την άσκηση και την ενίσχυση του θεραπευτικού της αποτελέσματος είναι ζωτικής σημασίας η εφαρμογή κατάλληλα διαμορφωμένων και εξατομικευμένων παρεμβάσεων προσαρμοσμένων στις ανάγκες και τις επιθυμίες των συμμετεχόντων. Προς την κατεύθυνση αυτή, η γνώση και η κατανόηση των εξειδικευμένων παραγόντων που επιδρούν στη σχέση σωματικής άσκησης και νευρονητικών διαταραχών μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων και ειδικά σχεδιασμένων προγραμμάτων, ούτως ώστε, η άσκηση να ενταχθεί με ασφάλεια στο καθημερινό πρόγραμμα ασθενών με άνοια.

VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aalten, P., De Vugt, M. E., Jaspers, N., Jolles, J., & Verne, F. R. (2005). The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part 1: Findings from the two year longitudinal Maasbed study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(6), 523–530.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Perry, R., Wentzel-Larsen, T., Lolk, A., & Kragh-Sørensen, P. (2004). The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 61(12), 1906-1911.
- Abd El Kader, S. M., & Al-Jiffri, O. H. (2016). Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being, and systemic inflammation in subjects with Alzheimer’s disease. *African Health Sciences*, 16(4), 1045-1055.
- Adlard, P. A., Perreau, V. M., Pop, V., & Cotman, C. W. (2005). Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer’s disease. *Journal of Neuroscience*, 25(17), 4217–4221.
- Agarwal, S. K. (2012). Cardiovascular benefits of exercise. *International Journal of General Medicine*, 5, 541–545.
- Akobeng, A. K. (2005a). Evidence based child health 2. Understanding randomised controlled trials. *Archives of Disease in Childhood*, 90, 840–4.
- Akobeng, A. K. (2005b). Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*, 90(8), 845-848.
- Alexopoulos, G. S., Abrams, R. C., Young, R. C., & Shamoian, C. A. (1988). Cornell Scale for depression in dementia. *Biological Psychiatry*, 23(3), 271-284.
- Alexopoulos, G. S., Jeste, D. V., Chung, H., Carpenter, D., Ross, R., & Docherty, J. P. (2005). The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: Methods, commentary, and summary. *Postgraduate Medicine*, Spec No:6-22.

- Alves, G., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: A population-based study. *Neurology*, *65*(9), 1436-1441.
- Alzheimer, A. (1906). Über einen eigenartigen, schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt*, *23*, 1129-1136.
- Alzheimer's Association Report (2020). Ανακτήθηκε 30 Ιουλίου, 2020, από <https://alzjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/alz.12068>
[30/7/2020](https://alzjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/alz.12068)
- Alzheimer's Association (2019). Ανακτήθηκε 27 Μαρτίου, 2020, από <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>
- American Psychiatric Association (2016). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition Update (DSM-V). American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition (DSM-V). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association (2007). *Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4rd ed). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Ancoli-Israel, S., Klauber, M. R., Butters, N., Parker, L., & Kripke, D. F. (1991). Dementia in institutionalized elderly: Relation to sleep apnea. *Journal of the American Geriatrics Society*, *39*(3), 258-263.

- Anderson, J. G., Lopez, R. P., Rose, K. M., & Specht, J. K. (2017). Nonpharmacological strategies for patients with early-stage dementia or mild cognitive impairment: A 10-year update. *Research in Gerontological Nursing, 10*(1), 5-11.
- Arcoverde, C., Deslandes, A., Moraes, H., Almeida, C., Araujo, N. B. D., Vasques, P. E., ... Laks, J. (2014). Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: A pilot randomized controlled study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 72*(3), 190-196.
- Aspenes, S. T., Nilsen, T. I., Skaug, E. A., Bertheussen, G. F., Ellingsen, O., Vatten, L., & Wisloff, U. (2011). Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 43*(8), 1465-1473.
- Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., ... Craft, S. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial. *Archives of Neurology, 67*(1), 71–79.
- Baldwin, R. C. (1994). Acquired cognitive impairment in the presenium. *Psychiatric Bulletin, 18*(8), 463-465.
- Balestreri, L., Grossberg, A., & Grossberg, G. T. (2000). Behavioral and psychological symptoms of dementia as a risk factor for nursing home placement. *International Psychogeriatrics, 12*, 59–62.
- Ballard, C., & Cream, J. (2005). Drugs used to relieve behavioral symptoms in people with dementia or an unacceptable chemical cosh? *International Psychogeriatrics, 17*(1), 4.
- Ballard, C., Day, S., Sharp, S., Wing, G., & Sorensen, S. (2008). Neuropsychiatric symptoms in dementia: Importance and treatment considerations. *International Review of Psychiatry, 20*(4), 396–404.

- Ballard, C. G., Gauthier, S., Cummings, J. L., Brodaty, H., Grossberg, G. T., Robert, P., & Lyketsos, C. G. (2009). Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 5(5), 245.
- Ballard, C., Hanney, M. L., Theodoulou, M., Douglas, S., McShane, R., Kossakowski, K., ... Jacoby, R. (2009). The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): Long term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 8(2), 151-157.
- Ballard, C. G., Jacoby, R., Del Ser, T., Khan, M. N., Munoz, D. G., Holmes, C., ... McKeith, I. G. (2004). Neuropathological substrates of psychiatric symptoms in prospectively studied patients with autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *American Journal of Psychiatry*, 161(5), 843-849.
- Ballard, C., Margallo-Lana, M., Juszczak, E., Douglas, S., Swann, A., Thomas, A., ... Jacoby, R. (2005). Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: Randomized double blind placebo controlled trial. *British Medical Journal* 330(7496), 874.
- Ballard, C., Neill, D., O'Brien, J., McKeith, I. G., Ince, P., & Perry, R. (2000). Anxiety, depression, and psychosis in vascular dementia: Prevalence and associations. *Journal of Affective Disorders*, 59(2), 97-106.
- Ballard, C., Piggott, M., Johnson, M., Cairns, N., Perry, R., McKeith, I., ... Perry, E. (2000). Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Annals of Neurology*, 48(6), 868-876.
- Barnes, D. E., Blackwell, T., Stone, K. L., Goldman, S. E., Hillier, T., & Yaffe, K. (2008). Cognition in older women: The importance of daytime movement. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(9), 1658-1664.
- Baskys, A. (2004). Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65 (suppl 11), 16-22.

- Bathgate, D., Snowden, J. S., Varma, A., Blackshaw, A., & Neary, D. (2001). Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, *103*(6), 367-378.
- Baudic, S., Maison, P., Dolbeau, G., Boisse, M. F., Bartolomeo, P., Dalla Barba, G., ... Bachoud-Levi, A. C. (2006). Cognitive impairment related to apathy in early Huntington's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *21*(5-6), 316–321.
- Begliomini, S., Lenzi, E., Ninni, F., Casarosa, E., Merlini, S., Pluchino, N., ... Genazzani, A. R. (2008). Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm. *Journal of Endocrinology*, *197*(2), 429-435.
- Benedict, C., Byberg, L., Cedernaes, J., Hogenkamp, P. S., Giedratis, V., Kilander, L., ... & Schiöth, H. B. (2015). Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men. *Alzheimer's & Dementia*, *11*(9), 1090-1097.
- Βενιού, Α., Βασιλειάδου, Σ., Βελέτζα, Δ., Μήλιος, Μ., & Τεντολούρης, Ν. (2016). Ψυχοκοινωνικές διαστάσεις της άνοιας τύπου Alzheimer. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, *33*(1), 107-114.
- Berg-Weger, M., & Stewart, D. B. (2017). Non-pharmacologic interventions for persons with dementia. *Missouri medicine*, *114*(2), 116.
- Bernard, B., Wilson, R., Gilley, D., Fleischman, D., Whalen, M., & Bennett, D. (1994). The dementia of Binswanger's disease and Alzheimer's disease cognitive, affective, and behavioral aspects. *Neuropsychiatry, Neuropsychology & Behavioral Neurology*, *7*, 30–35.
- Boada, M., Cejudo, J. C., Tarraga, L., Lopez, O. L., & Kaufer, D. (2002). Neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q): Spanish validation of an abridged form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). *Neurologia (Barcelona, Spain)*, *17*(6), 317-323.

- Bocker, W., Denk, H., & Heitz, P. U. (2007). *Παθολογική Ανατομική*. Γενική Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Πατσούρης, Ε. Σ., Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης Αθήνα.
- Borges, E. G. D. S., Vale, R. G. D. S., Pernambuco, C. S., Cader, S. A., Sá, S. P. C., Pinto, F. M., ... & Dantas, E. H. M. (2018). Effects of dance on the postural balance, cognition and functional autonomy of older adults. *Revista Brasileira de Enfermagem*, *71*, 2302-2309.
- Borroni, B., Agosti, C., & Padovani, A. (2008). Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): Frequency and relationship with disease severity and motor impairment. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *46*(1), 101–106.
- Bossers, W. J., van der Woude, L. H., Boersma, F., Hortobágyi, T., Scherder, E. J., & van Heuvelen, M. J. (2015). A 9-week aerobic and strength training program improves cognitive and motor function in patients with dementia: A randomized, controlled trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(11), 1106-1116.
- Bostrom, F., Jonsson, L., Minthon, L., & Londos, E. (2007). Patients with dementia with lewy bodies have more impaired quality of life than patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *21*(2), 150–154.
- Brodaty, H., & Burns, K. (2012). Nonpharmacological management of apathy in dementia: A systematic review. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(7), 549-564.
- Brodaty, H., Connors, M. H., Xu, J., Woodward, M., Ames, D., & PRIME Study Group (2015). The course of neuropsychiatric symptoms in dementia: A 3-year longitudinal study. *Journal of the American Medical Directors Association*, *16*(5), 380-387.

- Brommelhoff, J. A., Gatz, M., Johansson, B., McArdle, J. J., Fratiglioni, L., & Pedersen, N. L. (2009). Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychology and Aging, 24*(2), 373–384.
- Bronstein, J., Carvey, P., Chen, H., Cory-Slechta, D., DiMonte, D., Duda, J., ... Weisskopf, M. (2009). Meeting Report: consensus statement—Parkinson’s disease and the environment: Collaborative on Health and the Environment and Parkinson’s Action Network (CHE PAN) Conference 26–28 June 2007. *Environmental Health Perspectives, 117*(1), 117-121.
- Brown, R. G., & Pluck, G. (2000). Negative symptoms: the “pathology” of motivation and goal-directed behaviour. *Trends in Neurosciences, 23*(9), 412–417.
- Burgio, L. (1996). Interventions for the behavioral complications of Alzheimer’s disease: behavioral approaches. *International Psychogeriatrics, 8*, 45–52.
- Burn, D. J., Rowan, E. N., Allan, L. M., Molloy, S., O’Brien, J. T., & McKeith, I. G. (2006). Motor subtype and cognitive decline in Parkinson’s disease, Parkinson’s disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 77*(5), 585-589.
- Burns, A., Folstein, S., Brandt, J., & Folstein, M. (1990). Clinical assessment of irritability, aggression, and apathy in Huntington and Alzheimer disease. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 178*(1), 20–26.
- Burns, A., Jacoby, R., & Levy, R. (1990). Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. II: Disorders of perception. *The British Journal of Psychiatry, 157*(1), 76-81.
- Burns, J. M., Mayo, M. S., Anderson, H. S., Smith, H. J., & Donnelly, J. E. (2008). Cardiorespiratory fitness in early-stage Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders, 22*(1), 39-46.

- Γαλάνης, Π. (2009). Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 26(6), 826-841.
- Canadian Society for Exercise Physiology (2012). Canadian Physical Activity Guidelines Canadian Sedentary Behaviour Guidelines Your Plan to Get Active Every Day. Ανακτήθηκε 10 Ιουλίου, 2020, από <https://www.ymca.ca/CWP-/media/YMCANational/Documents/Our%20Impact%20page%20resources/CS-EP-Guidelines-Handbook.pdf>
- Cancela, J. M., Ayán, C., Varela, S., & Seijo, M., (2016). Effects of a long-term aerobic exercise intervention on institutionalized patients with dementia. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 19(4), 293–298.
- Casey, P., & Kelly, B. (2019). *Fish's clinical psychopathology: signs and symptoms in psychiatry*. Cambridge University Press.
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 100(2), 126-131.
- Γερασίου, Μ. (2017). Αναστρέψιμα αίτια άνοιας-Άνοια και έλλειψη Βιταμίνης B12. *Αχαϊκή Ιατρική*, 36(2), 103-107.
- Cedervall, Y., Kilander, L., & Aberg, A. C. (2012). Declining physical capacity but maintained aerobic activity in early Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimers Disease & Other Dementias*, 27(3), 180-187.
- Centre for Reviews and Dissemination, University of York, (2009). Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Ανακτήθηκε 23 Μαρτίου, 2021, από https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf
- Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in Neurology*, 3(73).

- Chaouloff, F. (1997). Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 29(1), 58-62.
- Chaudhary, S., Kang, M. K., & Sandhu, J. S. (2010). The effects of aerobic versus resistance training on cardiovascular fitness in obese sedentary females. *Asian Journal of Sports Medicine*, 1(4), 177-184.
- Chen, K-M., Kuo, C-C., Chang, Y-H., Huang, H-T., & Cheng, Y-Y., (2017). Resistance band exercises reduce depression and behavioral problems of wheelchair-bound older adults with dementia: A cluster-randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65, 356–363.
- Choi, S. H., Na, D. L., Kwon, H. M., Yoon, S. J., Jeong, J. H., & Ha, C. K. (2000). The Korean version of the neuropsychiatric inventory: a scoring tool for neuropsychiatric disturbance in dementia patients. *Journal of Korean Medical Science*, 15(6), 609-615.
- Christie, G. J., Hamilton, T., Manor, B. D., Farb, N. A., Farzan, F., Sixsmith, A., ... Moreno, S. (2017). Do lifestyle activities protect against cognitive decline in aging? A review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 381.
- Christine, C. W., & Aminoff, M. J. (2004). Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: Prognostic and therapeutic relevance. *The American Journal of Medicine*, 117(6), 412-419.
- Christofolletti, G., Oliani, M. M., Bucken-Gobbi, L. T., Gobbi, S., Beinotti, F., & Stella, F. (2011). Physical activity attenuates neuropsychiatric disturbances and caregiver burden in patients with dementia. *Clinics*, 66(4), 613-618.
- Γιαννούλη, Β. (2015). *Νευροψυχολογική εκτίμηση για τη διαπίστωση ύπαρξης δικαιοπρακτικής ικανότητας και λήψη αποφάσεων σε ασθενείς με άνοια* (Αδημοσίευτη Διδακτορική Διατριβή). Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη.

- Cipriani, G., Danti, S., Vedovello, M., Nuti, A., & Lucetti, C. (2014). Understanding delusion in dementia: A review. *Geriatrics & Gerontology International, 14*(1), 32-39.
- Clarke, D. E., Ko, J. Y., Lyketsos, C., Rebok, G. W., & Eaton, W. W. (2010). Apathy and cognitive and functional decline in community-dwelling older adults: Results from the Baltimore ECA longitudinal study. *International Psychogeriatrics, 22*(5), 819-829.
- Cloak, N., & Al Khalili, Y. (2019). Behavioral and psychological symptoms in dementia (BPSD). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551552/>
- Cohen-Mansfield, J. (1996). Conceptualization of agitation: Results based on the Cohen-Mansfield Agitation Inventory and the Agitation Behavior Mapping Instrument. *International Psychogeriatrics, 8*(Suppl 3), 309–315.
- Cohen-Mansfield, J., Golander, H., Ben-Israel, J., & Garfinkel, D. (2011). The meanings of delusions in dementia: A preliminary study. *Psychiatry Research, 189*(1), 97-104.
- Cohen-Mansfield, J., Marx, M. S., & Rosenthal, A. S. (1989). A description of agitation in a nursing home. *The Journals of Gerontology, 44*(3), M77–M84.
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychological Science, 14*, 125–130.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., ... Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 61*(11), 1166–1170.
- Colling, K. B. (1999). Passive behaviors in dementia. Clinical application of the need-driven dementia-compromised behavior model. *Journal of Gerontological Nursing, 25*(9), 27–32.

- Corbin, C. B., & Le Masurier, G. C. (2014). *Fitness for life*. Human Kinetics, Inc: Sixth Edition
- Cornelissen, V. A., & Fagard, R. H. (2005). Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*, 46(4), 667–675.
- Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25(6), 295-301.
- Craig, K. J., Hietanen, H., Markova, I. S., & Berrios, G. E. (2008). The Irritability Questionnaire: A new scale for the measurement of irritability. *Psychiatry Research*, 159(3), 367-375.
- Craig, D., Mirakhor, A., Hart, D. J., McIlroy, S. P., & Passmore, A. P. (2005). A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(6), 460–468.
- Crocco, E. A., & Loewenstein, D. A. (2005). Psychiatric aspects of mild cognitive impairment. *Current Psychiatry Reports*, 7(1), 32–36.
- Culo, S., Mulsant, B. H., Rosen, J., Mazumdar, S., Blakesley, R. E., Houck, P. R., & Pollock, B. G. (2010). Treating neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies: A randomized controlled-trial. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 24(4), 360-364.
- Cummings, J. L. (1992). Depression and Parkinson's disease: A review. *The American Journal of Psychiatry*, 149(4), 443–454.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308–2314.
- Cummings, J., Mintzer, J., Brodaty, H., Sano, M., Banerjee, S., Devanand, D. P., ... Peskind, E. (2015). Agitation in cognitive disorders: International

- Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. *International Psychogeriatrics*, 27(1), 7-17.
- Custodio, N., Montesinos, R., Lira, D., Herrera-Pérez, E., Bardales, Y., & Valeriano-Lorenzo, L. (2017). Mixed dementia: A review of the evidence. *Dementia & Neuropsychologia*, 11(4), 364–370.
- D’Amico, F., Rehill, A., Knapp, M., Lowery, D., Cerga-Pashoja, A., Griffin, M., ... Warner, J., (2016). Cost-effectiveness of exercise as a therapy for behavioural and psychological symptoms of dementia within the EVIDEM-E randomised controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 31(6):656–665.
- Dauvilliers, Y. (2007). Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Medicine*, 8, S27-S34.
- De Andrade, L. P., Gobbi, L. T., Coelho, F. G., Christofolletti, G., Riani Costa, J. L., & Stella, F. (2013). Benefits of multimodal exercise intervention for postural control and frontal cognitive functions in individuals with Alzheimer's disease: a controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(11), 1919-1926.
- DeFina, L. F., Willis, B. L., Radford, N. B., Gao, A., Leonard, D., Haskell, W. L., ... Berry, J. D. (2013). The association between midlife cardiorespiratory fitness levels and later-life dementia: A cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 158(3), 162-168.
- De Giorgi, R., & Series, H. (2016). Treatment of inappropriate sexual behavior in dementia. *Current Treatment Options in Neurology*, 18(9), 41.
- Del Ser, T., Hachinski, V., Merskey, H., & Munoz, D. G. (2001). Clinical and pathologic features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: Effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 15(1), 31-44.
- De Oliveira, A. M., Radanovic, M., de Mello, P. C. H., Buchain, P. C., Vizzotto, A. D. B., Celestino, D. L., ... Forlenza, O. V. (2015). Nonpharmacological

- interventions to reduce behavioral and psychological symptoms of dementia: A systematic review. *BioMed Research International*, 1-9.
- De Saa Guerra, Y., Montesdeoca, S. S., Manso, J. M. G., González, J. M. M., Valdivielso, M. N., Ruiz, D. R., ... Escudero, M. Q. (2017). Exercise and Alzheimer's: The body as a whole. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, 10(3), 120-124.
- De Souto Barreto, P., Demougeot, L., Pillard, F., Lapeyre-Mestre, M., & Rolland, Y. (2015). Exercise training for managing behavioral and psychological symptoms in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 24, 274-285.
- Dechamps, A., Diolez, P., Thiaudière, E., Tulon, A., Onifade, C., Vuong, T., ... Bourdel-Marchasson, I. (2010). Effects of exercise programs to prevent decline in health-related quality of life in highly deconditioned institutionalized elderly persons: A randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*, 170(2), 162-169.
- Deeks, J. J., Altman, D. G., & Bradburn, M. J. (2001). Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta analysis. In: M. Egger, G. Davey Smith & D. G. Altman (Eds), *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context* (pp. 285- 312). London: BMJ Books.
- Devineni, B., & Onyike, C. U. (2015). Young-onset dementia epidemiology applied to neuropsychiatry practice. *Psychiatric Clinics*, 38(2), 233-248.
- De Vugt, M. E., Stevens, F., Aalten, P., Lousberg, R., Jaspers, N., & Verhey, F. R. (2005). A prospective study of the effects of behavioral symptoms on the institutionalization of patients with dementia. *International Psychogeriatrics*, 17(4), 577-589.
- Diesfeldt, H. F., van Houte, L. R., & Moerkens, R. M. (1986). Duration of survival in senile dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73(4), 366-371.

- Doi, T., Verghese, J., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Hotta, R., Nakakubo, S., ... & Shimada, H. (2017). Effects of cognitive leisure activity on cognition in mild cognitive impairment: results of a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association, 18*(8), 686-691.
- Donaldson, C., Tarrier, N., & Burns, A. (1997). *The impact of the symptoms of dementia on caregivers. British Journal of Psychiatry, 170*(01), 62-68.
- Donley, D. A., Fournier, S. B., Reger, B. L., Devallance, E., Bonner, D. E., Olfert, I. M., ... Chantler, P. D. (2014). Aerobic exercise training reduces arterial stiffness in metabolic syndrome. *Journal of Applied Physiology, 116*(11), 1396-1404.
- Doody, R. S., Stevens, J. C., Beck, C., Dubinsky, R. M., Kaye, J. A., Gwyther, L., ... Cummings, J. L. (2001). Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology, 56*(9), 1154-1166.
- Dorenlot, P., Harboun, M., Bige, V., Henrard, J. C., & Ankri, J. (2005). Major depression as a risk factor for early institutionalization of dementia patients living in the community. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 20*(5), 471-478.
- Draper, B., Snowden, J., Meares, S., Turner, J., Gonski, P., McMinn, B., ... Luscombe, G. (2000). Case-controlled study of nursing home residents referred for treatment of vocally disruptive behavior. *International Psychogeriatrics, 12*(3), 333-344.
- Duara, R., Loewenstein, D. A., Greig, M. T., Potter, E., Barker, W., Raj, A., ... Potter, H. (2011). Pre-MCI and MCI: Neuropsychological, clinical, and imaging features and progression rates. *American Journal of Psychiatry, 119*(11), 951-960.
- Edwards, E. R., Spira, A. P., Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2009). Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: Differences by subtype and

- progression to dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(7), 716-722.
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2(4), 229-237.
- Engelborghs, S., Maertens, K., Mariën, P., Vloeberghs, E., Somers, N., Nagels, G., & De Deyn, P. P. (2006). Behavioural and neuropsychological correlates of frontal lobe features in dementia. *Psychological Medicine*, 36(8), 1173-1182.
- Erickson, K., Drevets, W., & Schulkin, J. (2003). Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(3), 233-246.
- Erickson, K. I., Hillman, C. H., & Kramer, A. F. (2015). Physical activity, brain, and cognition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 27-32.
- Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2009). Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *British Journal of Sports Medicine*, 43(1), 22-24.
- Esquirol, É. (1838). *Des maladies mentales. Considérées sous les rapports. Médical, hygiénique et médico-légal*. Chez J. - B. Baillièrre. Paris.
- Εταιρεία Alzheimer Αθηνών, (2020). Επιδημιολογική μελέτη για τη νόσο Αλτσχάιμερ. Ανακτήθηκε 27 Μαρτίου, 2020, από <https://alzheimerathens.gr/epidimiologiki-meleti-gia-ti-noso-altschaimer/>
- Εταιρεία Alzheimer Αθηνών, (2020). Μη φαρμακευτικές θεραπείες της άνοιας και της νόσου Αλτσχάιμερ. Ανακτήθηκε 28 Απριλίου, 2020, από <https://alzheimerathens.gr/mi-farmakeftikes-therapies-tis-anias-ke-tis-nosou-alzheimer/>
- Etnier, J. L., Caselli, R. J., Reiman, E. M., Alexander, G. E., Sibley, B. A., Tessier, D., & Mclemore, E. C. (2007). Cognitive performance in older women relative

- to ApoE-ε4 genotype and aerobic fitness. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(1), 199-207.
- Falck, R. S., Davis, J. C., & Liu-Ambrose, T. (2016). What is the association between sedentary behavior and cognitive function? A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 51(10), 800-811.
- Feldman, H., Scheltens, P., Scarpini, E., Hermann, N., Mesenbrink, P., Mancione, L., ... Ferris, S. (2004). Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology*, 62(7), 1199–1201.
- Finkel, S. I., & Burns, A. (1999). *BPSD Consensus Statement*. International Psychogeriatric Association.
- Fisher, G. G., Chacon, M., & Chaffee, D. S. (2019). *Theories of cognitive aging and work. Work across the lifespan*, 17–45.
- Fischer, C. E., Ismail, Z., & Schweizer, T. A. (2012). Impact of neuropsychiatric symptoms on caregiver burden in patients with Alzheimer’s disease. *Neurodegenerative Disease Management*, 2(3), 269–277.
- Fleiner, T., Dauth, H., Gersie, M., Zijlstra, W., & Haussermann, P. (2017). Structured physical exercise improves neuropsychiatric symptoms in acute dementia care: A hospital-based RCT. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9, 68.
- Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson’s patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(3), 550-560.
- Fondell, E., Townsend, M. K., Unger, L. D., Okereke, O. I., Grodstein, F., Ascherio, A., & Willett, W. C. (2018). Physical activity across adulthood and subjective cognitive function in older men. *European Journal of Epidemiology*, 33(1), 79-87.

- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet Neurology*, 3(6), 343-353.
- Frith, E., & Loprinzi, P. D. (2018). Physical activity is associated with higher cognitive function among adults at risk for Alzheimer's disease. *Complementary Therapies in Medicine*, 36, 46-49.
- Gallassi, R., Oppi, F., Poda, R., Scortichini, S., Stanzani Maserati, M., Marano, G., & Sambati, L. (2010). Are subjective cognitive complaints a risk factor for dementia? *Neurological Sciences*, 31(3), 327-336.
- Galvin, J. E., Duda, J. E., Kaufer, D. I., Lippa, C. F., Taylor, A., & Zarit, S. H. (2010). Lewy body dementia: caregiver burden and unmet needs. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 24(2), 177-181.
- Garuffi, M., Costa, J. L. R., Hernández, S. S. S., Vital, T. M., Stein, A. M., dos Santos, J. G., & Stella, F. (2013). Effects of resistance training on the performance of activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *Geriatrics Gerontology International*, 13(2), 322-328.
- Garza, A. A., Ha, T. G., Garcia, C., Chen, M. J., & Russo-Neustadt, A. A. (2004). Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 77, 209-220.
- Geda, Y. E., Knopman, D. S., Mrazek, D. A., Jicha, G. A., Smith, G. E., Negash, S., ... Rocca W. A. (2006). Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 63(3), 435-440.
- Geda, Y. E., Smith, G. E., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Tangalos E. G., Ivnik, R. J., ... Petersen, R. C. (2004). De novo genesis of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment (MCI). *International Psychogeriatrics*, 16(1), 51-60.

- Gibbons, L. E., Teri, L., & Logsdon, R. (2002). Anxiety symptoms as predictors of nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Geropsychology*, 8(4), 335–342.
- Glass, G. V. (1976). Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher*, 5(10), 3–8.
- Gons, R. A., Tuladhar, A. M., de Laat, K. F., van Norden, A. G., van Dijk, E. J., Norris, D. G., ... de Leeuw, F. E. (2013). Physical activity is related to the structural integrity of cerebral white matter. *Neurology*, 81(11), 971–976.
- Gorelick, P. B., & Nyenhuis, D. (2013). Understanding and treating vascular cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 19(2), 425-437.
- Gregory, C. A., Serra-Mestres, J., & Hodges, J. R. (1999). Early diagnosis of frontal variant of frontotemporal dementia: How sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, 12(2), 128-135.
- Guarnieri, B., Adorni, F., Musicco, M., Appollonio, I., Bonanni, E., Caffarra, P., ... Ferrara, S. (2012). Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: A multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(1), 50-58.
- Guercio, B. J., Donovan, N. J., Munro, C. E., Aghjayan, S. L., Wigman, S. E., Locascio, J. J., ... Marshall, G. A. (2015). The apathy evaluation scale: A comparison of subject, informant, and clinician report in cognitively normal elderly and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(2), 421-432.
- Gustafson, L. (1987). Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 6(3), 209-223.

- Guyatt, G., Oxman, A. D., Akl, E. A., Kunz, R., Vist, G., Brozek, J., ... & Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, *64*(4), 383-394.
- Guzmán, A., Freeston, M., Rochester, L., Hughes, J. C., & James, I. A. (2016). Psychomotor Dance Therapy Intervention (DANCIN) for people with dementia in care homes: A multiple-baseline single-case study. *International Psychogeriatrics*, *28*(10), 1695-1715.
- Halpern, R., Seare, J., Tong, J., Hartry, A., Olaoye, A., & Aigbogun, M. S. (2019). Using electronic health records to estimate the prevalence of agitation in Alzheimer disease/dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *34*, 420-431.
- Hamer, M., Terrera, G. M., & Demakakos, P. (2018). Physical activity and trajectories in cognitive function: English longitudinal study of ageing. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *72*(6), 477-483.
- Hamill, M., Smith, L., & Röhricht, F. (2011). ‘Dancing down memory lane’: Circle dancing as a psychotherapeutic intervention in dementia—a pilot study. *Dementia*, *11*(6), 709-724.
- Hamilton, J. M., Salmon, D. P., Corey-Bloom, J., Gamst, A., Paulsen, J. S., Jerkins, S., ... Peavy, G. (2003). Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington’s disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(1), 120–122.
- Han, J. W., Ahn, Y. D., Kim, W. S., Shin, C. M., Jeong, S. J., Song, Y. S., ... Kim, J. M. (2018). Psychiatric manifestation in patients with Parkinson's disease. *Journal of Korean Medical Science*, *33*, e300.
- Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Hamshere, M. L., ... Jones, N. (2009). Genome-wide association study identifies variants at CLU

- and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 41(10), 1088-1093.
- Hart, D. J., Craig, D., Compton, S. A., Critchlow, S., Kerrigan, B. M., Mollroy, S. P., & Passmore, A. P. (2003). A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(11), 1037–1042.
- Harvey, R. J. (1996). Delusions in dementia. *Age and Ageing*, 25, 405-408.
- Harwood, D. G., Barker, W. W., Ownby, R. L., & Duara, R. (2000). Relationship of behavioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(5), 393–400.
- Herrmann, N., Lanctot, K. L., Sambrook, R., Lesnicova, N., Hebert, R., McCracken, P., ... Nguyen, E. (2006). The contribution of neuropsychiatric symptoms to the cost of dementia care. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(10), 972-976.
- Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., ... & Sterne, J. A. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *British Medical Journal*, 343, d5928.
- Higgins, J. P. T., & Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Ανακτήθηκε 20 Απριλίου 2021, από <https://handbook-5-1.cochrane.org>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., Welch, V. A. (2021). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane. Ανακτήθηκε 22 Απριλίου 2021, από <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-06#section-6-5>

- Higgins, J. P., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, *21*(11), 1539-1558.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*, *327*(7414), 557–560.
- Hinton, L., Tomaszewski Farias, S., & Wegelin, J. (2008). Neuropsychiatric symptoms are associated with disability in cognitively impaired Latino elderly with and without dementia: Results from the Sacramento Area Latino study on aging. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(1), 102-108.
- Hirono, N., Mori, E., Ikejiri, Y., Imamura, T., Shimomura, T., Hashimoto, M., ... & Ikeda, M. (1997). Japanese version of the Neuropsychiatric Inventory - a scoring system for neuropsychiatric disturbance in dementia patients. *No to Shinkei*, *49*(3), 266-271.
- Hodges, J. R., & Miller, B. (2001). The neuropsychology of frontal variant frontotemporal dementia and semantic dementia. Introduction to the special topic papers: Part II. *Neurocase*, *7*(2), 113-121.
- Hoffmann, K., Sobol, N. A., Frederiksen, K. S., Beyer, N., Vogel, A., Vestergaard, K., ... Hasselbalch, S. G., (2016). Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with Alzheimer’s disease: A randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *50*, 443-453.
- Hogan, D. B., Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Dykeman, J., Pringsheim, T., ... Jetté, N. (2016). The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: A systematic review. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *43*(S1), S83-S95.
- Hokkanen, L., Rantala, L., Remes, A. M., Härkönen, B., Viramo, P., & Winblad, I. (2008). Dance and movement therapeutic methods in management of dementia: a randomized, controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *56*(4), 771-772.

- Hollingworth, P., Hamshere, M. L., Moskvina, V., Dowzell, K., Moore, P. J., Foy, C., ... Williams J. (2006). Four components describe behavioral symptoms in 1,120 individuals with late-onset Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(9), 1348-1354.
- Hornberger, M., Geng, J., & Hodges, J. R. (2011). Convergent grey and white matter evidence of orbitofrontal cortex changes related to disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2502-2512.
- Huedo-Medina, T. B., Sánchez-Meca, J., Marín-Martínez, F., & Botella, J. (2006). Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index? *Psychological Methods*, 11(2), 193-206.
- Hui, T. S., Wong, A., & Wijesinghe, R. (2016). A review on mortality risks associated with antipsychotic use in behavioral and psychologic symptoms of dementia (BPSD). *The Mental Health Clinician*, 6(5), 215-221.
- Hulme, C., Wright, J., Crocker, T., Oluboyede, Y., & House, A. (2010). Non-pharmacological approaches for dementia that informal carers might try or access: A systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25, 756–763.
- Hurwitz, T. A., & Calne, S. M. (2001). Depression, anxiety, and psychosis in Parkinson's disease. *British Columbia Medical Journal*, 43(4), 214-218.
- Hwang, T. J., Masterman, D. L., Ortiz, F., Fairbanks, L. A., & Cummings, J. L. (2004). Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 18(1), 17–21.
- Ιατρικό λεξικό. Iatronet. Ανακτήθηκε 30 Μαρτίου, 2020, από <https://www.iatronet.gr/iatriko-lexiko/nosos-alzheimer.html>
- Iliffe, S., Wilcock, J., Drennan, V., Goodman, C., Griffin, M., Knapp, M., ... Warner, J. (2015). Changing practice in dementia care in the community:

- Developing and testing evidence-based interventions, from timely diagnosis to end of life (EVIDEM). *Programme Grants for Applied Research*, 3(3).
- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-11, (2019). Ανακτήθηκε 9 Απριλίου, 2020 από <https://icd.who.int/en>
- Ishii, S., Weintraub, N., & Mervis, J. R. (2009). Apathy: A common psychiatric syndrome in the elderly. *Journal of the American Medical Directors Association* 10(6), 381-393.
- Ismail, Z., Aguera-Ortiz, L., Brodaty, H., Cieslak, A., Cummings, J., Fischer, C. E., ... Lyketsos, C. G. (2017). The mild behavior impairment checklist (MBI-C): A rating scale for neuropsychiatric symptoms in pre-dementia population. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(3), 929-938.
- Ismail, Z., Gatchel, J., Bateman, D. R., Barcelos-Ferreira, R., Cantillon, M., Jaeger, J., ... Mortby, M. E. (2018). Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: Exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria. *International Psychogeriatrics*, 30(2), 185-196.
- Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., ... Lyketsos, C. G. (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers & Dementia*, 12(2), 195– 202.
- James, I. (1999). Using a cognitive rationale to conceptualize anxiety in people with dementia. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 27(4), 345-351.
- Johnson, C., Knight, C., & Alderman, N. (2006). Challenges associated with the definition and assessment of inappropriate sexual behaviour amongst individuals with an acquired neurological impairment. *Brain Injury*, 20(7), 687-693.
- Jorm, A. F. (2001). History of depression as a risk factor for dementia: An updated review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(6), 776-781.

- Jorm, A. F. (2000). Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology, 46*(4), 219-227.
- Jones, B. F., Barnes, J., Uylings, H. B., Fox, N. C., Frost, C., Witter, M. P., & Scheltens, P. (2006). Differential regional atrophy of the cingulate gyrus in Alzheimer disease: A volumetric MRI study. *Cerebral Cortex, 16*(12), 1701-1708.
- Ju, Y. E. S., Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2014). Sleep and Alzheimer disease pathology—A bidirectional relationship. *Nature Reviews Neurology, 10*(2), 115-119.
- Ju, Y. E. S., McLeland, J. S., Toedebusch, C. D., Xiong, C., Fagan, A. M., Duntley, S. P., ... Holtzman, D. M. (2013). Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurology, 70*(5), 587-593.
- Jüni, P., Altman, D. G., & Egger, M. (2001). Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *British Medical Journal, 323*, 42-46.
- Kai, K., Hashimoto, M., Amano, K., Tanaka, H., Fukuhara, R., & Ikeda, M. (2015). Relationship between eating disturbance and dementia severity in patients with Alzheimer's disease. *PLoS One, 10*(8).
- Kales, H. C., Gitlin, L. N., & Lyketsos, C. G. (2014). Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: Recommendations from a multidisciplinary expert panel. *Journal of the American Geriatrics Society, 62*(4), 762-769.
- Kar, N. (2009). Behavioral and psychological symptoms of dementia and their management. *Indian Journal of Psychiatry, 51*, (Suppl1), S77-S86.
- Καρασσά, Φ. Β. (2006). Αρχές και μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας. *Ελληνική Πνευματολογία, 17*(4), 289-297.

- Karssemeijer, E. G. A., Aaronson, J. A., Bossers, W. J., Smits, T., Olde Rikkert, M. G. M., & Kessels, R. P. C. (2017). Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, *40*, 75–83.
- Karttunen, K., Karppi, P., Hiltunen, A., Vanhanen, M., Välimäki, T., Martikainen, J., ... Pirtilla, T. (2011). Neuropsychiatric symptoms and quality of life in patients with very mild and mild Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *26*(5), 473–482.
- Kat, M. G., De Jonghe, J. F., Aalten, P., Kalisvaart, C., Dröes, R. M., & Verhey, F. R. (2002). Neuropsychiatric symptoms of dementia: psychometric aspects of the Dutch version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, *33*(4), 150-155.
- Kemoun, G., Thibaud, M., Roumagne, N., Carette, P., Albinet, C., Toussaint, L., ... & Dugué, B. (2010). Effects of a physical training programme on cognitive function and walking efficiency in elderly persons with dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *29*(2), 109-114.
- Kertesz, A., Nadkarni, N., Davinson, W., & Thomas, A. W. (2000). The frontal behavioral inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *6*(4), 460-468.
- Keszycki, R. M., Fisher, D. W., & Dong, H. (2019). The hyperactivity-impulsivity-irritability-disinhibition-aggression-agitation domain in Alzheimer's disease: Current management and future directions. *Frontiers in Pharmacology*, *10*, 1109.
- Kirk-Sanchez, N. J., & McGough, E. L. (2014). Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clinical Interventions in Aging*, *9*, 51-62.

- Kishimoto, H., Ohara, T., Hata, J., Ninomiya, T., Yoshida, D., Mukai, N., ... Kanba, S. (2016). The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *European Journal of Epidemiology*, *31*(3), 267-274.
- Koenig, A. M., Arnold, S. E., & Streim, J. E. (2016). Agitation and irritability in Alzheimer's disease: Evidenced-based treatments and the black-box warning. *Current Psychiatry Reports*, *18*(1), 3.
- Κουλουτμπάνη, Κ., Καρτερολιώτης, Κ., & Πολίτης, Α. (2019). Η επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στην άνοια. *Ψυχιατρική*, *30*(2), 142-155.
- Ku, P. W., Liu, Y. T., Lo, M. K., Chen, L. J., & Stubbs, B. (2017). Higher levels of objectively measured sedentary behavior is associated with worse cognitive ability: Two-year follow-up study in community-dwelling older adults. *Experimental Gerontology*, *99*, 110-114.
- Kurz, A. F., & Lautenschlager, N. T. (2010). The concept of dementia: Retain, reframe, rename or replace? *International Psychogeriatrics*, *22*(1), 37-42.
- Kwak, Y. T., Yang, Y., & Koo, M. S. (2017). Anxiety in Dementia. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, *16*(2), 33-39.
- Lai, C. K. (2014). The merits and problems of Neuropsychiatric Inventory as an assessment tool in people with dementia and other neurological disorders. *Clinical Interventions in Aging*, *9*, 1051-1061.
- Lamb, S. E., Sheehan, B., Atherton, N., Nichols, V., Collins, H., Mistry, D., ... Lall, R., (2018). Dementia and physical activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, *361*: k1675.
- Lanctot, K. L., Aquera-Ortiz, L., Brodaty, H., Francis, P. T., Geda, Y. E., Ismail, Z., ... Abraham, E. H. (2016). Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimer's & Dementia*, 1-17.

- Lanctot, K. L., Moosa, S., Herrmann, N., Leibovitch, F. S., Rothenburg, L., Cotter, A., & Black, S.E. (2007). A SPECT study of apathy in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(1), 65-72.
- Landes, A. M., Sperry, S. D., Strauss, M. E. (2005). Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(3), 342–349.
- Landes, A. M., Sperry, S. D., Strauss, M. E., & Geldmacher, D. S. (2001). Apathy in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(12), 1700–1707.
- Lange-Asschenfeldt, C., & Kojda, G. (2008). Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: From vessels to neurons. *Experimental Gerontology*, 43(6), 499-504.
- Langoni, C. D. S., Resende, T. D. L., Barcellos, A. B., Cecchele, B., da Rosa, J. N., Knob, M. S., ... & Schwanke, C. H. A., (2019). The effect of group exercises on balance, mobility, and depressive symptoms in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 33(3), 439-449.
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., ... Dartigues, J. F. (2002). Incidence and outcome to mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59(10), 1594–1599.
- Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P., & Kukull, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, 144(2), 73-81.
- Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., ... Almeida, O. P. (2008). Effect of physical activity on cognitive

- function in older adults at risk for Alzheimer disease: A randomized trial. *Journal of American Medical Association*, 300(9), 1027–1037.
- Lee, H. J., & Kim, K. D. (2018). Effect of physical activity on cognition and daily living activities of the elderly with mild dementia. *Journal of Physical Therapy Science*, 30(3), 428-433.
- Lemke, M. R. (2007). Dopaminagonisten als antidepressiva. *Der Nervenarzt*, 78(1), 31-38.
- Leng, M., Liang, B., Zhou, H., Zhang, P., Hu, M., Li, G., ... Chen, L. (2018). Effects of physical exercise on depressive symptoms in patients with cognitive impairment. A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 206, 809–823.
- Leroi, I., Voulgari, A., Breitner, J. C., & Lyketsos, C. G. (2003). The epidemiology of psychosis in dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(1), 83-91.
- Leverenz, J. B., & Raskind, M. A. (1998). Early amyloid deposition in the medial temporal lobe of young Down syndrome patients: A regional quantitative analysis. *Experimental Neurology*, 150(2), 296-304.
- Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., ... Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(3), 314–319.
- Levy, M. L., Miller, B. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., & Craig, A. (1996). Alzheimer disease and frontotemporal dementias: Behavioral distinctions. *Archives of Neurology*, 53(7), 687-690.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), e1-e34.

- Liu, W., Miller, B. L., Kramer, J. H., Rankin, K., Wyss-Coray, C., Gearhart R, ... Rosen, H. J. (2004). Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*, 62(5), 742–8.
- Llorens-Martin, M., Torres-Aleman, I., & Trejo, J. L. (2009). Mechanisms mediating brain plasticity: IGF1 and adult hippocampal neurogenesis. *The Neuroscientist*, 15(2), 134-148.
- Logsdon, R. G., Gibbons, L. E, McCurry, S. M., & Teri. L. (1999). Quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports. *Journal of Mental Health and Aging*, 5(1), 21–32.
- Lowery, D., Cerga-Pashoja, A., Iliffe, S., Thuné-Boyle, I., Griffin, M., Lee, J., ... Warner, J. (2014). The effect of exercise on behavioural and psychological symptoms of dementia: The EVIDEM-E randomised controlled clinical trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29, 819–827.
- Lyketsos, C. G. (2004). Neuropsychiatric symptoms of dementia: Nature and treatment. Plenary Lecture. In *9th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders*. Philadelphia Convention Center, Philadelphia, Pennsylvania.
- Lyketsos, C. G., Carrillo, M. C., Ryan, J. M., Khachaturian, A. S., Trzepacz, P., Amatniek, J., ... Miller, D. S. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(5), 532–9.
- Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick A. L., Breitner, J., & DeKosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the cardiovascular health study. *JAMA*, 288(12), 1475–1483.
- Lyketsos, C. G., & Olin, J. (2002). Depression in Alzheimer's disease: Overview and treatment. *Biological Psychiatry*, 52(3), 243-252.
- Lyketsos, C. G., Rabins, P. V., Lipsey, J. R., & Slavney, P. R. (2013). *Ψυχιατρική των νευρολογικών παθήσεων. Πρακτικές προσεγγίσεις για τη φροντίδα του*

ασθενούς. Μετάφραση – Επιμέλεια Πολίτης ΑΜ. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ. Αθήνα.

Lyketsos, C. G., Steinberg, M., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Steffens, D. C., & Breitner, J. C. (2000). Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the Cache County Study on memory in aging. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 708-714.

Λύκουρας, Λ., & Γουρνέλλης, Ρ. (2011). Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα της άνοιας και η αντιμετώπισή τους. *Ψυχιατρική*, 22(1), 24-33.

Λύκουρας, Ε., Πολίτης, Α., Γουρνέλλης, Ρ., Μαΐλλης, Α. (2011). *Στοιχεία ψυχογηριατρικής*. Αθήνα, ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις.

Ma, Q. (2008). Beneficial effects of moderate voluntary physical exercise and its biological mechanisms on brain health. *Neuroscience Bulletin*, 24(4), 265-270.

Mah, L., Binns, M. A., & Steffens, D. C. (2015). Anxiety symptoms in amnesic mild cognitive impairment are associated with medial temporal atrophy and predict conversion to Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(5), 466-476.

Marin, R. S. (1991). Apathy a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3(3), 243-354.

Marin, R. S. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *American Journal of Psychiatry*; 147(1), 22–30.

Marshall, G. A., Monserratt, L., Harwood, D., Mandelkern M., Cummings J. L., & Sultzer D. L. (2007). Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 64(7), 1015-1020.

Martin, G. N. (2006). *Human neuropsychology*. Pearson education. Essex.

Masters, M. C., Morris, J. C., & Roe, C. M. (2015). “Noncognitive” symptoms of early Alzheimer disease: A longitudinal analysis. *Neurology*, 84(6), 617-622.

- Matthews, B. R. (2010). Alzheimer disease update. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 16(2), 15-30.
- Matura, S., Carvalho, A. F., Alves, G. S. & Pantel, J. (2016). Physical exercise for the treatment of neuropsychiatric disturbances in Alzheimer's dementia: possible mechanisms, current evidence and future directions. *Current Alzheimer Research*, 13(10), 1112-1123.
- Mazoretas Muñoz, V., Abellan van Kan, G., Cantet, C., Cortes, F., Ousset, P. J., Rolland, Y., & Vellas, B. (2010). Gait and balance impairments in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 24(1), 79-84.
- McCarron, M., McCallion, P., Reilly, E., & Mulryan, N. (2014). A prospective 14-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 58(1), 61-70.
- McCurry, S. M., Pike, K. C., Vitiello, M. V., Logsdon, R. G., Larson, E. B., & Teri, L. (2011). Increasing walking and bright light exposure to improve sleep in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: Results of a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(8), 1393-1402.
- McEwen, S. C., Siddarth, P., Abedelsater, B., Kim, Y., Mui, W., Wu, P., ... Merrill, D. A. (2018). Simultaneous aerobic exercise and memory training program in older adults with subjective memory impairments. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(2), 795-806.
- McKeith, I., & Cummings, J. (2005). Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *The Lancet Neurology*, 4(11), 735-742.
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., ... Yamada, M. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65(12), 1863-1872.
- McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., ... Perry R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic

- diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47(5), 1113-1124.
- McKeith I.G, Mintzer J, Aarsland D., Burn, D., Chiu, H., Cohen-Mansfield, J., ... Playfer, J. (2004). Dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology*, 3(1), 19-28.
- Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T., & Gornbein, J. (1996). *The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. Neurology*, 46(1), 130–135.
- Mellion, M. B. (1985). Exercise therapy for anxiety and depression. *Postgraduate Medicine*, 77(3), 59-66.
- Mendez, M. F., Lauterbach, E. C., & Sampson, S. M. (2008). An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: A report of the ANPA Committee on Research. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20(2), 130-149.
- Mendez, M. F., Shapira, J. S., McMurtray, A., & Licht, E. (2007). Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(1), 84-87.
- Menendez-Gonzalez, M., Calatayud, M. T., & Blazquez-Menes, B. (2005). Exacerbation of Lewy bodies dementia due to memantine. *Journal of Alzheimer's Disease*, 8(3), 289-291.
- Μεντενόπουλος Γ. (2002) *Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer*. Στο: Μεντενόπουλος Γ, Μπούρας Κ (Επιμ.) *Η νόσος του Alzheimer*. University Studio Press, Θεσσαλονίκη.
- Miller, B. L., Darby, A., Benson, D. F., Cummings, J. L., & Miller, M. H. (1997). Aggressive, socially disruptive, and antisocial behaviour associated with fronto-temporal dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 170(2), 150-155.

- Miller, R. J., Snowdon, J., & Vaughan, R. (1995). The use of the Cohen-Mansfield agitation inventory in the assessment of behavioral disorders in nursing homes. *Journal of American Geriatrics Society*, 43(5), 546–549.
- Modrego, P. J., & Ferrández, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: A prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 61(8), 1290–1293.
- Möller, H. J., & Graeber, M. B. (1998). The case described by Alois Alzheimer in 1911. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248(3), 111-122.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), 1006–1012.
- Molho, E. S., & Factor, S. A. (2000). Secondary causes of parkinsonism. In: C. H. Adler & J. E. Ahlskog (Eds), *Parkinson's Disease and Movement Disorders* (pp. 211-228). Humana Press, Totowa, NJ.
- Mondelli, V., Cattaneo, A., Murri, M. B., Di Forti, M., Handley, R., Hepgul, N., ... Pariante, C. M. (2011). Stress and inflammation reduce BDNF expression in first-episode psychosis: A pathway to smaller hippocampal volume. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(12), 1677-1684.
- Moon, Y., Moon, W. J., Kim, H., & Han, S. H. (2014). Regional atrophy of the insular cortex is associated with neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease patients. *European Neurology*, 71(5-6), 223-229.
- Morby, M. E., Maercker, A., & Forstmeier, S. (2012). Apathy: a separate syndrome from depression in dementia? A critical review. *Aging Clinical and Experimental Resesearch*, 24(4), 305-316.
- Moretti, D. V., Frisoni, G. B., Fracassi, C., Pievani, M., Geroldi, C., Binetti, G., ... Zanetti, O. (2011). MCI patients' EEGs show group differences between those

- who progress and those who do not progress to AD. *Neurobiology of Aging*, 32(4), 563–571.
- Morris, C. H., Hope, R. A., & Fairburn, C. G. (1989). Eating habits in dementia: a descriptive study. *The British Journal of Psychiatry*, 154(6), 801-806.
- Morris, J. K., Vidoni, E. D., Johnson, D. K., Van Sciver, A., Mahnken, J. D., Honea, R. A., ... Burns, J. M. (2017). Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PloS one*, 12(2), e0170547.
- Mougiyas, A., Politis, A., Lyketsos, C. G., & Mavreas, V. G. (2011). Quality of life in dementia patients in Athens, Greece: Predictive factors and the role of caregiver-related factors. *International Psychogeriatrics*, 23(3), 395–403.
- Mougiyas, A. A., Politis, A., Mougiyas, M. A., Beratis, I. N., Skapinakis, P., Armata, C., & Mavreas, V. G. (2017). Assessing depression in Greek dementia patients: Which scale to use? *Psychiatriki*, 28(3), 203-210.
- Müller-Spahn, F. (2003). Behavioral disturbances in dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 5(1), 49-59.
- Nagata, T., Shinagawa, S., Ochiai, Y., Kada, H., Kasahara, H., Nukariya, K., & Nakayama, K. (2010). Relationship of frontal lobe dysfunction and aberrant motor behaviors in patients with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 22(3), 463-469.
- Neary, D., Snowden, J., & Mann, D. (2005). Frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology*, 4(11), 771-780.
- Nelson, M. E., Rejeski, W. J., Blair, S. N., Duncan, P. W., Judge, J. O., King, A. C., ... Castaneda-Sceppa, C. (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart association. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(8), 1435-1445.

- Νέστωρ, Ψυχογηριατρική Εταιρεία, (2013). Άνοια. Ανακτήθηκε 28 Μαρτίου, 2020, από <https://www.nstr.gr/category/%CE%B5%CE%BD%CE%B7%CE%BC%CE%B5%CF%81%CF%89%CE%B8%CE%B5%CE%B9%CF%84%CE%B5/%CE%AC%CE%BD%CE%BF%CE%B9%CE%B1/>
- O'Brien, J. T. (2006). Vascular cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry, 14*(9), 724-733.
- O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., ... DeKosky, S. T. (2003). Vascular cognitive impairment. *The Lancet Neurology, 2*(2), 89-98.
- O'Donnell, B. F., Drachman, D. A., Barnes, H. J., Peterson, K. E., Swearer, J. M., & Lew, R. A. (1992). Incontinence and troublesome behaviors predict institutionalization in dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 5*(1), 45-52.
- Öhman, H., Savikko, N. R. N., Strandberg, T. E., Kautiainen, H., Raivio, M. M., Laakkonen, M. L., ... Pitkälä, K. H., (2017). Effects of frequent and long-term exercise on neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease – Secondary analyses of a randomized controlled trial (FINALEX). *European Geriatric Medicine, 8*, 153-157.
- Okonkwo, O. C., Schultz, S. A., Oh, J. M., Larson, J., Edwards, D., Cook, D., ... Bendlin, B. B. (2014). Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD. *Neurology, 83*(19), 1753-1760.
- Olin, J. T., Schneider, L. S., Katz, I. R., Meyers, B. S., Alexopoulos, G. S., & Breitner, J. C., ... Lebowitz, B. D. (2003). Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer's disease: Description and review. *Expert Review of Neurotherapeutics, 3*(1), 99-106.
- Onyike, C. U., Sheppard, J. M., Tschanz, J. T., Norton, M. C. Green, R. C., Steinberg, M., ... Lyketsos, C. G. (2007). Epidemiology of apathy in older

- adults: The Cache Country Study. *American Journal Geriatric Psychiatry*, 15, 365-375.
- Ooms, S., & Ju, Y. E. (2016). Treatment of sleep disorders in dementia. *Current Treatment Options in Neurology*, 18(9), 40.
- Overshott, R., Byrne, J., & Burns, A. (2004). Nonpharmacological and pharmacological interventions for symptoms in Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 4(5), 809–821.
- Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., & Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, 63(5), 530–538.
- Pai, M., McCulloch, M., Gorman, J. D., Pai, N., Enanoria, W., Kennedy, G., ... Colford Jr, J. M. (2004). Systematic reviews and meta-analyses: An illustrated, step-by-step guide. *The National Medical Journal of India*, 17(2), 86-95.
- Palo-Bengtsson, L., & Ekman, S. L. (2002). Emotional response to social dancing and walks in persons with dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 17(3), 149-153.
- Παπαδάτου-Παστού, Μ. (2010). Μετα-ανάλυση: Ιστορική διαδρομή, μεθοδολογία και αξιολόγηση. *Πρακτικά του 2^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Επιστημών Εκπαίδευσης* (σελ. 118-125). Αθήνα: Κισσός.
- Παπαδημητρίου, Γ. Ν., Λιάππας, Ι. Α., & Λύκουρας, Ε. (2013). *Σύγχρονη ψυχιατρική*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ. Αθήνα.
- Πατεράλου, Ε., & Μπροκαλάκη, Η. (2010). Μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης. *Νοσηλευτική*, 49(2), 122-130.
- Pearson, K. (1904). Report on certain enteric fever inoculation statistics. *British Medical Journal*, 2(2288), 1243–1246.
- Pedroso, R. V., de Melo Coelho, F. G., Santos-Galduróz, R. F., Costa, J. L. R., Gobbi, S., & Stella, F. (2012). Balance, executive functions and falls in elderly

- with Alzheimer's disease (AD): a longitudinal study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(2), 348-351.
- Pérez Romero, A., & González Garrido, S. (2018). The importance of behavioural and psychological symptoms in Alzheimer disease. *Neurología (English Edition)*, 33(6), 378–384.
- Peters, M. E., Rosenberg, P. B., Steinberg, M., Norton, M. C., Welsh-Bohmer, K. A., Hayden, K. M., ... Lyketsos C. G. (2013). Neuropsychiatric symptoms as risk factors for progression from CIND to dementia: The Cache County Study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1116–1124.
- Peters, M. E., Schwartz, S., Han, D., Rabins, P. V., Steinberg, M., Tschanz, J., & Lyketsos C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe alzheimer's dementia and death: The Cache Country dementia progression study. *American Journal of Psychiatry*, 172(5), 460–465.
- Petersen, R.C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3): 214-228.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985–1992.
- Petersen, R.C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., ... Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126-135.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., ... Rocca, W. A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 75(10), 889-897.

- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *56*(9), 1133-1142.
- Petrovic, M., Hurt, C., Collins, D., Burns, A., Camus, V., Liperoti, R., ... Byrne, E. J. (2007). Clustering of behavioural and psychological symptoms in dementia (BPSD): A European Alzheimer's disease consortium (EADC) study. *Acta Clinica Belgica*, *62*(6), 426-432.
- Pfeiffer, R. F. (1998). Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience*, *5*(2):136–146.
- Phillips, C., Baktir, M. A., Das, D., Lin, B., & Salehi, A. (2015). The link between physical activity and cognitive dysfunction in Alzheimer disease. *Physical Therapy*, *95*(7), 1046–1060.
- Pink, A., Stokin, G. B., Bartley, M. M., Roberts, R. O., Sochor, O., Machulda, M. M., ... Geda, Y. E. (2015). Neuropsychiatric symptoms, APOE epsilon4, and the risk of incident dementia: A population-based study. *Neurology*, *84*(9), 935–943.
- Pitkälä, K. H., Pöysti, M. M., Laakkonen, M. L., Tilvis, R. S., Savikko, N., Kautiainen, H., & Strandberg, T. E. (2013). Effects of the Finnish Alzheimer disease exercise trial (FINALEX): A randomized controlled trial. *JAMA Internal Medicine*, *173*(10), 894-901.
- Plag, J., Gaudlitz, K., Schumacher, S., Dimeo, F., Bobbert, T., Kirschbaum, C., & Ströhle, A. (2014). Effect of combined cognitive-behavioural therapy and endurance training on cortisol and salivary alpha-amylase in panic disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *58*, 12-19.

- Poewe, W., & Seppi, K. (2001). Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 248(3), 12-21.
- Πολίτης, Α., Μούγιας, Α., & Κατριτζόγλου, Ε., (2015). Κατευθυντήριες οδηγίες Ελλήνων εμπειρογνομόνων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ανοιών Ανακτήθηκε 4 Αυγούστου, 2020, από <https://psychodiavasi.files.wordpress.com/2015/04/anies-23-4.pdf>
- Politis, A. M., Mayer, L. S., Passa, M., Maillis, A., & Lyketsos, C. G. (2004). Validity and reliability of the newly translated Hellenic Neuropsychiatric Inventory (H-NPI) applied to Greek outpatients with Alzheimer's disease: a study of disturbing behaviors among referrals to a memory clinic. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(3), 203-208.
- Porsteinsson, A. P., Drye, L. T., Pollock, B. G., Devanand, D. P., Frangakis, C., Ismail, Z., ... & Lyketsos C. G. (2014). Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: The CitAD randomized clinical trial. *JAMA*, 311(7), 682-691.
- Prado-Jean, A., Couratier, P., Druet-Cabanac, M., Nubukpo, P., Bernard-Bourzeix, L., Thomas, P., ... Clement, J. P. (2010). Specific psychological and behavioral symptoms of depression in patients with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(10), 1065–1072.
- Rabinowitz, J., Davidson, M., De Deyn, P.P., Katz, I., Brodaty, H., & Cohen-Mansfield, J. (2005). Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(11), 991–998.
- Rabins, P. V., Lyketsos, C. G., & Steele, C. (1999). *Practical dementia Care*. Oxford University Press. New York.

- Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H., & Boldogh I. (2010). Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(3), 777–783.
- Ramakers, I. H. G. B., Verhey, F. R. J., Scheltens, P., Hampel, H., Soininen, H., Aalten, P., ... & Trojanowski, J. Q. (2013). Anxiety is related to Alzheimer cerebrospinal fluid markers in subjects with mild cognitive impairment. *Psychological Medicine*, 43(5), 911-920.
- Rao, V., & Lyketsos, C. G. (1998). Delusions in Alzheimer's disease: a review. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(4), 373-382.
- Ready, R. E., Ott, B. R., Grace, J., & Cahn-Weiner, D. A. (2003). Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(2), 222–228.
- Reichman, W. E., Coyne, A. C., Amirneni, S., Molino, Jr. B., & Egan, S. (1996). Negative symptoms in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 153(3), 424–426.
- Reisberg, B., Auer, S., & Monteiro I, M. (1997). Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *International Psychogeriatrics*, 8, 301–308.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139.
- Reisberg, B., & Saeed, M. U. (2004). Alzheimer's disease. In J. Sadavoy, L.F. Jarvik, G.T. Grossberg & B. S. Meyers (Eds), *Comprehensive Textbook of Geriatric Psychiatry, 3rd Edition* (pp. 449-509). New York: WW Norton.
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre. The Cochrane Collaboration, 2014.

- Reynolds, C. F., Kupfer, D. J., Taska, L. S., Hoch, C. C., Sewitch, D. E., Restifo, K., ... Nelson, J. (1985). Sleep apnea in Alzheimer's dementia: Correlation with mental deterioration. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 46(7), 257-261.
- Ries, J. D., Hutson, J., Maralit, L. A., & Brown, M. B. (2015). Group balance training specifically designed for individuals with Alzheimer disease: Impact on Berg Balance Scale, Timed Up and Go, Gait Speed, and Mini-Mental Status Examination. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 38(4), 183-93.
- Robert, P. H., Berr, C., Volteau, M., Bertogliati, C., Benoit, M., Sarazin, M., ... Dubois, B. (2006). Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: A one-year follow-up study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108(8), 733–736.
- Robert, P. H., Darcourt, G., Koulibaly, M. P., Clairet, S., Benoit, M., Garcia, R., ... Darcourt, J. (2006). Lack of initiative and interest in Alzheimer's disease: a single photon emission computed tomography study. *European Journal of Neurology*, 13(7), 729–735.
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., ... Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry*, 24(2), 98-104.
- Robert, P.H., Verhey, F.R., Byrne, E.J., Hurt, C., De Deyn, P. P., Nobili, F., ... Vellas, B. (2005). Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: Clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *European Psychiatry*, 20(7), 490–6.
- Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and epidemiology of MCI. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 753-772.
- Rodney, V. (2000). Nurse stress associated with aggression in people with dementia: its relationship to hardiness, cognitive appraisal and coping. *Journal of Advanced Nursing*, 31(1), 172-180.

- Rolland, Y., Pillard, F., Klapouszczak, A., Reynish, E., Thomas, D., Andrieu, S., ... Vellas, B., (2007). Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: A 1-year randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(2), 158–165.
- Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Appleby, B. S., Oh, E. S., Geda, Y. E., & Lyketsos, C. G. (2013). The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(7), 685–695.
- Rovio, S., Kareholt, I., Helkala, E. L., Vitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J., ... Kivipelto, M. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 4(11), 705-11.
- Sachdev, P., Kalaria, R., O'Brien, J., Skoog, I., Alladi, S., Black, S. E., ... Scheltens, P. (2014). Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: A VASCOG statement. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 28(3), 206-218.
- Sackett, D. L., Strauss, S. E., Richardson. W. S., Rosenberg, W., & Haynes, R. B. (2000). *Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM*. London: Churchill-Livingstone, 2000.
- Saddichha, S., & Pandey, V. (2008). Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia: a critical review of pharmacological and nonpharmacological strategies. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 23(2), 150-161.
- Scarmeas, N., Brandt, J., Albert, M., Hadjigeorgiou, G., Papadimitriou, A., Dubois, B., ... & Bell, K. (2005). Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 62(10), 1601-1608.
- Scarmeas, N., Brandt, J., Blacker, D., Albert, M., Hadjigeorgiou, G., Dubois, B., ... & Stern, Y. (2007). Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 64(12), 1755-1761.

- Scarmeas, N., Luchsinger, J. A., Schupf, N., Brickman, A. M., Cosentino, S., Tang, M. X. & Stern, Y. (2009). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association*, 302(6), 627–637.
- Schneider, L. S., Dagerman, K. S., & Insel, P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of the American Medical Association*, 294(15), 1934-1943.
- Scholzel-Dorenbos, C. J. (2006). Mild Behavioral Impairment: a prodromal stage of frontotemporal lobar degeneration. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(1), 180–181.
- Schulz, K. F., Altman, D. G. & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 1(2), 100–107.
- Schünemann, H., Brožek, J., Guyatt, G., & Oxman, A. (2013). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations using the GRADE approach. [Updated October 2013]. The GRADE Working Group. Ανακτήθηκε 10 Απριλίου 2021, από <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
- Seignourel, P. J., Kunik, M. E., Snow, L., Wilson, N., & Stanley, M. (2008). Anxiety in dementia: A critical review. *Clinical Psychology Review*, 28(7), 1071-1082.
- Seligman, S. C., Kamath, V., Giovannetti, T., Arnold, S. E., & Moberg, P. J. (2013). Olfaction and apathy in Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment, and healthy older adults. *Aging & Mental Health*, 17(5), 564-570.
- Siu, M., & Lee, D. T. F. (2018). Effects of tai chi on cognition and instrumental activities of daily living in community dwelling older people with mild cognitive impairment. *BMC Geriatrics*, 18(1), 37.

- Smith, P., Blumenthal, J., Hoffman, B., Cooper, H., Strauman, T., Welsh-Bohmer, K., Browndyke, J. N., & Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*, *72*, 239–252.
- Snaith, R. P., & Taylor, C. M. (1985). Irritability: Definition, assessment and associated factors. *The British Journal of Psychiatry*, *147*(2), 127-136.
- Sobol, N. A., Dall, C. H., Høgh, P., Hoffmann, K., Frederiksen, K. S., Vogel, A., ... Beyer, N., (2018). Change in fitness and the relation to change in cognition and neuropsychiatric symptoms after aerobic exercise in patients with mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *65*, 137–145.
- Sobol, N. A., Hoffmann, K., Frederiksen, K. S., Vogel, A., Vestergaard, K., Brændgaard, H., ... & Laugesen, L. (2016). Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *12*(12), 1207-1215.
- Somme, J., Fernández-Martínez, M., Molano, A., & Jose Zarranz, J. (2013). Neuropsychiatric symptoms in amnesic mild cognitive impairment: Increased risk and faster progression to dementia. *Current Alzheimer Research*, *10*(1), 86-94.
- Soni, M., Orrell, M., Bandelow, S., Steptoe, A., Rafnsson, S., d'Orsi, E., ... & Hogervorst, E. (2019). Physical activity pre-and post-dementia: English longitudinal study of ageing. *Aging & Mental Health*, *23*(1), 15-21.
- Sorbi, S., Hort, J., Erkinjuntti, T., Fladby, T., Gainotti, G., Gurvit, H., ... & Scheltens, P. (2012). EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European Journal of Neurology*, *19*(9), 1159-1179.
- Soysal, P., Isik, A. T., Carvalho, A. F., Fernandes, B. S., Solmi, M., Schofield, P., ... & Stubbs, B. (2017). Oxidative stress and frailty: A systematic review and synthesis of the best evidence. *Maturitas*, *99*, 66-72.

- Soysal, P., Stubbs, B., Lucato, P., Luchini, C., Solmi, M., Peluso, R., ... & Veronese, N. (2016). Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, *31*, 1-8.
- Spira, A. P., Gamaldo, A. A., An, Y., Wu, M. N., Simonsick, E. M., Bilgel, M., ... & Resnick, S. M. (2013). Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurology*, *70*(12), 1537-1543.
- Spiriduso, W. W., & Clifford, P. (1978). Replication of age and physical activity effects on reaction and movement time. *Journal of Gerontology*, *33*, 26–30.
- Srikanth, S., Nagaraja, A. V., & Ratnavalli, E. (2005). Neuropsychiatric symptoms in dementia-frequency, relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease, vascular dementia, and frontotemporal dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, *236*(1-2), 43-48.
- Staekenborg, S. S., Su, T., van Straaten, E. C., Lane, R., Scheltens, P., Barkhof, F., & van der Flier, W. M. (2010). Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; Differences between small- and large-vessel disease. *Journal of Neurology Neurosurgery, and Psychiatry*, *81*(5), 547–551.
- Stanton, B. R., Leigh, P. N., Howard, R. J., Barker, G. J., & Brown, R. G. (2013). Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. *Journal of Neurology*, *260*(10), 2481-2490.
- Starkstein, S. E., Garau, M. L., & Cao, A. (2004). Prevalence and clinical correlates of disinhibition in dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *17*(3), 139-147.
- Starkstein, S. E., Jorge, R., & Mizrahi, R. (2006). The prevalence, clinical correlates, and treatment of apathy in Alzheimer's disease. *European Journal of Psychiatry*, *20*(2), 96–106.

- Starkstein, S. E., Jorge, R., Mizrahi, R., & Robinson, R. G. (2006). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(1), 8–11.
- Stavitsky, K., Brickman, A. M., Scarmeas, N., Torgan, R. L., Tang, M. X., Albert, M., ... & Stern, Y. (2006). The progression of cognition, psychiatric symptoms, and functional abilities in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 63(10), 1450-1456.
- Steinberg, M., Leoutsakos, J. M. S., Podewils, L. J., & Lyketsos, C. G. (2009). Evaluation of a home-based exercise program in the treatment of Alzheimer's disease: The Maximizing Independence in Dementia (MIND) study. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A Journal of the Psychiatry of Late Life and Allied Sciences*, 24(7), 680-685.
- Steinberg, M., Shao, H., Zandi, P., Lyketsos, C. G., Welsh-Bohmer, K. A., Norton, M. C., ... Tschanz, J. T. (2008). Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: The Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2), 170–177.
- Steinberg, M., Sheppard, J. M., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Steffens D. C., Breitner, J. C., & Lyketsos, C. G. (2003). The incidence of mental and behavioral disturbances in dementia: The Cache County Study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 15(3), 340–345.
- Steinberg, M., Tschanz, J. T., Corcoran, C., Steffens, D. C., Norton, M. C., Lyketsos, C. G., & Breitner, J. C. (2004). The persistence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(1), 19–26.
- Stella, F., Canonici, A. P., Gobbi, S., Santos-Galduroz, R. F., Cacao, J. C., & Gobbi, L. T. B. (2011). Attenuation of neuropsychiatric symptoms and caregiver burden in Alzheimer's disease by motor intervention: A controlled trial. *Clinics*, 66(8), 1353-1360.

- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *11*(11), 1006–1012.
- Stern, M. B., Doty, R. L., Dotti, M., Corcoran, P., Crawford, D., McKeown, D. A., ... & Hurtig, H. (1994). Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology*, *44*(2), 266-268.
- Sterniczuk, R., Theou, O., Rusak, B., & Rockwood, K. (2013). Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. *Current Alzheimer research*, *10*(7), 767-775.
- Strüder, H. K., & Weicker, H. (2001). Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance. Part I. *International Journal of Sports Medicine*, *22*(7), 467-481.
- Stuss, D. T., van Reekum, R., & Murphy, K. J. (2000). Differentiation of states and causes of apathy. In J. C. Borod (Eds), *The Neuropsychology of Emotion* (pp. 340–363). New York: Oxford University Press.
- Suttanon, P., Hill, K. D., Said, C. M., Williams, S. B., Byrne, K. N., LoGiudice, D., ... & Dodd, K. J. (2013). Feasibility, safety and preliminary evidence of the effectiveness of a home-based exercise programme for older people with Alzheimer's disease: A pilot randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, *27*(5), 427-438.
- Swaab, D. F., Dubelaar, E. J., Scherder, E. J., Van Someren, E. J., & Verwer, R. W. (2003). Therapeutic strategies for Alzheimer disease focus on neuronal reactivation of metabolically impaired neurons. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *17*, 114-122.
- Swartz, J. R., Miller, B. L., Lesser, I. M., & Darby, A. L. (1997). Frontotemporal dementia: Treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *58*(5), 212–216.
- Tan, Z. S., Spartano, N. L., Beiser, A. S., DeCarli, C., Auerbach, S. H., Vasan, R. S., & Seshadri, S. (2017). Physical activity, brain volume, and dementia risk: The

- Framingham study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 72(6), 789-795.
- Tanigawa, T., Takechi, H., Arai, H., Yamada, M., Nishiguchi, S. & Aoyama, T. (2014). Effect of physical activity on memory function in older adults with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Geriatrics Gerontology International*, 14(4), 758-762.
- Taragano, F. E., Allegri, R. F., Krupitzki, H., Sarasola, D., Serrano, C. M., Lon, L., & Lyketsos, C. G. (2009). Mild behavioral impairment and risk of dementia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(4), 584-92.
- Tariot, P.N. (1996). CERAD behavior rating scale for dementia. *International Psychogeriatrics*, 8 (Suppl 3), 317-320.
- Tariot, P.N., Mack, J.L., Patterson, M.B., Edland, S. D., Weiner, M. F., Fillenbaum, G., ... and the Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, (1995). The behavior rating scale for dementia of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. The behavioral pathology committee of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 152(9), 1349-1357.
- Teresi, J., Abrams, R., Holems, D., Ramirez, M., & Eimicke, J. (2001). Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36(12), 613-620.
- The International Psychogeriatric Association (2012). The IPA Complete Guides to Behavioral and Psychological Symptoms of Demetia (BPSD). Ανακτήθηκε 17 Ιανουαρίου, 2021, από <https://www.ipa-online.org>
- The WHOQOL group (1995). *Measuring quality of life*. Ανακτήθηκε 10 Ιουλίου, 2020, από https://www.who.int/mental_health/media/68.pdf
- Theleritis, C., Siarkos, K., Politis, A. A., Katirtzoglou, E., Politis, A. (2017). A systematic review of non-pharmacological treatment for apathy in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33, e177-e192.

- Tractenberg, R. E., Singer, C. M., & Kaye, J. A. (2005). Symptoms of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease and normal elderly. *Journal of Sleep Research, 14*(2), 177-185.
- Tseng, B. Y., Gundapuneedi, T., Khan, M. A., Diaz-Arrastia, R., Levine, B. D., Lu, H., ... Zhang, R. (2013). White matter integrity in physically fit older adults. *Neuroimage, 82*, 510–516.
- Tsolaki, M., Kakoudaki, T., Tsolaki, A., Verykoui, E., & Pattakou, V. (2014). Prevalence of mild cognitive impairment in individuals aged over 65 in a rural area in North Greece. *Advances in Alzheimer's Disease, 3*(1), 11-19.
- Tucker, I. (2010). Management of inappropriate sexual behaviors in dementia: A literature review. *International Psychogeriatrics, 22*(5), 683-692.
- United Nations (2020). World population ageing 2019. Ανακτήθηκε 19 Ιουλίου, 2020, από <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf>
- U.S. Department of Health and Human Services (2018). Physical Activity Guidelines for Americans. 2nd ed. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services. Ανακτήθηκε 17 Ιουλίου, 2020, από <https://health.gov/ourwork/physical-activity/current-guidelines>
- Uman, L. S. (2011). Systematic reviews and meta-analyses. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 20*(1), 57.
- Valembois, L., Oasi, C., Pariel, S., Jarzebowski, W., Lafuente-Lafuente, C., & Belmin, J. (2015). Wrist actigraphy: a simple way to record motor activity in elderly patients with dementia and apathy or aberrant motor behavior. *The Journal of Nutrition, Health & Aging, 19*(7), 759-764.

- Van de Winckel, A., Feys, H., De Weerd, W., & Dom, R. (2004). Cognitive and behavioural effects of music-based exercises in patients with dementia. *Clinical Rehabilitation*, 18(3), 253–260.
- Van Uffelen, J. G., Chinapaw, M. J., Van Mechelen, W., & Hopman-Rock M. (2008). Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*, 42, 344–351.
- Venturelli, M., Scarsini, R., & Schena, F. (2011). Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 26(5), 381-388.
- Venturelli, M., Sollima, A., Cè, E., Limonta, E., Bisconti, A. V., Brasioli, A., ... & Esposito, F., (2016). Effectiveness of exercise- and cognitive-based treatments on salivary cortisol levels and sundowning syndrome symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(4), 1631–1640.
- Veronese, N., Solmi, M., Basso, C., Smith, L., & Soysal, P. (2018). Role of physical activity in ameliorating neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease: a narrative review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1-10.
- Voorrips, L. E., Ravelli, A. C., Dongelmans, P. C., Deurenberg, P., & Van Staveren, W. A. (1991). A physical activity questionnaire for the elderly. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 23, 974-979.
- Wan, X., Wang, W., Liu, J., & Tong, T. (2014). Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*, 14(1), 1-13.
- Ward, A., Arrighi, H. M., Michels, D., & Cedarbaum, J. M. (2012). Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's & Dementia*, 8(1), 14-21.

- Watt, J. A., Goodarzi, Z., Veroniki, A. A., Nincic, V., Khan, P. A., Ghassemi, M., ... Straus, S. E. (2019). Comparative efficacy of interventions for aggressive and agitated behaviors in dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, *171*(9), 633-642.
- Whitehead, P. J., Drummond, A. E., Walker, M. F. & Parry, R. H. (2013). Interventions to reduce dependency in personal activities of daily living in community-dwelling adults who use homecare services: protocol for a systematic review. *Systematic Reviews* *2*, 49.
- Williams, A. (2005). Motivation and dementia. *Topics in Geriatric Rehabilitation*, *21*(2), 123-126.
- Williamson, J. D., Espeland, M, Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., King, A. C., Pahor, M., ... Miller, M. E. (2009). Changes in cognitive function in a randomized trial of physical activity: Results of the lifestyle interventions and independence for elders pilot study. *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, *64*(6), 688–94.
- Wilson, R. S., Gilley, D. W., Bennett, D. A., Beckett, L. A., & Evans, D. A. (2000). Hallucinations, delusions, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *69*(2), 172-177.
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., ... Zetterberg, H. (2016). Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society. *The Lancet Neurology*, *15*, 455-532.
- Wiseman, F. K., Pulford, L. J., Barkus, C., Liao, F., Portelius, E., Webb, R., ... & Fisher, M. C. (2018). Trisomy of human chromosome 21 enhances amyloid- β deposition independently of an extra copy of APP. *Brain*, *141*(8), 2457-2474.
- Wolters, F. J., & Ikram, M. A. (2019). Epidemiology of vascular dementia: Nosology in a time of epimics. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *39*(8), 1542-1549.

- Womack, K. B., Diaz-Arrastia, R., Aizenstein, H. J., Arnold, S. E., Barbas, N. R., Boeve, B. F., ... & Foster, N. L. (2011). Temporoparietal hypometabolism in frontotemporal lobar degeneration and associated imaging diagnostic errors. *Archives of Neurology*, 68(3), 329-337.
- Woodhead, E. L., Zarit, S. H., Braungart, E. R., Rovine, M. R., & Femia, E. E. (2005). Behavioral and psychological symptoms of dementia: the effects of physical activity at adult day service centers. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 20(3), 171-179.
- World Health Organization (2019). Dementia. Ανακτήθηκε 30 Ιουλίου, 2020, από <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- World Health Organization (2012). Dementia. A public health priority. Ανακτήθηκε 30 Ιουλίου, 2020, από http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458_eng.pdf;jsessionid=92674AA231747917DE94E681A2244CFB?sequence=1
- Yaffe, K. (2010), Biomarkers of Alzheimer's disease and exercise: One step closer to prevention. *Annals of Neurology*, 68(3), 275-276.
- Yaffe, K., Blackwell, T., Gore, R., Sands, L., Reus, V., & Browner, W. S. (1999). Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Archives of General Psychiatry*, 56(5), 425-430.
- Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., Redline, S., Spira, A. P., Ensrud, K. E., ... & Stone, K. L. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*, 306(6). 613-619.
- Yang, S. Y., Shan, C. L., Qing, H., Wang, W., Zhu, Y., Yin, M. M., ... & Wu, T. (2015). The effects of aerobic exercise on cognitive function of Alzheimer's disease patients. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 14(10), 1292-1297.
- Yener, G. G., Rosen, H. J., & Papatriantafyllou, J. (2010). Frontotemporal degeneration. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 16(2), 191-211.

- Yu, F., Thomas, W., Nelson, N. W., Bronas, U. G., Dysken, M., & Wyman, J. F. (2015). Impact of 6-month aerobic exercise on Alzheimer's symptoms. *Journal of Applied Gerontology, 34*(4), 484-500.
- Yuan, Y., & Hunt, R. H. (2009). Systematic reviews: the good, the bad, and the ugly. *American Journal of Gastroenterology, 104*(5), 1086-1092.
- Zhao, Q. F., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, M. S., Tan, L., ... & Yu, J. T. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders, 190*, 264-271.
- Zhou, Z., Fu, J., Hong, Y. A., Wang, P., & Fang, Y. (2017). Association between exercise and the risk of dementia: results from a nationwide longitudinal study in China. *BMJ open, 7*(12), e017497.
- Zhu, Y., Wu, H., Qi, M., Wang, S., Zhang, Q., Zhou, L., ... & Wang, T. (2018). Effects of a specially designed aerobic dance routine on mild cognitive impairment. *Clinical Interventions in Aging, 13*, 1691-1700.
- Zhu, Y., Zhong, Q., Ji, J., Ma, J., Wu, H., Gao, Y., ... & Wang, T. (2020). Effects of aerobic dance on cognition in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease, 74*, 679-690.
- Zubenko, G. S., Moossy, J., Martinez, A. J., Rao, G., Claassen, D., Rosen, J., & Kopp, U. (1991). Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Archives of Neurology, 48*(6), 619-624.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.

Λίστα ελέγχου PRISMA όσον αφορά τα στοιχεία που πρέπει να συμπεριληφθούν κατά την αναφορά μιας συστηματικής ανασκόπησης ή μετα-ανάλυσης

Ενότητα/θέμα	#	Στοιχείο λίστας ελέγχου	Αναφορά στη σελ.
ΤΙΤΛΟΣ			
Τίτλος	1	Προσδιορισμός της μελέτης ως συστηματικής ανασκόπησης, μετα-ανάλυσης ή και τα δύο.	i
ΠΕΡΙΛΗΨΗ			
Δομημένη περίληψη	2	Δομημένη περίληψη που περιλαμβάνει αναφορά στο επιστημονικό υπόβαθρο της ανασκόπησης, τους στόχους, τις πηγές των δεδομένων, τα κριτήρια καταλληλότητας των μελετών, τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων και των παρεμβάσεων, τις μεθόδους της μελέτης (αξιολόγησης και σύνθεσης), τα αποτελέσματα, τους περιορισμούς, τα συμπεράσματα, τις επιπτώσεις των κύριων ευρημάτων και τον αριθμό καταχώρησης της συστηματικής ανασκόπησης.	vii-viii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ			
Σκεπτικό/λογική	3	Περιγραφή του σκεπτικού της ανασκόπησης στη βάση αυτών που είναι ήδη γνωστά.	1-9
Στόχοι	4	Διατύπωση των ερευνητικών ερωτημάτων με αναφορά στους συμμετέχοντες, τις παρεμβάσεις, τις συγκρίσεις, τις εκβάσεις και τον σχεδιασμό της μελέτης (PICOS).	8
ΜΕΘΟΔΟΙ			
Πρωτόκολλο και καταχώρηση	5	Καταγραφή του πρωτοκόλλου της ανασκόπησης, εάν και που είναι διαθέσιμο (π.χ. ηλεκτρονική διεύθυνση) και παροχή πληροφοριών καταχώρησης συμπεριλαμβανομένου του αριθμού καταχώρησης.	82

Η επίδραση της άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών με άνοια: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Ενότητα/θέμα	#	Στοιχείο λίστας ελέγχου	Αναφορά στη σελ.
Κριτήρια επιλεξιμότητας	6	Προσδιορισμός των χαρακτηριστικών των μελετών (π.χ. PICOS, χρονική διάρκεια παρακολούθησης) και των χαρακτηριστικών της αναφοράς (π.χ. εξεταζόμενη χρονική περίοδος, γλώσσα, είδος δημοσίευσης) που χρησιμοποιούνται ως κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού των μελετών, παρέχοντας αιτιολογία.	83-84
Πηγές δεδομένων	7	Περιγραφή του συνόλου των πηγών των πληροφοριών (π.χ. βάσεις δεδομένων με ημερομηνίες κάλυψης, επικοινωνία με τους συγγραφείς των μελετών για τον εντοπισμό επιπρόσθετων ερευνών) την ημερομηνία της τελευταίας αναζήτησης.	82-83
Αναζήτηση	8	Παρουσίαση της πλήρους στρατηγικής αναζήτησης σε μία τουλάχιστον βάση δεδομένων και αναφορά σε πιθανούς περιορισμούς με τέτοιο τρόπο ώστε να είναι δυνατή η επανάληψή της.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2
Επιλογή των μελετών	9	Αναφορά στη διαδικασία επιλογής μελετών (π.χ. εξέταση και διαπίστωση της καταλληλότητας των μελετών που περιλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και στη μετα-ανάλυση, εφόσον πραγματοποιήθηκε).	83-85
Διαδικασία συλλογής δεδομένων	10	Περιγραφή της μεθόδου εξαγωγής δεδομένων και αναφορά στις διαδικασίες λήψης και επιβεβαίωσης των δεδομένων από τους ερευνητές.	87-88
Στοιχεία δεδομένων	11	Παράθεση και προσδιορισμός όλων των μεταβλητών για τις οποίες αναζητήθηκαν δεδομένα (π.χ. PICOS, πηγές χρηματοδότησης) και ενδεχόμενων παραδοχών και απλουστεύσεων.	83-84
Κίνδυνοι μεροληψίας στις επιμέρους μελέτες	12	Περιγραφή των χρησιμοποιούμενων μεθόδων αξιολόγησης του κινδύνου μεροληψίας των επιμέρους μελετών (συμπεριλαμβανομένης της διευκρίνισης εάν πραγματοποιήθηκε σε επίπεδο μελέτης ή έκβασης) και πως αυτές οι πληροφορίες πρέπει να χρησιμοποιούνται σε οποιαδήποτε σύνθεση δεδομένων.	85-87
Συνοπτικά μέτρα	13	Παράθεση των κύριων συνοπτικών μέτρων (π.χ. λόγος κινδύνων, διαφορά μέσων).	88-89

Η επίδραση της άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών με άνοια: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Ενότητα/θέμα	#	Στοιχείο λίστας ελέγχου	Αναφορά στη σελ.
Σύνθεση αποτελεσμάτων	14	Περιγραφή των μεθόδων χειρισμού των δεδομένων και συνδυασμού των αποτελεσμάτων των μελετών, εάν έχουν γίνει, συμπεριλαμβανομένων των μέτρων συνέπειας (π.χ. I ²) για κάθε μετα-ανάλυση.	87-91
Κίνδυνοι μεροληψίας στο σύνολο των μελετών	15	Προσδιορισμός κάθε αξιολόγησης του κινδύνου μεροληψίας που μπορεί να επηρεάσει τα αθροιστικά στοιχεία (π.χ. σφάλμα δημοσίευσης, επιλογή στην αναφορά των αποτελεσμάτων στο πλαίσιο των μελετών).	91-93
Πρόσθετες αναλύσεις	16	Περιγραφή των μεθόδων πρόσθετων αναλύσεων (π.χ. αναλύσεις ευαισθησίας ή υποομάδων, μετα-παλινδρόμηση), εάν έχουν γίνει, επισημαίνοντας ποιες ήταν προκαθορισμένες.	-
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ			
Επιλογή των μελετών	17	Παρέχεται ο αριθμός των μελετών που εξετάστηκαν και αξιολογήθηκαν ως προς την επιλεξιμότητά τους και συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, με αναφορά στις αιτίες αποκλεισμού σε κάθε στάδιο. Ιδανικά, πρέπει να συνοδεύονται από ένα διάγραμμα ροής.	94 & 95 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ
Χαρακτηριστικά των μελετών	18	Για κάθε μελέτη, παρουσίαση των χαρακτηριστικών για τα οποία εξήχθησαν δεδομένα (π.χ. μέγεθος μελέτης, PICOS, περίοδος παρακολούθησης) και παροχή παραπομπών.	96-106 ΠΙΝΑΚΕΣ 4.1. & 4.2.
Κίνδυνοι μεροληψίας στις επιμέρους μελέτες	19	Παρουσίαση των δεδομένων όσον αφορά τους κινδύνους μεροληψίας για κάθε μελέτη και, σε περίπτωση που υπάρχει, παρουσίαση κάθε αξιολόγησης σε επίπεδο μελετώμενου μεγέθους (βλ. Στοιχείο 12).	106-111 ΣΧΗΜΑΤΑ 4.2. & 4.3.
Αποτελέσματα των μελετών	20	Για όλες τις εκβάσεις (οφέλη ή βλαβερές συνέπειες) και για κάθε μελέτη παρουσίαση: (α) των απλών συνοπτικών δεδομένων για κάθε ομάδα παρέμβασης και (β) την εκτίμηση της επίδρασης και των διαστημάτων εμπιστοσύνης, συνοδευόμενα ιδανικά από ένα διάγραμμα δάσος.	111 & 117 ΣΧΗΜΑΤΑ 4.4. & 4.5.

Η επίδραση της άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών με άνοια: Σύστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Ενότητα/θέμα	#	Στοιχείο λίστας ελέγχου	Αναφορά στη σελ.
Σύνθεση των αποτελεσμάτων	21	Παρουσίαση των κυριότερων αποτελεσμάτων της ανασκόπησης. Σε περίπτωση πραγματοποίησης μετα-αναλύσεων, συμπερίληψη διαστημάτων εμπιστοσύνης και μέτρων συνέπειας για κάθε μετα-ανάλυση.	111-117
Κίνδυνοι μεροληψίας στο σύνολο των μελετών	22	Παρουσίαση των αποτελεσμάτων κάθε αξιολόγησης των κινδύνων μεροληψίας στο σύνολο των μελετών (βλ. Στοιχείο 15).	117-121
Πρόσθετες αναλύσεις	23	Παράθεση αποτελεσμάτων πρόσθετων αναλύσεων, εάν έχουν γίνει (π.χ. αναλύσεις ευαισθησίας ή υποομάδων, μετα-παλινδρόμηση [βλ. Στοιχείο 16]).	-
ΣΥΖΗΤΗΣΗ			
Σύνοψη των ευρημάτων	24	Σύνοψη των κυριότερων ευρημάτων συμπεριλαμβανομένης της ισχύος των στοιχείων για κάθε έκβαση-Ανάδειξη της σημασίας τους για τις ενδιαφερόμενες ομάδες (π.χ. παρόχους υγειονομικής περίθαλψης, χρήστες, υπεύθυνους χάραξης πολιτικής).	129-137
Περιορισμοί	25	Συζήτηση των περιορισμών σε επίπεδο μελέτης ή αποτελέσματος (π.χ. κίνδυνοι μεροληψίας) και σε επίπεδο ανασκόπησης (π.χ. ελλιπής ανάκτηση μιας έρευνας, μεροληψία αναφοράς).	137-138
Συμπεράσματα	26	Γενική ερμηνεία των αποτελεσμάτων στο πλαίσιο άλλων συμπληρωματικών αποδεικτικών στοιχείων και επιπτώσεις στη μελλοντική έρευνα.	139-140
ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ			
Χρηματοδότηση	27	Περιγραφή των πηγών χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (π.χ. παροχή δεδομένων) για τη συστηματική ανασκόπηση - Ο ρόλος των χρηματοδοτών.	-

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.

Αλγόριθμος αναζήτησης της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων PubMed:

#1 physical activity

#2 exercise

#3 physical exercise

#4 exercise interventions

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 dementia

#7 Alzheimer's disease

#8 mild cognitive impairment

#9 #6 OR #7 OR #8

#10 neuropsychiatric symptoms

#11 behavioral and psychological symptoms

#12 #10 OR #11

#13 randomized

#14 randomised

#15 randomly

#16 randomization

#17 random

#18 trial

#19 trials

#20 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19

#21 #5 AND #9 AND #12 AND #20

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3.



Κατάλογος στοιχείων που θα πρέπει να περιληφθούν στην αναφορά μιας τυχαιοποιημένης δοκιμής σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT 2010*

Ελληνική μετάφραση από: Σταματία Κόκκαλη, Χάρης Μπίρτσου, Άννα-Μπεττίνα Χάιδις

Ενότητα/Θέμα	Στοιχείο No	Κατάλογος στοιχείων	Αναφέρεται στη σελ. No
Τίτλος και περίληψη			
	1α	Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	_____
	1β	Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής (για ειδική καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για περιλήψεις)	_____
Εισαγωγή			
Υπόβαθρο και στόχοι	2α	Επιστημονικό υπόβαθρο και εξήγηση της λογικής	_____
	2β	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	_____
Μέθοδοι			
Σχεδιασμός δοκιμής	3α	Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος, παραγοντικός) συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής	_____
	3β	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως στα κριτήρια καταλληλότητας), με αιτιολόγηση	_____
Συμμετέχοντες	4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	_____
	4β	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	_____
Παρεμβάσεις	5	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	_____
Εκβάσεις	6α	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε αξιολογήθηκαν	_____
	6β	Οποιασδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες	_____
Μέγεθος δείγματος	7α	Πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος	_____
	7β	Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος	_____
Τυχαιοποίηση:			
Δημιουργία ακολουθίας	8α	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	_____
	8β	Τύπος τυχαιοποίησης-λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ	_____
Μηχανισμός	9	Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής (όπως διαδοχικά	_____

Η επίδραση της άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών με άνοια: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

απόκρυψη κατανομής		αριθμημένοι περιέκτες), περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας μέχρι την εφαρμογή των παρεμβάσεων	_____
Εφαρμογή	10	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις	_____
Τυφλοποίηση	11α	Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων (για παράδειγμα, οι συμμετέχοντες, προμηθευτές φροντίδας, αυτοί που αξιολογούν τις εκβάσεις) και πως εφαρμόστηκε	_____
	11β	Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	_____
Στατιστικές μέθοδοι	12α	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για τη σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις	_____
	12β	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	_____
Αποτελέσματα			
Ροή συμμετεχόντων (ένα διάγραμμα συστήνεται έντονα)	13α	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για τη κύρια έκβαση	_____
	13β	Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες	_____
Στρατολόγηση	14α	Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	_____
	14β	Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη	_____
Βασικά αρχικά δεδομένα	15	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα	_____
Αριθμοί που αναλύθηκαν	16	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρاناομαστής) που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες	_____
Εκβάσεις και εκτίμηση	17α	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	_____
	17β	Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης	_____
Συμπληρωματικές αναλύσεις	18	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική	_____
Βλαβερές συνέπειες	19	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα (για εξειδικευμένη καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για βλαβερές συνέπειες)	_____
Συζήτηση			
Περιορισμοί	20	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων	_____
Γενικευσιμότητα	21	Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των ευρημάτων της δοκιμής	_____
Ερμηνεία	22	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας	_____

Η επίδραση της άσκησης στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα ασθενών με άνοια: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις

Άλλες πληροφορίες

Καταχώρηση	23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών
Πρωτόκολλο	24	Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο
Χρηματοδότηση	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών

*Προτείνουμε έντονα να διαβάζεται αυτή η δήλωση σε συνδυασμό με το CONSORT 2010 Εξήγηση και Επεξεργασία (CONSORT 2010 Explanation and Elaboration) για σημαντικές διευκρινίσεις σε όλα τα στοιχεία. Επίσης, εάν είναι σχετικό, προτείνουμε την ανάγνωση των επεκτάσεων του CONSORT για τυχαιοποιημένες δοκιμές συρροής, δοκιμές μη-υπεροχής και ισοδυναμίας, μη-φαρμακολογικές θεραπείες, βοτανικές παρεμβάσεις και πραγματικές δοκιμές (pragmatic trials). Πρόσθετες επεκτάσεις θα είναι διαθέσιμες: για αυτές και για άλλες επίκαιρες αναφορές σχετικές με αυτόν τον κατάλογο, βλέπε www.consort-statement.org.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4.

Πίνακας αξιολόγησης της ποιότητας των αναφερόμενων αποτελεσμάτων κάθε μελέτης χρησιμοποιώντας τη λίστα ελέγχου CONSORT.

No	First author	Design	Score
1	Abd El Kader & Al-Jiffri, 2016	RCT	(8,5/25) 32%
2	Cancela et al., 2016	RCT	(13/25) 52%
3	Chen et al., 2017	RCT	(18,5/25) 74%
4	D' Amico et al., 2016	RCT	(12,5/25) 50%
5	Hoffman et al., 2016	RCT	(17/25) 68%
6	Lamb et al., 2018	RCT	(21,5/25) 86%
7	Langoni et al., 2019	RCT	(18,5/25) 74%
8	Lowery et al., 2014	RCT	(18/25) 72%
9	Ohman et al., 2017	RCT	(13/25) 52%
10	Rolland et al., 2007	RCT	(16/25) 64%
11	Sobol et al., 2018	RCT	(15,5/25) 62%
12	Venturelli et al., 2016	RCT	(11,5/25) 46%
13	Stella et al., 2011	RCT?	(10/25) 40%

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomized controlled trials

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5.

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ (GRADE)

Συνοπτική παρουσίαση ευρημάτων - Επίδραση της σωματικής άσκησης στα ΝΨΣ της άνοιας

#	Έκβαση	Διαφορά μέσω τιμών (95% CI)	Συμμετέχοντες	Ποιότητα στοιχείων (GRADE)	Σχόλια
1	Μέση μεταβολή του συνολικού σκορ των ΝΨΣ σύμφωνα με το NPI. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων μετριέται σε κλίμακα από 0-144 και υψηλότερη βαθμολογία υποδεικνύει περισσότερα συμπτώματα.	Διαφορά μέσω τιμών: -5,28 [-9,46 έως -1,11]	1124 [Π.Ο.=643, Ο.Ε.=525] (7 μελέτες)	Μέτρια ⊕⊕⊕○	Μέτρια βεβαιότητα για την εκτίμηση της επίδρασης: Η πραγματική επίδραση βρίσκεται πιθανότατα κοντά στην εκτίμηση της, αλλά μπορεί να διαφέρει ουσιαστικά.
2	Μέση μεταβολή των συμπτωμάτων κατάθλιψης μέσα από διαφορετικά εργαλεία αξιολόγησης. Χαμηλότερες βαθμολογίες αντιπροσωπεύουν βελτίωση.	Τυποποιημένη διαφορά μέσω τιμών: -0,16 [-0,29 έως -0,02]	828 [Π.Ο.=423, Ο.Ε.=405] (7 μελέτες)	Υψηλή ⊕⊕⊕⊕	Υψηλή βεβαιότητα ότι η πραγματική επίδραση βρίσκεται κοντά στην εκτίμηση της.

1. Μετα-ανάλυση που αφορά την επίδραση της άσκησης στο συνολικό σκορ των ΝΨΣ
 2. Μετα-ανάλυση που αφορά την επίδραση της άσκησης στην κατάθλιψη
- Π.Ο.: Πειραματικές Ομάδες, Ο.Ε.: Ομάδες Ελέγχου

Ανάλυση GRADE για την αξιολόγηση της ποιότητας επιστημονικής τεκμηρίωσης των στοιχείων

Αξιολόγηση των στοιχείων που περιορίζουν την ποιότητα							Αξιολόγηση των στοιχείων που βελτιώνουν την ποιότητα		
#	Μεθοδολογικός σχεδιασμός-σημείο έναρξης	Κίνδυνος σφάλματος μεροληψίας	Ασυνέπεια αποτελεσμάτων	Εμμεσότητα	Ανακρίβεια	Σφάλμα δημοσίευσης	Μεγάλη επίδραση	Δόση-απόκριση	Συγχυτικοί παράγοντες
1	RCTs, επίπεδο έναρξης αξιολόγησης: «ΥΨΗΛΟ»	> 50% χαμηλού ρίσκου	Υψηλή ετερογένεια ($I^2=96\%$) και μη αλληλοεπικάλυψη των διαστημάτων εμπιστοσύνης ΥΠΟΒΑΘΜΙΣΤΗΚΕ ΚΑΤΑ 1 ΕΠΙΠΕΔΟ	Πληθυσμός, συγκρίσεις, εκβάσεις όπως αναμένονταν ΔΕΝ ΥΠΟΒΑΘΜΙΣΤΗΚΕ	>400 άτομα ανά ομάδα, μικρό διάστημα εμπιστοσύνης χωρίς το μηδενικό αποτέλεσμα ΔΕΝ ΥΠΟΒΑΘΜΙΣΤΗΚΕ	Η αναζήτηση δεν πραγματοποιήθηκε σε μη δημοσιευμένη βιβλιογραφία ΥΠΟΒΑΘΜΙΣΤΗΚΕ ΚΑΤΑ 1 ΕΠΙΠΕΔΟ	Καθώς η τιμή $Z > 2$ ($Z=2,48$) ΑΝΑΒΑΘΜΙΣΤΗΚΕ ΚΑΤΑ 1 ΕΠΙΠΕΔΟ	ΔΑ	ΔΑ
2		ΔΕΝ ΥΠΟΒΑΘΜΙΣΤΗΚΕ	Πολύ χαμηλή ετερογένεια ($I^2=0\%$) ΔΕΝ ΥΠΟΒΑΘΜΙΣΤΗΚΕ				Καθώς η τιμή $Z > 2$ ($Z=2,25$) ΑΝΑΒΑΘΜΙΣΤΗΚΕ ΚΑΤΑ 1 ΕΠΙΠΕΔΟ		

ΔΑ: Δεν αναβαθμίστηκε