



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΟΙΧΙΑΣ
ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ARIZONA ΓΙΑ ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΤΙΚΕΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ – ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΚΔΟΣΗ
(ABCD-2), ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ
ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΗΛΙΚΙΑΣ 50-70
ΕΤΩΝ
ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΟΤΙΜΗ ΜΑΥΡΟΥΔΑΚΗ (ΑΜ 711)

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΔΡ. ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΝΑΣΙΟΣ

Ιωάννινα, Σεπτέμβριος 2024

**A Pilot Study of the Adaptation of Arizona's
Battery for Cognitive-Communication Disorders
– Second Edition, in healthy Greek Adults Aged
from 50 to 70**

Δήλωση μη λογοκλοπής

Δηλώνω υπεύθυνα και γνωρίζοντας τις κυρώσεις του Ν. 2121/1993 περί Πνευματικής Ιδιοκτησίας, πως η παρούσα πτυχιακή εργασία είναι εξ ολοκλήρου αποτέλεσμα προσωπικής μου έρευνας, δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής, ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν για τη συγγραφή της περιλαμβάνονται στη βιβλιογραφία.

Μαυρουδάκη Θεοτίμη,



Υπογραφή

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τον κ. Γρηγόρη Νάσιο, αναπληρωτή καθηγητή του τμήματος Λογοθεραπείας της σχολής επιστημών υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την ανάθεση, το ενδιαφέρον και τη βοήθειά του στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Επιπλέον, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ από τα βάθη της καρδιάς μου στην οικογένεια και τους φίλους μου, για την ανεκτίμητη στήριξή τους, τόσο για την παρούσα εργασία, όσο και καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, καθώς χωρίς αυτούς τίποτα δε θα ήταν δυνατόν.

Μαυρουδάκη Θεοτίμη

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
Υπόβαθρο	7
Μεθοδολογία	7
Αποτελέσματα	8
Συζήτηση	8
ABSTRACT	10
Background	10
Material and Methods	10
Results	11
Discussion	11
Α΄ ΜΕΡΟΣ	12
ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ	12
Εισαγωγή	13
Λέξεις κλειδιά:	14
Ορισμοί	15
Νευρογνωστικές διαταραχές	15
Νευρογνωστικοί τομείς	15
Φυσιολογικό γήρας	19
Κατηγοριοποίηση των νευρογνωστικών διαταραχών	21
Παραλήρημα	23
Ήπια νευρογνωστική διαταραχή	28
Μείζων νευρογνωστική διαταραχή (άνοια)	31
Κατηγοριοποίηση των νευρογνωστικών διαταραχών με βάση την αιτιολογία	33
Άνοια λόγω της νόσου Alzheimer	35
Αγγειακές άνοιες	40
Άνοιες με σωμάτια Lewy	44
Μετωποκροταφική άνοια	49
Β΄ ΜΕΡΟΣ	54
ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ	54
ABCD-2	55
Υποδοκιμασίες ABCD-2	55
Ερευνητικός σχεδιασμός	59
Εργαλεία	59

Δείγμα συμμετεχόντων	59
Μέθοδος συλλογής δεδομένων	59
Ανάλυση Αποτελεσμάτων	60
Σύγκριση αποτελεσμάτων ως προς το φύλο	69
Σύγκριση αποτελεσμάτων ως προς το μορφωτικό επίπεδο.....	78
Σύγκριση αποτελεσμάτων ως προς την ηλικία.....	87
Ποιοτικός σχολιασμός αποτελεσμάτων.....	96
Περιορισμοί και αδύνατα σημεία της έρευνας	98
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	99

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο

Οι νευρογνωστικές διαταραχές — συμπεριλαμβανομένων του παραληρήματος, της ήπιας γνωστικής εξασθένησης και της μείζονος νευρογνωστικής διαταραχής/άνοιας — χαρακτηρίζονται από έκπτωση από ένα προηγούμενο επίπεδο γνωστικής λειτουργικότητας. Αυτές οι διαταραχές έχουν διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά και αιτιολογίες, με κυριότερες τη νόσο Alzheimer, την εγκεφαλοαγγειακή νόσο, τη νόσο με σωματία Lewy και τον μετωποκροταφικό εκφυλισμό. Η ποικιλία αιτιογόνων παραγόντων αντανακλάται στο ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων των νευρογνωστικών διαταραχών.

Η Συστοιχία Δοκιμασιών της Αριζόνα για Διαταραχές Επικοινωνίας (ABCD) είναι ένα εκτενές και ολοκληρωμένο εργαλείο αξιολόγησης που σχεδιάστηκε για την εξέταση των γνωστικών και επικοινωνιακών δεξιοτήτων σε άτομα με νευρογνωστικές διαταραχές. Στόχος της είναι η λεπτομερής αξιολόγηση των γνωστικών ελλειμμάτων και η παρακολούθηση της εξέλιξης αυτών των διαταραχών. Η δεύτερη έκδοση της συστοιχίας, ABCD-2, έχει βελτιστοποιηθεί και εκσυγχρονιστεί για να παρέχει πιο αξιόπιστα και έγκυρα αποτελέσματα. Η χρήση της σε διαφορετικούς πληθυσμούς επιτρέπει τη στάθμιση και την προσαρμογή του εργαλείου σε διάφορα πολιτισμικά και γλωσσικά περιβάλλοντα, ενισχύοντας έτσι τη διαγνωστική της αξία.

Μεθοδολογία

Η παρούσα εργασία θα χρησιμοποιήσει μια πολυδιάστατη μεθοδολογία για την ανάλυση των νευρογνωστικών διαταραχών. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας θα περιλαμβάνει την εξέταση επιστημονικών άρθρων και βιβλίων. Επιπλέον, θα παρουσιαστούν δεδομένα από πρόσφατες έρευνες και κλινικές δοκιμές που αναδεικνύουν τις σύγχρονες προσεγγίσεις στη διάγνωση και θεραπεία των διαταραχών αυτών.

Οι κύριοι στόχοι της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι οι εξής:

1. Να αποσαφηνιστούν και να κατηγοριοποιηθούν οι νευρογνωστικές διαταραχές.
2. Να κατανοηθεί η αιτιολογία και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στις νευρογνωστικές διαταραχές.
3. Να αναλυθούν οι επιπτώσεις των διαταραχών αυτών στη γνωστική λειτουργία και την καθημερινή ζωή των ατόμων.
4. Να διερευνηθούν οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις και οι προοπτικές για μελλοντική έρευνα και κλινική εφαρμογή.
5. Να εξεταστεί η χρήση της δεύτερης έκδοσης της συστοιχίας Arizona για νευρογνωστικές διαταραχές επικοινωνίας σε φυσιολογικούς ενήλικες ηλικίας 50 με 70 ετών.
6. Να εξαχθούν μερικά αρχικά συμπεράσματα για τη διαγνωστική αξία του συγκεκριμένου διαγνωστικού εργαλείου και να συγκριθεί με τη γνωστική εξέταση του Addenbrooke (ACE-R), τελική αναθεωρημένη έκδοση C (2005).

Αποτελέσματα

Η πιλοτική χορήγηση της ABCD-2 σε ελληνόφωνους υγιείς ενήλικες ηλικίας από 50 έως 70 ετών αποτελεί μια αρχική προσπάθεια στάθμισης του συγκεκριμένου διαγνωστικού στα ελληνικά δεδομένα. Μας επιτρέπει τη διεξαγωγή κάποιων αρχικών συμπερασμάτων ως προς την αξιοπιστία της σε σύγκριση με τη γνωστική εξέταση του Addenbrooke (ACE-R), τελική αναθεωρημένη έκδοση C (2005). Παράλληλα, η σύγκριση των αποτελεσμάτων των συμμετεχόντων ως προς το φύλο, το μορφωτικό επίπεδο και την ηλικία παρέχει επιπλέον στοιχεία για τις διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται σε φυσιολογικό πληθυσμό. Αν και το φύλο φαίνεται να μη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις επιδόσεις των συμμετεχόντων, η ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο επηρέασαν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών λεκτικής ευχέρειας και μνήμης.

Συζήτηση

Η μελέτη των νευρογνωστικών διαταραχών αποτελεί ένα κρίσιμο πεδίο έρευνας που συνδυάζει στοιχεία από τη νευροεπιστήμη, την

ψυχολογία, τη γενετική και την κλινική ιατρική. Στην παρούσα εργασία, θα επικεντρωθούμε στις νευρογνωστικές διαταραχές που οφείλονται σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η μετωποκροταφική άνοια και τα αγγειακά νοσήματα, τα οποία χαρακτηρίζονται από την προοδευτική απώλεια νευρικών κυττάρων και τη διαταραχή της νευροδιαβίβασης. Η ακριβής αιτιολογία αυτών των ασθενειών παραμένει ασαφής, αν και έχει προταθεί ότι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο.

Παράλληλα, εξετάζεται η χρήση της δεύτερης έκδοσης της συστοιχίας δοκιμασιών Arizona για νευρογνωστικές επικοινωνίας σε ελληνόφωνους υγιείς ενήλικες ηλικίας 50 με 70 ετών, ώστε να διαπιστωθεί η διαγνωστική της εγκυρότητα.

ABSTRACT

Background

The Arizona Battery for Communication Disorders (ABCD) is a comprehensive assessment tool designed to evaluate cognitive and communicative abilities in individuals with neurocognitive disorders. The ABCD includes a series of tests covering various domains such as verbal fluency, memory, language comprehension, speech production, and executive functions. Its purpose is to provide a detailed assessment of cognitive deficits and monitor the progression of these disorders. The second edition of the battery, ABCD-2, has been optimized and modernized to deliver more reliable and valid results. Its use in different populations, such as greek-speaking healthy adults aged 50-70, allows for the standardization and adaptation of the tool to various cultural and linguistic contexts, thereby enhancing its diagnostic value.

Material and Methods

This study will use a multidimensional methodology to analyze neurocognitive disorders. The literature review will include the examination of scientific articles and books. Additionally, data from recent research and clinical trials will be presented, highlighting modern approaches to the diagnosis and treatment of these disorders.

The main objectives of this thesis are as follows:

To clarify and categorize neurocognitive disorders.

To understand the etiology and mechanisms involved in neurocognitive disorders.

To analyze the impact of these disorders on cognitive function and individuals' daily lives.

To investigate contemporary therapeutic approaches and prospects for future research and clinical application.

To examine the use of the second edition of the Arizona Battery for Communication Disorders of Dementia (ABCD-2) in normal adults aged 50 to 70 years.

To draw some initial conclusions about the diagnostic value of this tool and compare it with the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R), final revised version C (2005).

Results

The pilot administration of the ABCD-2 to Greek-speaking healthy adults aged 50 to 70 years is an initial effort to standardize this diagnostic tool for Greek data. It allows us to draw some preliminary conclusions about its reliability in comparison to the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R), final revised version C (2005). Additionally, comparing the participants' results in terms of gender, educational level, and age provides further insights into the variations observed in the normal population. While gender does not seem to play a significant role in participants' performance, age and educational level influenced the outcomes of the verbal fluency and memory tests.

Discussion

The study of neurocognitive disorders is a critical field of research that combines elements from neuroscience, psychology, genetics, and clinical medicine. In this paper, we will focus on neurocognitive disorders caused by neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, frontotemporal dementia, and vascular diseases, which are characterized by the progressive loss of nerve cells and disruption of neurotransmission. The exact etiology of these diseases remains unclear, although it has been suggested that genetic and environmental factors play a significant role. '

Additionally, the use of the second edition of Arizona's Battery for Communication Disorders of Dementia (ABCD) will be examined in greek-speaking healthy adults aged 50 to 70 to determine its diagnostic validity

Α΄ ΜΕΡΟΣ
ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Εισαγωγή

Οι νευρογνωστικές διαταραχές αποτελούν ένα πολυδιάστατο και πολύπλοκο πεδίο της νευρολογίας και της ψυχολογίας, το οποίο ασχολείται με τις διαταραχές της γνωστικής λειτουργίας που οφείλονται σε δυσλειτουργίες του εγκεφάλου. Η γνωστική λειτουργικότητα αποτελεί σημαντικό παράγοντα καθορισμού της ποιότητας ζωής ενός ατόμου. Ωστόσο, ο αριθμός των ατόμων που αναπτύσσουν μια νευρογνωστική διαταραχή αυξάνεται καθώς ο πληθυσμός γερνάει: ο αριθμός των ατόμων με άνοια διπλασιάζεται κάθε 20 χρόνια και θα φτάσει πάνω από 115 εκατομμύρια παγκοσμίως μέχρι το 2050. Υπάρχει ανάγκη για πρώιμο εντοπισμό των ευάλωτων ατόμων, κατανόηση της πορείας των νευρογνωστικών διαταραχών και παρέμβαση με αποτελεσματικές θεραπείες. Ο πρώιμος εντοπισμός ασθενών στο αρχικό στάδιο μιας εκφυλιστικής διαταραχής μπορεί να βελτιώσει τις ευκαιρίες για ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων που μπορούν να αλλάξουν την πορεία της νόσου.

Η σημασία της μελέτης των νευρογνωστικών διαταραχών είναι μεγάλη, καθώς οι διαταραχές αυτές επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ατόμων που πάσχουν από αυτές, αλλά και των οικογενειών τους. Η κατανόηση των μηχανισμών που προκαλούν τις διαταραχές αυτές μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων και παρεμβάσεων.

Παρά τις σημαντικές προόδους που έχουν σημειωθεί στην κατανόηση των νευρογνωστικών διαταραχών, υπάρχουν ακόμη πολλά άγνωστα στοιχεία σχετικά με τις αιτίες και τις επιπτώσεις αυτών των διαταραχών, καθώς και για τους παράγοντες που επηρεάζουν την πορεία τους.

Η παρούσα διπλωματική εργασία στοχεύει να διερευνήσει τις νευρογνωστικές διαταραχές, εστιάζοντας στις αιτιολογίες, τις κλινικές εκδηλώσεις, αλλά και σε διαγνωστικές προσεγγίσεις αυτών των διαταραχών. Ειδικότερα, θα εξεταστούν οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στις διαταραχές αυτές, καθώς και οι επιπτώσεις τους στη γνωστική λειτουργία και τη συμπεριφορά των ατόμων. Μέσω της ανασκόπησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και της παρουσίασης πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων, η εργασία επιδιώκει να αναδείξει τα κενά στη γνώση και να προτείνει κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα.

Η έρευνα αυτή κρίνεται ιδιαίτερα επίκαιρη και αναγκαία, καθώς οι νευρογνωστικές διαταραχές αποτελούν ένα αυξανόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας, με σοβαρές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις. Ελπίζεται ότι τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση των διαταραχών αυτών και στην ανάπτυξη πιο στοχευμένων και αποτελεσματικών παρεμβάσεων, επιδιώκοντας τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων που πάσχουν από αυτές, αλλά και τη διευκόλυνση των κλινικών που ασχολούνται με αυτές.

Λέξεις κλειδιά: νευρογνωστικές διαταραχές, παραλήρημα, ήπια νευρογνωστική διαταραχή, μείζων νευρογνωστική διαταραχή, άνοια νόσου Alzheimer, αγγειακές άνοιες, άνοια με σωμάτια Lewy, μετωποκροταφική άνοια, ABCD-2

Ορισμοί

Νευρογνωστικές διαταραχές

Ο όρος «γνωστική» χρησιμοποιείται ευρέως στην ψυχολογία και αναφέρεται στη σκέψη και πολλαπλές συσχετιζόμενες με αυτή διαδικασίες ⁽²⁾, ενώ ο όρος «νευρογνωστική» αναλώνεται στο πώς ο εγκέφαλος λειτουργεί όταν πραγματοποιούνται διάφορες γνωστικές διεργασίες, προσπαθώντας να ερμηνεύσει τη σχέση μεταξύ νευρολογικής δραστηριότητας και γνωστικής λειτουργίας. Αναφέρεται στο φάσμα διαταραχών όπου το διαταραγμένο νευρωνικό υπόστρωμα του εγκεφάλου οδηγεί σε γνωστικά ελλείμματα.⁽⁵⁾

Οι νευρογνωστικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από επίκτητα ελλείμματα, τα οποία αντικατοπτρίζονται ως έκπτωση από προηγούμενο στάδιο λειτουργικότητας και δεν αποτελούν νευροαναπτυξιακά ελλείμματα που ήταν παρόντα από τη γέννηση ή σε νεαρή ηλικία. Εφόσον χρησιμοποιούμε τον όρο νευρογνωστικές διαταραχές, είναι σημαντικό να σκιαγραφήσουμε ποιοι είναι οι νευρογνωστικοί τομείς που πιθανώς πλήττονται.

Νευρογνωστικοί τομείς

Οι κύριοι νευρογνωστικοί τομείς λειτουργικότητας είναι 6 και καθένας από αυτούς έχει υποκατηγορίες.^(3,4) Η εξακρίβωση του βαθμού και του τρόπου με τον οποίο έχουν επηρεαστεί αυτοί οι τομείς σε κάθε ασθενή συμβάλλει στον εντοπισμό της αιτιολογίας και τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της νευρογνωστικής διαταραχής.

Κύριοι νευρογνωστικοί τομείς:

1. Σύνθετη προσοχή
Ο συγκεκριμένος τομέας περιλαμβάνει: α) τη διατήρηση της προσοχής, β) τον διαμοιρασμό της προσοχής, γ) την επιλεκτική προσοχή και δ) την ταχύτητα επεξεργασία.
2. Εκτελεστική λειτουργία
Αφορά: α) τον σχεδιασμό, β) τη λήψη αποφάσεων, γ) τη μνήμη εργασίας, δ) την ανατροφοδότηση, ε) την αναστολή και στ) την ευελιξία σκέψης.
3. Μάθηση και μνήμη

Σ' αυτόν τον τομέα περιλαμβάνονται: α) η ελεύθερη ανάκληση, β) η ανάκληση ύστερα από νύξη, γ) η μνήμη αναγνώρισης, δ) η σημασιολογική και αυτοβιογραφική (μακροπρόθεσμη) μνήμη και ε) η εγγενής/έμφυτη μάθηση.

4. Γλώσσα

Περιλαμβάνει τις εξής λειτουργίες: α) την κατονομασία αντικειμένων, β) την εύρεση λέξης, γ) την ευχέρεια, δ) τη γραμματική και τη σύνταξη και στ) την αντίληψη της γλώσσας.

5. Αντιληπτικό-κινητική λειτουργία

Αυτός ο τομέας περιλαμβάνει: α) την οπτική αντίληψη, β) τον οπτικο-κατασκευαστικό συλλογισμό και γ) τον αντιληπτικό-κινητικό συντονισμό.

6. Κοινωνική νόηση

Εδώ υπόκεινται: α) η αναγνώριση των συναισθημάτων, β) η θεωρία του νου και γ) η διορατικότητα.

Ελλείμματα ατόμων με νευρογνωστικές διαταραχές ανά τομέα

Τα ελλείμματα νευρογνωστικής λειτουργικότητας επηρεάζουν καθοριστικά την καθημερινότητα των ατόμων, πλήττοντας διάφορους τομείς της. Ένας από τους κυριότερους τομείς στον οποίο παρατηρούνται διαφοροποιήσεις είναι ο γνωστικός. Αρχικά, τα άτομα παρουσιάζουν απώλεια βραχυπρόθεσμης μνήμης, με ελλείμματα στην επεισοδιακή μνήμη (ξεχνάνε υποχρεώσεις και πρόσφατα γεγονότα), ενώ παράλληλα εντοπίζεται δυσκολία στην εύρεση λέξης (ανομία), αλλά και απώλεια της ικανότητας κατανόησης του νοήματος μιας λέξης (σημασιολογικά ελλείμματα). Ως αποτέλεσμα, δυσκολεύονται να εκφραστούν και καταφεύγουν σε περιφραστικές περιγραφές των λέξεων που δεν μπορούν να θυμηθούν. Όσο προοδεύει η νόσος, τα ελλείμματα μνήμης επηρεάζουν και τη μνήμη εργασίας, με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται δυσκολίες στις αυτοματοποιημένες διεργασίες (όπως η χρήση του τηλεφώνου ή του φούρνου) αλλά και της αποθήκευσης νέων πληροφοριών. Επιπλέον, οι δυσκολίες στην έκφραση γενικεύονται (παραφραστικά λάθη, παύσεις, απροθυμία έναρξης συζήτησης), ώσπου χάνεται εντελώς ο λόγος (ολική αφασία).

Ο επόμενος τομέας που πλήττεται σε άτομα με άνοια είναι ο ψυχολογικός. Αρχικά, οι ασθενείς εκδηλώνουν απάθεια και καταθλιπτικά συμπτώματα, τα οποία μεταφράζονται ως απροθυμία έναρξης σκέψεων ή πράξεων, απαισιοδοξία και απώλεια του νοήματος της ζωής. Με την πάροδο του χρόνου, αναπτύσσουν αυταπάτες και υιοθετούν ένα εσφαλμένο σύστημα πεποιθήσεων, αλλά και ανοσογνωσία, αγνοώντας τη σοβαρότητα της κατάστασής τους, γεγονός που ενδέχεται να θέσει σε κίνδυνο τόσο τους ίδιους όσο και τους γύρω τους.

Ταυτόχρονα, παρατηρούνται αλλαγές στη συμπεριφορά τους. Στην αρχή, παρουσιάζουν κοινωνική παραίτηση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απροθυμία συμμετοχής σε καθημερινές δραστηριότητες και συζητήσεις. Επίσης, εκδηλώνουν άρση αναστολών τόσο στον λόγο τους (υπερβολική ταχύτητα, ηχολαλία, παλιλία) όσο και στις πράξεις τους. Η κατάσταση επιδεινώνεται με τον καιρό, με τα άτομα να παρουσιάζουν λεκτική (φωνάζουν και βρίζουν) και σωματική (πετούν πράγματα και βιαιοπραγούν) επιθετικότητα. Συχνές είναι, επίσης, οι ψευδαισθήσεις, όπου βλέπουν και ακούν

πράγματα που δεν υπάρχουν. Τέλος, έχει παρατηρηθεί να περιπλανιούνται άσκοπα και να χάνουν τον δρόμο τους.

Επιπρόσθετα, επηρεάζεται η ρουτίνα ύπνου των ατόμων με άνοια. Με τον καιρό, αλλάζει ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να κοιμηθούν, να ξυπνάνε κατά τη διάρκεια της νύχτας, να νιώθουν κουρασμένοι και να επιζητούν τον ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Τέλος, παρατηρούνται σωματικές μεταβολές. Στα πρώτα στάδια της νόσου, μπορούν να σημειωθούν δυσκολίες στη βάδιση και πτώσεις. Με την πρόοδο της νόσου, τα σωματικά συμπτώματα ενισχύονται και μπορεί να περιλαμβάνουν: επαναλαμβανόμενες άσκοπες κινήσεις, παρκινσονισμό, μείωση της λεπτής κινητικότητας, κακή στάση σώματος, ασταθή βάδιση, μικρότερο εύρος βηματισμού, ακαμψία, ακούσια τραντάγματα άκρων, ακόμα και επιληπτικά επεισόδια.⁽⁷²⁾

Φυσιολογικό γήρας

Οι γνωστικές λειτουργίες αποτελούν έναν βασικό δείκτη της υγείας ενός ατόμου, ο οποίος επηρεάζει την ικανότητά του να ζει ανεξάρτητα και θεωρείται καθοριστικός για την ποιότητα ζωής του.^(6,7)

Μεγάλη διακύμανση παρατηρείται ως προς τις γνωστικές λειτουργίες με το πέρασμα των χρόνων, η οποία διαφέρει μεταξύ των ηλικιωμένων. Σε γενικές γραμμές, ορισμένες γνωστικές λειτουργίες παραμένουν σχετικά ανεπηρέαστες από τη διαδικασία της γήρανσης, όπως το λεξιλόγιο και η γνώση παγκόσμιων γεγονότων, ενώ άλλες γνωστικές λειτουργίες που σχετίζονται κυρίως με την ταχύτητα επεξεργασίας, την προσοχή, τη μνήμη εργασίας, εκτελεστικές λειτουργίες και τη λεκτική ανάκληση παρουσιάζουν έκπτωση με την πάροδο της ηλικίας.^(8,9) Η έκπτωση που παρατηρείται σ' αυτούς τους τομείς συσχετίζεται με αλλαγές που παρατηρούνται σε συγκεκριμένες νευροανατομικές δομές, όπως η μείωση της ακεραιότητας της λευκής ουσίας, η μείωση του όγκου του κερκοφόρου πυρήνα, της παρεγκεφαλίδας, του ιππόκαμπου, του προμετωπιαίου φλοιού και των μέσων κροταφικών λοβών.⁽¹⁰⁾ Αντίθετα, η βελτιωμένη γνωστική λειτουργικότητα με το πέρασμα του χρόνου έχει συσχετιστεί με την ακεραιότητα νευροανατομικών δομών, όπως ο ιππόκαμπος και οι μετωπιαίοι λοβοί. Ωστόσο, η ακεραιότητα των δομών αποτελεί μόνο ένα από τα συστατικά διατήρησης της γνωστικής λειτουργικότητας, καθώς η διασυνδεσιμότητα των νευρώνων στα νευρωνικά δίκτυα και λειτουργικές μετρήσεις, όπως η ανταπόκριση σε διάφορες νοητικές προκλήσεις, οφείλουν επίσης να ληφθούν υπόψη.⁽¹¹⁾

Η ακεραιότητα της λευκής ουσίας μειώνεται με την ηλικία, επηρεάζοντας τη συνδεσιμότητα μεταξύ των νευρωνικών δικτύων με αποτέλεσμα την τροποποίηση του τρόπου με τον οποίο ο εγκέφαλος αποκρίνεται.^(10,11) Ηλικιωμένοι με καλύτερες γνωστικές λειτουργίες, εμφανίζουν αυξημένη ενεργοποίηση των μετωπιαίων, βρεγματικών και κροταφικών λοβών⁽¹²⁾, ενώ η αυξημένη ενεργοποίηση των προμετωπιαίων λοβών έχει παρατηρηθεί τόσο σε φυσιολογικούς ηλικιωμένους όσο και σε άτομα με ήπια γνωστική έκπτωση και αρχόμενη άνοια και πολλές φορές συνδυάζεται με υποδραστηριότητα οπίσθιων περιοχών.^(13,14) Σε γενικές γραμμές, λοιπόν, η καλύτερη απόκριση του εγκεφάλου

συνδέεται με υψηλή λειτουργία κάποιας ανατομικής περιοχής, ώστε να «καλύψει» πιθανή υποδραστηριοποίηση κάποιας άλλης περιοχής, γεγονός που αποδεικνύει πως ο εγκέφαλος μας έχει πλαστικότητα, η οποία του επιτρέπει να ισοσταθμίζει πιθανά γνωστικά ελλείμματα που προκύπτουν με το γήρας και να συμβάλλει στη διατήρηση της γνωστικής ακεραιότητας.⁽⁷⁾ Η πλαστικότητα του εγκεφάλου και η δημιουργία του νοητικού αποθέματος μας βοηθάνε να κατανοήσουμε τη φυσιολογική διαδικασία γήρανσης. Το νοητικό απόθεμα υπονοεί πως υπάρχει ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός, ο οποίος επιστρατεύει λειτουργικούς νευρώνες εντός της ίδιας δομής ή κάποιου μεγαλύτερου νευρωνικού δικτύου προκειμένου να ισοσταθμίσει άλλες δομές του δε λειτουργούν όπως θα έπρεπε.⁽¹³⁾ Η νοητική εξάσκηση του εγκεφάλου μπορεί να ενισχύσει τις εκτελεστικές λειτουργίες και την εργαζόμενη μνήμη, ενδυναμώνοντας προμετωπιαίες δομές.⁽¹⁵⁾

Η κατανόηση της διαδικασίας της φυσιολογικής γήρανσης, θα συμβάλλει στην ανάπτυξη επαρκών στρατηγικών που θα αποσκοπούν στη μεγιστοποίηση της λειτουργικότητας του ατόμου. Ωστόσο, ασθένειες όπως οι νευροεκφυλιστικές άνοιες επιταχύνουν αυτήν τη νευροπαθολογική διαδικασία. Η επικράτηση της νόσου Alzheimer, της πιο κοινής νευροεκφυλιστικής άνοιας, αυξάνεται με την πάροδο των χρόνων από ποσοστό μικρότερο του 1% σε άτομα κάτω των 60 ετών, σε ποσοστό άνω του 40% σε άτομα άνω των 85 ετών.⁽¹⁶⁾ Εκτιμάται ότι μέχρι το έτος 2050, τα άτομα ηλικίας άνω των 59 ετών θα αποτελούν περίπου το 22% του παγκόσμιου πληθυσμού.⁽¹⁷⁾ Με άλλα λόγια, αυτό αντιστοιχεί περίπου σε 12,5 δισεκατομμύρια ανθρώπους, οι οποίοι παρουσιάζονται δυσανάλογα σε χώρες χαμηλότερου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Ο αριθμός των ατόμων με άνοια παγκοσμίως το 2010 υπολογιζόταν σε 35,5 εκατομμύρια, με τον αριθμό αυτόν να διπλασιάζεται κάθε 20 χρόνια, αναμένοντας τον να φτάσει τα 65,7 εκατομμύρια το 2030 και τα 115,4 το 2050.⁽¹⁷⁾ Οι αριθμοί αυτοί αποδεικνύουν την αναγκαιότητα να ληφθούν μέτρα έγκυρης διάγνωσης αλλά και θεραπείας των ατόμων αυτών.

Κατηγοριοποίηση των νευρογνωστικών διαταραχών

Το DSM-IV περιελάμβανε 4 κατηγορίες νευρογνωστικών διαταραχών: το παραλήρημα, την άνοια, τις ανοϊκές διαταραχές και άλλες γνωστικές διαταραχές, οι οποίες έχουν αντικατασταθεί από 3 κατηγορίες στο DSM-V: το παραλήρημα, την ήπια νευρογνωστική διαταραχή και τη μείζονα νευρογνωστική διαταραχή. Η διάγνωση του παραληρήματος χρησιμεύει ως αποτρεπτικό κριτήριο για τη διάγνωση των άλλων νευρογνωστικών διαταραχών.⁽²⁾

Ενώ στο DSM-IV οι τομείς των γνωστικών δυσλειτουργιών αποτελούσαν κριτήρια για των προσδιορισμό της άνοιας (για παράδειγμα τα ελλείμματα μνήμης, η αφασία, η απραξία, η αγνωσία και η εκτελεστική δυσλειτουργία), το DSM-V βασίζεται σε συγκεκριμένες υποκατηγορίες των γνωστικών τομέων, όπως: η σύνθετη προσοχή, η εκτελεστική λειτουργία, η μάθηση και η μνήμη, η γλώσσα, η αντίληψη και η κίνηση και η κοινωνική νόηση. Τα κριτήρια του DSM-V είναι πιο ευαίσθητα σε ένα εύρος ενδεχόμενων γνωστικών διαταραχών και δεν αποκλείουν για παράδειγμα την πρώιμη εμφάνιση των νευρογνωστικών διαταραχών σε ηλικιωμένους ενήλικες (όπως στη νόσο Αλτσχάιμερ). Επίσης, επιτρέπει τη διάγνωση νευρογνωστικών διαταραχών σε μικρότερες ηλικίες, όπως σε άτομα έπειτα από τραυματική εγκεφαλική βλάβη και ασθενείς με HIV.⁽²⁾

Το DSM-V έχει σχεδιαστεί με σκοπό να συμπληρώσει την κλινική διαδικασία κατά την οποία η διάγνωση γίνεται σε 2 βήματα: αρχικά πραγματοποιείται διάγνωση του συνδρόμου και στη συνέχεια εξετάζονται όλοι οι πιθανοί αιτιογόνοι παράγοντες, ώστε να διαπιστωθεί η αιτιολογία. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η ήπια και η μείζον νευρογνωστική διαταραχή αποτελούν υποκατηγορίες σύμφωνα με κάποια αιτιολογία.

Σε πολλούς ασθενείς με νευρογνωστικές διαταραχές, υπάρχουν ενδείξεις συγκεκριμένης αιτιογόνους διαταραχής, όπως η νόσος Parkinson, η νόσος Huntington, η τραυματική εγκεφαλική βλάβη, ο HIV ή η μόλυνση από AIDS ή κάποιο εγκεφαλικό επεισόδιο). Σε άλλους πάλι ασθενείς, εκδηλώνονται πρώτα τα γνωστικά και συμπεριφορικά συμπτώματα και στη συνέχεια, έπειτα από μία εκτενή πορεία, αποκαλύπτεται η αιτιολογία, η οποία μπορεί να είναι η νόσος Alzheimer, κάποια εγκεφαλοαγγειακή νόσος, η εκφύλιση των μετωποκροταφικών λοβών και η νόσος με σωμάτια Lewy. Περιστασιακά, και ιδίως σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, είναι

πιθανός ο εντοπισμός πολλαπλών αιτιογόνων παραγόντων, με έναν ή δύο από αυτούς να προεξέχουν.

Παραλήρημα

Ο όρος «παραλήρημα» προέρχεται από τη λατινική λέξη *delirare*, η οποία σημαίνει «βγαίνω από το αυλάκι», δηλαδή παρεκκλίνω από μία ευθεία γραμμή, τρελαίνομαι.⁽¹⁸⁾ Πρόκειται για ένα σοβαρό ψυχιατρικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από οξεία έναρξη, με ελλείμματα στην προσοχή και άλλους γνωστικούς τομείς. Οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν διαταραγμένη διέγερση, όπου από ένα στάδιο με μειωμένη ανταπόκριση σχεδόν σε κώμα υπερπηδούν σε ένα στάδιο αυξημένης επαγρύπνησης και ταραχής. Παράλληλα, τα άτομα ενδέχεται να βιώσουν έντονα διασπαστικά συμπτώματα ψύχωσης, όπως ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις ή αλλαγές στη διάθεση. Σε γενικές γραμμές, παρατηρείται διακύμανση στην παρουσία και την ένταση των παραληρητικών συμπτωμάτων. Το παραλήρημα δεν έχει σταθερή διάρκεια, καθώς ο μεγαλύτερος όγκος των συμπτωμάτων λαμβάνει χώρα εντός μερικών ημερών, αλλά σε ένα ποσοστό της τάξης του 20% των ασθενών κάποια επεισόδια συνεχίζουν να πραγματοποιούνται τις επόμενες εβδομάδες ή και μήνες.^(19,20)

Ο επιπολασμός του παραληρήματος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το δείγμα στο οποίο αναφερόμαστε. Σε ηλικιωμένους ασθενείς που νοσηλεύονται σε κάποιο νοσοκομείο, για παράδειγμα, το ποσοστό παραληρήματος είναι γύρω στο 23%,⁽²¹⁾ ενώ σε ασθενείς μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο φτάνει το 25%.⁽²²⁾ Στα βρέφη, τα παιδιά και τους εφήβους τα πράγματα δεν είναι τόσο ξεκάθαρα. Το ποσοστό κυμαίνεται από 4% και φτάνει έως και το 50% σε περιπτώσεις ασθενείας.⁽²³⁾

Το παραλήρημα μπορεί να πυροδοτηθεί από πολλαπλά αίτια, μερικά εκ των οποίων είναι: κάποια οξεία ιατρική πάθηση, η χρήση ναρκωτικών ουσιών ή η στέρηση αυτών, κάποιο τραύμα ή χειρουργική επέμβαση. Αν και οι περισσότεροι αιτιογόνοι παράγοντες δεν προέρχονται από τον εγκέφαλο, δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο πρόκλησης παραληρήματος από κάποια αρχική νευρολογική αιτία, όπως για παράδειγμα το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η κατηγοριοποίηση του παραληρήματος, όπως συμβαίνει και σε άλλες διαταραχές του εγκεφάλου, είναι ωφέλιμη για μεγαλύτερη κατανόηση και καλύτερη διαχείριση της διαταραχής σε σύγκριση με μία ενιαία οντότητα.⁽²⁴⁾ Το παραλήρημα μπορεί να κατηγοριοποιηθεί βάσει διάφορων τομέων, όπως ο φαινότυπος, τα νευροπαθολογικά ευρήματα ή η αιτιολογία.⁽²⁵⁾ Έτσι, το παραλήρημα μπορεί να

υποδιαιρεθεί σε υποδραστήριο, υπερδραστήριο ή μικτό τύπο, με βάση τα επικρατέστερα κινητικά χαρακτηριστικά δραστηριότητας⁽²⁵⁾, ή με βάση την αιτιολογία σε: παραλήρημα λόγω υποξίας, σήψης, έκθεσης σε υπνωτικές ουσίες ή κάποιου μεταβολικού νοσήματος, όπως νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.⁽²⁶⁾ Και τα 2 αυτά σχήματα έχουν προγνωστική σημασία, με το υποδραστήριο παραλήρημα να συνδέεται με δυσμενέστερα αποτελέσματα, τα οποία μπορεί να αφορούν υψηλότερη θνησιμότητα, μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο, αυξημένο αριθμό πτώσεων, ιδρυματοποίηση και χαμηλότερη ποιότητα ζωής.⁽²⁷⁻²⁹⁾

Σύμφωνα με το DSM-5, υπάρχουν 5 κριτήρια για τη διάγνωση του παραληρήματος:⁽²⁾

1. Ενδείξεις διατάραξης της προσοχής και της επίγνωσης.

Το κώμα δε θεωρείται διατάραξη της προσοχής και της επίγνωσης. Για να αποδοθεί το κριτήριο 1 σε κάποιον ασθενή, πρέπει να βρίσκεται σε κατάσταση καλύτερη του κώματος, αλλά ταυτόχρονα να είναι ανίκανο να παράγει λόγο και να συμμετέχει σε γνωστικά τεστ. Σ' αυτήν την περίπτωση μάλιστα, πρόκειται για σοβαρή διατάραξη της προσοχής και, επομένως, πληρείται το κριτήριο 1.

2. Η διατάραξη αυτή πρέπει να προκλήθηκε εντός σύντομου χρονικού διαστήματος, συνήθως εντός ολίγων ημερών.

3. Το άτομο παρουσιάζει ελλείμματα σε τουλάχιστον άλλον έναν γνωστικό τομέα.

4. Τα ελλείμματα του κριτηρίου 1 και 3 δεν μπορούν να εξηγηθούν καλύτερα από κάποια άλλη νευρογνωστική διαταραχή.

5. Τα ελλείμματα του κριτηρίου 1 και 3 δεν μπορούν να εξηγηθούν καλύτερα από κάποια ιατρική πάθηση, τη χρήση ή στέρηση ουσιών ή την έκθεση σε τοξίνες.

Ταυτόχρονα, το ICD-10, για τη διάγνωση του παραληρήματος πρέπει να πληρούνται τα εξής κριτήρια:

- Ενδείξεις συμπτωμάτων σε αρκετούς τομείς συνείδησης και προσοχής.
- Καθολική διατάραξη γνωστικών λειτουργιών.
- Ψυχοκινητική διατάραξη.
- Αλλαγές στον κύκλο ύπνου-αφύπνισης.
- Συναισθηματικές αλλαγές.

Ωστόσο, συνήθως προτιμάται η χρήση των κριτηρίων του DSM-5 για τη διάγνωση του παραληρήματος, καθώς τα κριτήρια του ICD-10 είναι πιο περιοριστικά και αποκλείουν πολλούς ασθενείς που χρήζουν διάγνωσης.⁽³⁰⁾ Από την άλλη πλευρά, τα κριτήρια του DSM-5 για τη διάγνωση του παραληρήματος είναι γενικά και θα μπορούσαν να ισχύουν σε αναρίθμητες άλλες νευρολογικές καταστάσεις. Για τον λόγο αυτόν, ο όρος παραλήρημα χρησιμοποιείται σε ασθενείς χωρίς άλλες νευρολογικές παθήσεις. Γενικά, είναι δύσκολο να εντοπίσουμε την ακριβή αιτία του παραληρήματος καθώς τις περισσότερες φορές ο ασθενής έχει εκτεθεί σε ποικίλους επιβαρυντικούς παράγοντες.⁽³¹⁾ Επιβαρυντικοί παράγοντες θεωρούνται κάποια χαρακτηριστικά από το υπόβαθρο του ασθενούς που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης παραληρήματος, όπως η αύξηση της ηλικίας, γνωστικά ελλείμματα (όπως στην περίπτωση της άνοιας)⁽³²⁾ ή κάποιας αναπτυξιακής καθυστέρησης)⁽³³⁾, να παρουσιάζει ασθενικότητα, να εκδηλώνει συννοσηρότητα (συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών και νεφρικών ασθενειών), κατάθλιψη ή άλλες ψυχιατρικές παθήσεις⁽³⁴⁾, η χρήση αλκοόλ, κακή διατροφική κατάσταση⁽³⁵⁾ ή οπτική και ακουστική αναπηρία.⁽³⁶⁾ Το τελικό ποσοστό επικινδυνότητας αποτελεί συνιστώσα του πόσοι από αυτούς του παράγοντες συνυπάρχουν και σε τι βαθμό βρίσκεται ο καθένας από αυτούς.

Παράλληλα, υπάρχουν μερικές συνθήκες που επιταχύνουν την πρόκληση παραληρήματος, όπως κάποια οξεία ιατρική πάθηση (όπως η σηψαιμία, η υπογλυκαιμία, το εγκεφαλικό επεισόδιο ή η υπατική ανεπάρκεια), κάποιος τραυματισμός (όπως κάταγμα ή τραυματισμός του κεφαλιού), χειρουργική επέμβαση, η μηχανική υποστήριξη της ζωής⁽³⁷⁾ ή το ψυχολογικό στρες.^(36,38) Συνήθως, συνυπάρχουν στον ασθενή περισσότεροι από ένας επιταχυντικοί παράγοντες.⁽³⁹⁾ Το παραλήρημα σχετίζεται με χρήση ουσιών ή την αποστέρωση αυτών, κάποια αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή και μερικά φάρμακα, όπως για παράδειγμα, οι βενζοδιαζεπίνες, οι διχυδροπυριδίνες, τα αντισταμινικά και τα οπιώδη.⁽⁴⁰⁾

Ταυτόχρονα, δεν είναι σπάνιο το επίμονο παραλήρημα, το οποίο διαρκεί για εβδομάδες ή και μήνες, με ένα 20% των ασθενών να βιώνει παραληρητικά συμπτώματα για 6 μήνες.⁽⁴¹⁾ Το εύρος των συμπτωμάτων και η σοβαρότητα αυτών, εξαρτώνται από παραμέτρους όπως τον βαθμό διαταραχής των νευροψυχολογικών τομέων, του επίπεδου διέγερσης, της προσοχής, της μνήμης, του

αντιληπτικού επιπέδου, του επιπέδου εγρήγορσης, την ύπαρξη ψυχωτικών χαρακτηριστικών, τη διατάραξη της διάθεσης, την προέλευση και τη διάρκεια του παραληρήματος.⁽⁴²⁾

Η διάγνωση του παραληρήματος πραγματοποιείται σε δύο φάσεις. Αρχικά, πραγματοποιείται παρά την κλίνη αξιολόγηση για την εξακρίβωση του επιπέδου προσοχής και εγρήγορσης στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής, την παρουσία άλλων γνωστικών ελλειμμάτων, ψυχωτικών χαρακτηριστικών ή κάποιας άλλης ψυχικής ανωμαλίας. Στη συνέχεια, εντοπίζονται οι ενδείξεις οξείας έκπτωσης της προσοχής και της επίγνωσης από προηγούμενο σημείο αναφοράς. Οι ενδείξεις αυτές μπορεί να μην έχουν σταθερή παρουσία, διάρκεια ή σοβαρότητα. Οι πληροφορίες μπορεί να προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή, ιατρονοσηλευτικό προσωπικό ή τους οικείους του ασθενούς. Αφού έχει πραγματοποιηθεί η διάγνωση, γίνεται έλεγχος για άλλα σημάδια παραληρήματος, όπως παραισθήσεις ή αλλαγές στη διάθεση, ώστε να διαμορφωθεί ένα ολοκληρωμένο προφίλ του ασθενούς.

Οι κύριες διαδικασίες που πραγματοποιούνται στον εγκέφαλο και πυροδοτούν την εμφάνιση του παραληρήματος περιλαμβάνουν αλλαγές στη συνδεσιμότητα, νευρωνική φλεγμονή, μεταβολές στα γλοιακά κύτταρα και αγγειακές αλλαγές. Αρχικά, η συνδεσιμότητα του δικτύου του εγκεφάλου παρουσιάζει έκπτωση λόγω της γήρανσης και της νευροεκφύλισης, με αποτέλεσμα οι χολινεργικοί και νοραδρενεργικοί νευρωνικοί πληθυσμοί να μειώνονται.⁽⁴³⁾

Δεύτερον, τόσο η μικρογλοία όσο και τα αστροκύτταρα είναι προγραμματισμένα από τον υπάρχοντα νευροεκφυλισμό να παράγουν υπερβολικές προφλεγμονώδεις αποκρίσεις σε δευτερογενή φλεγμονώδη ερεθίσματα, επιδεινώνοντας έτσι τη φλεγμονή ειδικά σε περιοχές που είναι ευάλωτες από νευροεκφυλισμό.^(44,45) Επιπρόσθετα, τα αστροκύτταρα επηρεάζονται μεταβολικά όταν χάνουν τις αλληλεπιδράσεις με υγιείς νευρώνες κατά τη διάρκεια του νευροεκφυλισμού, υπονομεύοντας περαιτέρω την υποστήριξή τους στον νευρωνικό μεταβολισμό.⁽⁴⁶⁾ Τρίτον, η γήρανση και ο νευροεκφυλισμός προκαλούν αλλοιώσεις στα αγγεία του εγκεφάλου.⁽⁴⁷⁾ Αυτές οι αγγειακές αλλαγές οδηγούν σε εξασθενημένη αιμάτωση του εγκεφάλου και αγγειακή αντιδραστικότητα, διακοπή της μεταφοράς του σημαντικές πρωτεΐνες του πλάσματος στον εγκέφαλο⁽⁴⁸⁾, καθώς επίσης και διαρροή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, που

δυναμικά καθιστά τον εγκέφαλο πιο ευάλωτο σε διαταραχές της παροχής ενέργειας ή οξυγόνου και επηρεάζει την κυκλοφορία των φλεγμονωδών μορίων. Σε αυτές τις διεργασίες μπορεί να προστεθεί και το ενδεχόμενο το οξύ στρες να διαταράξει τη λειτουργία του ευάλωτου εγκεφάλου. Η πιθανότητα αυτή αυξάνεται περαιτέρω από την κακή διατροφή, την ανεπαρκή ενυδάτωση και από τη συσχετιζόμενη με τη διαδικασία της γήρανσης νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, προκαλώντας βραδύτερο μεταβολισμό και κάθαρση από τα δυνητικά νευροτοξικά φάρμακα και μεταβολίτες.⁽⁴⁸⁾ Επομένως, οξείες μεταβολές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια οξείας ασθένειας ή τραύματος, έχουν μεγαλύτερες επιπτώσεις σε έναν ευάλωτο εγκέφαλο απ' ό,τι σε έναν νεαρό και υγιή εγκέφαλο.

Η ποιότητα ζωής ασθενών με παραλήρημα είναι συνυφασμένη με δυσμενή αποτελέσματα. Οι συνέπειες αυτές μπορεί να έχουν βραχυπρόθεσμες επιδράσεις, όπως πτώσεις, πνευμονία από εισρόφηση ή δυσφορία κατά τη διάρκεια του παραληρητικού επεισοδίου ή τις επόμενες ημέρες και αυξάνουν την πιθανότητα πρόωρης θνησιμότητας.^(49,50) Παράλληλα, έρευνες έχουν δείξει ότι το παραλήρημα συνδέεται μακροπρόθεσμα με αυξημένη θνησιμότητα εντός 1 έτους και αναπηρία.⁽⁵¹⁾ Επιπρόσθετα, ασθενείς χωρίς άνοια, οι οποίοι βίωσαν κάποιο παραληρητικό επεισόδιο, εμφανίζουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας στο μέλλον σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν βιώσει.⁽⁵²⁾ Τέλος, το παραλήρημα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης, άγχους και της διαταραχής μετα-τραυματικού στρες (PTSD).⁽⁵³⁾

Ήπια νευρογνωστική διαταραχή

Η διάγνωση της ήπιας νευρογνωστικής διαταραχής απευθύνεται σε άτομα με γνωστικά ελλείμματα που υπερβαίνουν τα αναμενόμενα για την ηλικιακή κατηγορία στην οποία ανήκουν, αλλά δεν περιορίζουν την ικανότητα του ατόμου να ζει ανεξάρτητα. Αυτές οι δυσκολίες μπορεί να μην είναι εμφανείς από τον περίγυρο του ατόμου (τους συναδέλφους, την οικογένεια ή τους φίλους) και παρακινούν το άτομο να βρει αντισταθμιστικές μεθόδους για την κάλυψή τους. Η ήπια γνωστική διαταραχή διακρίνει τα άτομα που ζουν ανεξάρτητα και παρουσιάζουν φυσιολογικό γνωστικό προφίλ, από τα άτομα που έχουν δυσκολίες, αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια για άνοια.⁽⁵⁴⁾ Η διάκριση μεταξύ της ήπιας από τη μείζονα νευρογνωστική διαταραχή, πραγματοποιείται με ψυχομετρικά τεστ. Ασθενείς με ήπια νευρογνωστική διαταραχή πρέπει να αποκλίνουν 1 με 2 τυπικές αποκλίσεις κάτω από τον μέσο όρο των αναμενόμενων αποδόσεων για το ηλικιακό και μορφωτικό τους επίπεδο, ενώ οι ασθενείς με την κύρια διαταραχή έχουν έκπτωση τουλάχιστον 2 τυπικές αποκλίσεις από τη νόρμα ή επιτυγχάνουν το 1/3 αυτής ή και λιγότερο.

Με απλά λόγια, η ήπια γνωστική διαταραχή περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών όπου η γνωστική έκπτωση που σχετίζεται με την ηλικία και η άνοια είναι υπό αμφισβήτηση.⁽⁵⁵⁾

Ο επιπολασμός της ήπιας γνωστικής διαταραχής υπολογίζεται περίπου στο 14% με 18% των ατόμων άνω των 70 ετών και αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης άνοιας, και συγκεκριμένα νόσο Alzheimer.⁽⁵⁵⁾ Το ετήσιο ποσοστό επιδείνωσης από ήπια γνωστική διαταραχή σε άνοια νόσου Alzheimer κυμαίνεται από 5% έως 20%, με τις εκτιμήσεις να είναι υψηλότερες σε κλινικούς ασθενείς.⁽⁵⁶⁾ Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί πως δεν οδηγούνται όλοι οι ασθενείς με ήπια γνωστική διαταραχή σε άνοια, ακόμη και 10 χρόνια αργότερα.⁽⁵⁶⁾ Πρωταρχικό μέλημα στη διαχείριση των νευροεκφυλιστικών ανοιών πρέπει να είναι η πρώιμη διάγνωση των διαταραχών, με στόχο την αποτελεσματική παρέμβαση για την τροποποίηση της πορείας της νόσου.

Οι βιοδείκτες καθιστούν εφικτή την πρόγνωση πιθανής μετάπτωσης των ήπιων ελλειμμάτων σε άνοια. Στην περίπτωση της νόσου Alzheimer,

Σύμφωνα με το DSM-5, τα διαγνωστικά κριτήρια της ήπιας νευρογνωστικής διαταραχής είναι:

1. Ενδείξεις περιορισμένης γνωστικής έκπτωσης από προηγούμενο επίπεδο επίδοσης σε τουλάχιστον έναν νευρογνωστικό τομέα (σύνθετη προσοχή, εκτελεστική λειτουργία, μάθηση και μνήμη, γλώσσα, αντιληπτικο-κινητική λειτουργία, κοινωνική νόηση), οποίες μπορεί να βασίζονται:
 - Σε προσωπική ανησυχία του ίδιου του ασθενούς ή του κλινικού.
 - Σε ελλείμματα στη γνωστική επίδοση κατά προτίμηση καταγεγραμμένα και μετρημένα από σταθμισμένα νευροψυχολογικά τεστ, ή σε περίπτωση απουσίας τους, κάποιων άλλων ποσοτικών κλινικών δοκιμασιών.
 2. Τα νευρογνωστικά ελλείμματα δεν παρεμποδίζουν την ικανότητα του ατόμου να είναι ανεξάρτητο στις απαιτήσεις της καθημερινότητας, το οποίο αφορά σύνθετες λειτουργικά δραστηριότητες, όπως η εξόφληση λογαριασμών ή η διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής, αλλά ενδεχομένως να χρειάζονται περισσότερη προσπάθεια, αντισταθμιστικές τεχνικές ή διευκόλυνση.
 3. Τα νευρογνωστικά ελλείμματα δεν παρατηρούνται αποκλειστικά στο πλαίσιο παραληρήματος.
 4. Τα νευρογνωστικά ελλείμματα δεν μπορούν να ερμηνευτούν από κάποια άλλη ψυχική διαταραχή, όπως για παράδειγμα η μείζων κατάθλιψη ή η σχιζοφρένεια.
- Τα γνωστικά ελλείμματα στην ήπια νευρογνωστική διαταραχή δεν επεμβαίνουν στην ικανότητα του ατόμου να ζει ανεξάρτητα και να φέρνει σε πέρας καθημερινές δραστηριότητες. Τα άτομα συνήθως δε λειτουργούν στο βέλτιστο δυνατό βαθμό, με αποτέλεσμα οι απαιτήσεις της καθημερινότητας να γίνονται πιο κοπιαστικές και να χρειάζονται περισσότερη προσπάθεια. Για τον λόγο αυτό, συχνά τα άτομα με ήπιες νευρογνωστικές διαταραχές καταφεύγουν στην υιοθέτηση αντισταθμιστικών στρατηγικών προκειμένου να διατηρήσουν την ανεξαρτησία τους. Το κριτήριο-κλειδί για τη διαφοροποίηση της ήπιας από τη μείζονα νευρογνωστική διαταραχή είναι κατά πόσο το επίπεδο λειτουργικότητας επιτρέπει στα άτομα να ζουν ανεξάρτητα και βασίζεται τόσο σε αναφορές του ίδιου του ατόμου και του κύκλου του, όσο και σε αντικειμενικές παρατηρήσεις και μετρήσεις του κλινικού.

Το ποσοστό των ασθενών το οποίο θα προχωρήσει από την ήπια νευρογνωστική διαταραχή στη μείζονα, δηλαδή την άνοια, εξαρτάται από ένα πλήθος επιβαρυντικών παραγόντων. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να υποδιαιρεθούν σε 2 κατηγορίες: τους μη τροποποιήσιμους, δηλαδή αυτούς που δεν μπορεί να μετριαστεί η επίδρασή τους και τους τροποποιήσιμους, οι οποίοι εξαρτώνται από το άτομο και τον τρόπο ζωής τους. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες θεωρούνται η μεγάλη ηλικία, το θηλυκό φύλο, ο γονότυπος της απολιποπρωτεΐνης E (APO E) και το αλληλόμορφο γονίδιο ε4. Από την άλλη, τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο του ατόμου⁽⁵⁸⁾, το μορφωτικό επίπεδο⁽⁵⁹⁾, το κάπνισμα και τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης.⁽⁶⁰⁾ Από αυτούς, οι πιο επιβαρυντικοί για την ανάπτυξη μείζονος νευρογνωστικής διαταραχής είναι το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και τα ανεβασμένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα.⁽⁶⁰⁾ Έχει αποδειχθεί πως η σωματική άσκηση- και ειδικά η αερόβια άσκηση- μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης άνοιας, καθώς βελτιώνει τη λειτουργία του αγγειαγκεφαλικού και του αναπνευστικού συστήματος, ενεργοποιεί τον εγκεφαλικό νευροτροφικό παράγοντα, ενώ μειώνει την απόκριση οξειδωτικού στρες και φλεγμονής.⁽⁶¹⁾ Έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ των ασθενών που ασκούνται με τους αυξημένους ιπποκάμπιους και προμετωπιαίους όγκους⁽⁶²⁾, καθώς και τους αυξημένους όγκους του φλοιού του προσαγωγίου⁽⁶³⁾, οι οποίοι συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας.^(64,65) Αντίθετα, υψηλή ομάδα κινδύνου ανάπτυξης νευρογνωστικών διαταραχών ή άνοιας αποτελούν οι ασθενείς με μειωμένους όγκους φαιάς ουσίας.⁽⁶⁶⁾

Μείζων νευρογνωστική διαταραχή (άνοια)

Ο όρος μείζων νευρογνωστική διαταραχή χρησιμοποιείται στο DSM-5 ως μία εναλλακτική του όρου άνοια για διάφορους λόγους. Αν και οφείλουμε να αναγνωρίσουμε τη μακρά πορεία του όρου «άνοια και του πόσο εξοικειωμένοι είναι με τη χρήση της τόσο οι κλινικοί όσο και το ευρύτερο κοινό, παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς.⁽¹⁾ Κατ' αρχάς, ο όρος άνοιας χρησιμοποιείται για να περιγράψει άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και είναι πολύ σπάνιο να χρησιμοποιηθεί για νεαρά άτομα με σοβαρά γνωστικά ελλείμματα για παράδειγμα λόγω τραυματικής βλάβης του εγκεφάλου ή HIV. Συνήθως, ο όρος άνοια είναι συνυφασμένος με τη νόσο Alzheimer. Ωστόσο, η αλλαγή του όρου δεν πρόκειται να εξαλείψει εντελώς το στίγμα και να συμβεί καθολικά από τη μία στιγμή στην άλλη. Ο όρος άνοια μπορεί να εξακολουθήσει να χρησιμοποιείται για άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, αλλά και σε κλινικά περιβάλλοντα λόγω συνήθειας, ενώ ο όρος μείζων νευρογνωστική διαταραχή είναι καταλληλότερος για άτομα μικρότερης ηλικίας.

Η Αμερικανική Εταιρεία Γηριατρικής Ψυχιατρικής προτείνει την παρακάτω ορισμό της άνοιας με βάση το DSM-IV: Η άνοια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από καθολική γνωστική έκπτωση στη μνήμη και σε τουλάχιστον άλλον έναν τομέα της γνώσης επηρεάζεται, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται σημαντικά η λειτουργία του ατόμου και η ικανότητά του να φέρνει σε πέρας τις απαιτήσεις της καθημερινότητας.^(67,68)

Σύμφωνα με το DSM-5, τα διαγνωστικά κριτήρια της μείζονος νευρογνωστικής διαταραχής (ή άνοιας) είναι:

1. Ενδείξεις αξιοσημείωτης έκπτωσης από ένα προηγούμενο στάδιο λειτουργικότητας με ελλείμματα σε τουλάχιστον έναν από τους κύριους νευρογνωστικούς τομείς (σύνθετη προσοχή, εκτελεστική λειτουργία, μάθηση και μνήμη, γλώσσα, αντιληπτικο-κινητική λειτουργία, κοινωνική νόηση), οποίες μπορεί να βαίζονται:
 - Σε προσωπική ανησυχία του ίδιου του ασθενούς ή του κλινικού.
 - Σε ελλείμματα στη γνωστική επίδοση κατά προτίμηση καταγεγραμμένα και μετρημένα από σταθμισμένα νευροψυχολογικά τεστ, ή σε περίπτωση απουσίας τους, κάποιων άλλων ποσοτικών κλινικών δοκιμασιών.
2. Τα νευρογνωστικά ελλείμματα επηρεάζουν την ανεξαρτησία του ατόμου σε καθημερινές δραστηριότητες, με αποτέλεσμα να

χρειάζεται βοήθεια τουλάχιστον για τις σύνθετα λειτουργικά δραστηριότητες, όπως η πληρωμή λογαριασμών ή η διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής.

3. Τα γνωστικά ελλείμματα δεν πραγματοποιούνται αποκλειστικά στα πλαίσια παραληρήματος.
4. Τα γνωστικά ελλείμματα δεν μπορούν να εξηγηθούν καλύτερα με κάποια άλλη ψυχική διαταραχή. Ειδικότερα:
 - Χωρίς διαταραχές στη συμπεριφορά: αν τα γνωστικά ελλείμματα συμβαίνουν χωρίς την παρουσία κλινικά αξιοσημείωτης συμπεριφορικής διατάραξης.
 - Με διαταραχές στη συμπεριφορά: αν τα γνωστικά ελλείμματα συνοδεύονται από κλινικά αξιοσημείωτες συμπεριφορικές διαταραχές, όπως ψυχωτικά συμπτώματα, διαταραχή της διάθεσης, σύγχυση, απάθεια ή κάποιο άλλο συμπεριφορικό σύμπτωμα. Για παράδειγμα, τέτοια συμπτώματα μπορούν να παρατηρηθούν στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και τη σχιζοφρένεια.

Προσδιοριστές:

- Με βάση την αιτιολογία: λόγω νόσου Alzheimer, μετωποκροταφικής εκφύλισης, νόσου με σωμάτια Lewy, αγγειακών νόσων, τραυματικής βλάβης του εγκεφάλου, χρήσης ουσιών ή φαρμακευτικής αγωγής, μόλυνση από HIV, νόσου Prion, νόσου Parkinson, νόσου Huntington ή κάποιας άλλης ιατρικής πάθησης.
- Με βάση τη βαρύτητα:
 - ήπια: όπου εντοπίζονται δυσκολίες σε λειτουργικές δραστηριότητες της καθημερινότητας, όπως οι δουλειές του σπιτιού και η διαχείριση χρημάτων.
 - μέτρια: όπου εμφανίζονται δυσκολίες σε βασικές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, όπως η ένδυση και η σίτιση.
 - σοβαρή: όπου το άτομο είναι πλήρως εξαρτημένο.

Η άνοια χαρακτηρίζεται από χρόνια, επίκτητη απώλεια ικανοτήτων σε τουλάχιστον δύο νευρογνωστικούς τομείς, προκαλούμενη από κάποια εγκεφαλική νόσο ή τραυματισμό.

Κατηγοριοποίηση των νευρογνωστικών διαταραχών με βάση την αιτιολογία

Η ταξινόμηση των νευρογνωστικών διαταραχών σύμφωνα με το DSM-5 σχεδιάστηκε για να συμπληρώσει τη κλινική διαδικασία κατά την οποία γίνεται η διάγνωση σε δύο βήματα: πρώτα γίνεται μια συνδρομική διάγνωση και στη συνέχεια εξετάζονται οι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες για να αποδοθούν αιτιολογίες. Οι ήπιες και μείζονες νευρογνωστικές διαταραχές είναι επομένως κατηγοριοποιημένες με βάση την αιτιολογία.⁽⁶⁷⁾

Σε πολλούς ασθενείς με νευρογνωστικές διαταραχές, υπάρχουν ενδείξεις για μια αιτιολογική διαταραχή όπως η νόσος Parkinson, η νόσος Huntington, κάποια τραυματική εγκεφαλική βλάβη, η λοίμωξη από HIV ή AIDS, ή κάποιο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε άλλους ασθενείς η γνωστική έκπτωση και τα συμπτώματα συμπεριφοράς εκδηλώνονται πρώτα, ενώ έπειτα από μια μακροσκελή διαδικασία αποκαλύπτονται αιτιολογίες όπως στη νόσο Alzheimer, την εγκεφαλοαγγειακή ασθένεια, την εκφύλιση μετωποκροταφικών λοβών και τη νόσο με σωματίδια Lewy. Περιστασιακά, και ειδικά σε ηλικιωμένα άτομα, μπορεί να συνυπάρχουν πολλαπλοί αιτιογόνοι παράγοντες, οι οποίοι θα πρέπει να διαγνωστούν όλοι, αλλά με έναν ή δύο από αυτούς να υπερτερούν των υπολοίπων. Για παράδειγμα, η μείζων νευρογνωστική διαταραχή μπορεί να οφείλεται σε παθολογία που προέρχεται τόσο από τη νόσο Alzheimer, όσο και από κάποια εγκεφαλοαγγειακή νόσο, αλλά στην περίπτωση αυτή πρέπει να διαγνωστούν και τα δύο.

Τα αιτιολογικά κριτήρια για τους υποτύπους των νευρογνωστικών διαταραχών είναι τα ίδια τόσο για τις ήπιες όσο και τις μείζονες νευρογνωστικές διαταραχές, αν και η εξακρίβωση της αιτιολογία στην ήπια νευρογνωστική διαταραχή είναι δυσκολότερη, με αποτέλεσμα να παραμείνει απροσδιόριστη σε πολλούς ασθενείς.

Για ορισμένες από τις αιτιολογίες, η κλινική εικόνα καθορίζει επίσης το επίπεδο βεβαιότητας στην αιτιολογική διάγνωση, με το «πιθανό» να αντιπροσωπεύει υψηλότερη επίπεδο βεβαιότητας από το «δυνατό».

Παράλληλα με το DSM-5, για να εξασφαλιστεί μεγαλύτερος βαθμός ακρίβειας, μπορούν να προστεθούν επιπρόσθετα κριτήρια, όπως βιοδείκτες, είτε με στροφή σε εναλλακτικά κριτήρια, καθώς

ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν πως για μια «σίγουρη» αιτιολογική διάγνωση απαιτεί νευροπαθολογική επιβεβαίωση από αυτοψία ή βιοψία.^(69,70)

Τέλος, για να οδηγηθούμε σε ασφαλή διάγνωση, ακολουθούμε τα εξής βήματα: πρώτον, πρέπει να είναι πληρούνται τα κριτήρια για ήπια ή μείζονα νευρογνωστική διαταραχή και στη συνέχεια πρέπει να διαπιστωθεί η σχετική αιτιολογία, ενώ πρέπει να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες. Ως παράδειγμα, το κριτήριο για νευρογνωστική διαταραχή λόγω μόλυνσης από τον ιό HIV απαιτούν από τους ασθενείς με γνωστική δυσλειτουργία να έχουν τεκμηριωθεί ενδείξεις μόλυνσης με HIV. Στη συνέχεια πρέπει να αποκλειστούν πιθανές αιτίες που δεν σχετίζονται με τον HIV, συμπεριλαμβανομένων δευτερογενείς εγκεφαλικές ασθένειες όπως η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια ή κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα.⁽²⁾

Σύμφωνα με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-5, οι υποκατηγορίες των νευρογνωστικών διαταραχών με βάση την αιτιολογία είναι, λόγω:

- Νόσου Alzheimer
- Εκφύλισης μετωποκροταφικών λοβών
- Λοίμωξης από τον ιό HIV
- Νόσου Huntington
- Νόσου με σωμάτια Lewy
- Νόσου Parkinson
- Νόσου Prion
- Χρήσης ουσιών ή/και φαρμάκων
- Τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης
- Αγγειακής νόσου
- Κάποιας άλλης ιατρικής κατάστασης
- Πολλαπλών αιτιολογιών

Άνοια λόγω της νόσου Alzheimer

Η άνοια τύπου Alzheimer είναι μία προοδευτική, θανατηφόρα νευροεκφυλιστική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επιδείνωση της γνωστικής ικανότητας και της μνήμης, με προοδευτική έκπτωση στην ικανότητα του ατόμου να εκτελεί δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και συνοδεύεται από πλήθος νευροψυχιατρικών και συμπεριφορικών συμπτωμάτων.⁽⁷¹⁾ Αποτελεί την πιο συχνή μορφή άνοιας για τα ηλικιωμένα άτομα, καθώς αριθμεί περίπου τα 2/3 όλων των ασθενών με άνοια και το 60 με 70% των περιπτώσεων προοδευτικών γνωστικών ελλειμμάτων σε υπερήλικες.⁽⁷²⁾ Εκτιμάται πως τα ποσοστά αυτά θα αυξηθούν στο μέλλον, όσο αυξάνεται το προσδόκιμο ζωής.⁽⁷¹⁾

Τα ελλείματα των ατόμων με άνοια λόγω Alzheimer προσανατολίζονται γύρω από τη μνήμη και τη μάθηση, ωστόσο εντοπίζονται επίσης διαταραχές στη γλώσσα και την οπτικοχωρική ή εκτελεστική λειτουργία.⁽⁶⁸⁾ Αναλυτικότερα, τα ελλείματα μνήμης αφορούν την ικανότητα του ατόμου να μαθαίνει καινούργιες πληροφορίες ή να ανακαλεί πληροφορίες που ήδη γνωρίζει. Τα γλωσσικά ελλείματα αφορούν κυρίως τη δυσκολία κατανόησης του λόγου, η οποία οδηγεί σε αδυναμία ανταπόκρισης (αφασία). Οι οπτικοχωρικές δυσκολίες οδηγούν σε αδυναμία αναγνώρισης και χρήσης παρόμοιων αντικειμένων (αγνωσία), ενώ η δυσκολία περάτωσης σύνθετων πράξεων που απαιτούν των μυϊκό συντονισμό (απραξία) αντανakλά ελλείματα στην εκτελεστική λειτουργία. Τέλος, τα άτομα με άνοια λόγω νόσου Alzheimer εμφανίζουν αδυναμία οργάνωσης, σχεδιασμού και εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων.⁽⁷⁵⁾

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Γηριατρικής Ψυχιατρικής, η άνοια λόγω Alzheimer χαρακτηρίζεται από έκπτωση κυρίως στις φλοιώδεις πτυχές της γνωστικής λειτουργίας, δηλαδή τη μνήμη, τη γλώσσα και την πράξη) και ακολουθεί μια χαρακτηριστική χρονική ακολουθία με σταδιακή έναρξη και εξέλιξη. Η νόσος Alzheimer αποτελεί μια συγκεκριμένη εκφυλιστική νόσο του εγκεφάλου, κυρίως στη μεσαία περιοχή του κροταφικού λοβού⁽⁷³⁾, που χαρακτηρίζεται από αμυλοειδή (ή γεροντικές) πλάκες, νευροϊνιδιακούς σωρούς και προοδευτική απώλεια νευρώνων.⁽⁷⁴⁾

Για τη διάγνωση της μείζονος νευρογνωστικής διαταραχής λόγω της νόσου Alzheimer, σύμφωνα με το DSM-5, είναι απαραίτητη η

έκπτωση σε τουλάχιστον 2 γνωστικούς τομείς, ένας εκ των οποίων θα πρέπει να είναι η μάθηση και η μνήμη, ενώ για τη διάγνωση της ήπιας νευρογνωστικής διαταραχής λόγω της νόσου Alzheimer επαρκεί το έλλειμμα στη μάθηση και τη μνήμη, εντούτοις η αιφνίδια έναρξη και η προοδευτική εξασθένηση είναι απαραίτητες.⁽⁷⁶⁾

Ασθενείς με άνοια λόγω νόσου Alzheimer είναι πολύ πιθανό να εμφανίσουν νευροψυχιατρικά συμπτώματα σε κάποια φάση κατά τη διάρκεια της νόσου, τα οποία συχνά αναφέρονται ως συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα της άνοιας. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν: επιθετικότητα, κατάθλιψη, απάθεια, άγχος, ψευδαισθήσεις και παραισθήσεις. Τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα είναι κοινά σε όλα τα στάδια της άνοιας με εκτιμήσεις επικράτησης μεταξύ 60% και 80%, ανάλογα με τις συνθήκες διαβίωσης του ασθενούς, όπως το αν ζουν σε στο σπίτι τους ή κάποιο ίδρυμα, ενώ ο εφ' όρου κίνδυνος ανάπτυξης νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων αγγίζει το 100%.^(77,78) Αυτά τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε 3 φάσματα: α) το συναισθηματικό σύνδρομο, β) το ψυχωτικό σύνδρομο και γ) άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.⁽⁷⁸⁾

Στα αρχικά στάδια της νόσου, εμφανίζονται ελλείμματα στην επεισοδιακή μνήμη, τις λεκτικές ικανότητες, στις οπτικοχωρικές λειτουργίες, την προσοχή και τις εκτελεστικές λειτουργίες, ενώ η αισθητηριο-κινητική επίδοση και η διαδικαστική μνήμη φαίνονται σχετικά ανεπηρέαστες.⁽⁷⁹⁾ Η νόσος προχωρά ταχύτατα, με αποτέλεσμα να μειώνονται σύντομα οι αποδόσεις σε όλους τους τομείς της γνωστικής λειτουργίας, αλλά φαίνεται να εξασθενούν σε μεγαλύτερο βαθμό οι ικανότητες που υποστηρίζονται από τους μέσους και πλευρικούς κροταφικούς λοβούς, όπως η επεισοδιακή και σημασιολογική μνήμη αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις ικανότητες που καλύπτονται από τους μετωπιαίους λοβούς.⁽⁸⁰⁾ Χρόνο με τον χρόνο η επίδοση των ασθενών μειώνεται από 2,7-4,5 βαθμούς στην εξέταση Mini-Mental (MMSE).⁽⁸¹⁾ Η παρουσία ενός ή περισσότερων αλληλόμορφων γονιδίων APOE ε4 είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της παρουσίας παραισθήσεων κατά την πορεία της άνοιας λόγω νόσου Alzheimer.⁽⁸²⁾ Η συχνότητα και η ένταση των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων μπορεί να αυξηθεί με τη μείωση της γνωστικής λειτουργικότητας των ασθενών με άνοια Alzheimer⁽⁸³⁾ ή μπορεί απλώς να συσχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου.⁽⁸⁴⁾ Δεν έχει

αποσαφηνιστεί ακόμη αν ο επιπολασμός των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων του ασθενούς παραμένει σταθερός σε όλα τα στάδια της άνοιας ή αν ποικίλλει συστηματικά ανάλογα με το στάδιο της νόσου.^(85, 86) Ορισμένοι ασθενείς φαίνεται να παρουσιάζουν πιο εμφανή νευροψυχολογικά ελλείμματα σε κάποιους τομείς.⁽⁸⁷⁾ Η γλωσσική εξασθένηση στην άνοια λόγω Alzheimer μπορεί να σχετίζεται με δύο διακριτές νευροψυχολογικές ανωμαλίες: 1) λεξιλογικά/σημασιολογικά ελλείμματα που δε σχετίζονται με την έναρξη της άνοιας, και 2) εξέλιξη των συμπτωμάτων και συντακτικά ελλείμματα που ενδέχεται να σχετίζεται με την πρώιμη έναρξη και την ταχύτερη εξέλιξη της άνοιας.⁽⁸⁸⁾ Δεν παρατηρείται κάποια διαφοροποίηση ως προς τη γλωσσική έκπτωση των 2 φύλων.⁽⁸⁹⁾

Η άνοια λόγω νόσου Alzheimer συσχετίζεται με υψηλά ποσοστά θνητότητας, αν και παρατηρείται διακύμανση σε αυτά.^(90,91) Η γνωστική έκπτωση δεν μπορεί να προβλέψει το πότε θα επέλθει ο θάνατος, αλλά σχετίζεται άμεσα.⁽⁹⁰⁾ Η προοδευτική γνωστική έκπτωση είναι η κύρια κλινική εκδήλωση της άνοιας λόγω Alzheimer και ο ταχύτερος ρυθμός μείωσης της γνωστικής λειτουργικότητας συνδέεται με τη θνησιμότητα.⁽⁹⁰⁾ Τα ποσοστά με τα οποία οι άνθρωποι παρουσιάζουν έκπτωση, ωστόσο, διαφέρει σημαντικά μεταξύ των προσβεβλημένων ατόμων και είναι δύσκολο να προβλεφθούν και ακόμη δεν είναι καλά κατανοητά.^(90,92)

Η διάγνωση της νόσου Alzheimer μπορεί να πραγματοποιηθεί με απόλυτη βεβαιότητα μόνο με αυτοψία ή βιοψία του εγκεφάλου, όπου εντοπίζεται πόσες είναι οι γεροντικές πλάκες,⁽⁹³⁾ καθώς και αν ανευρίσκονται νευρωνικές πλάκες και νευροϊνιδιακοί σωροί στις περισσότερες επηρεασμένες περιοχές του νεοφλοιού.⁽⁹⁴⁾ Από μελέτες με τη χρήση τεχνολογιών απεικόνισης της παθοφυσιολογίας της νόσου Alzheimer μελετώνται οι σχέσεις μεταξύ των δύο βασικών πρωτεϊνών που εναποτίθενται σε αυτή την ασθένεια των β-αμυλοειδών και των ταυ, καθώς επίσης και των επιπτώσεών τους στον νευροεκφυλισμό και τη γνωστική ικανότητα στους ανθρώπους. Η εναπόθεση των β-αμυλοειδών στον έσω βρεγματικό φλοιό φαίνεται να είναι το πρώτο στάδιο στην ανάπτυξη της νόσου Alzheimer, αν και τα συσσωματώματα ταυ στον έσω κροταφικό λοβό προηγούνται της εναπόθεσης β-αμυλοειδών σε γνωστικά υγιείς ηλικιωμένους. Παρά την ισχυρή σχέση μεταξύ β-αμυλοειδών και ταυ, η σχέση μεταξύ β-αμυλοειδών και

νευροεκφυλισμού είναι αδύναμη. Μάλλον, τα ταυ σχετίζονται με την ατροφία του εγκεφάλου και τον υπομεταβολισμό, τα οποία σχετίζονται με τη σειρά τους με τη γνωστική λειτουργία. Αν και υποστηρίζεται μια αλληλεπίδραση μεταξύ β-αμυλοειδών και ταυ που οδηγεί σε νευροεκφυλισμό και στη συνέχεια σε άνοια, η άγνωστη φύση αυτής της αλληλεπίδρασης, τα εντυπωσιακά διαφορετικά μοτίβα εναπόθεσης β-αμυλοειδών και ταυ εγκεφάλου, σε συνδυασμό με την εμφάνιση νευροεκφυλισμού απουσία β-αμυλοειδών και ταυ απαιτούν περατέρω διερεύνηση.⁽⁹⁵⁾ Η νευρωνική και δένδριτική απώλεια, τα νήματα των νευροπυλών, οι δυστροφικοί νευρίτες, η κοκκιώδης εκφύλιση, τα σώματα Hirano και το εγκεφαλοαγγειακό αμυλοειδές, είναι επίσης χαρακτηριστικά του εγκεφάλου ατόμων με άνοια λόγω Alzheimer. Η απώλεια συνάψεων είναι το πιο συγκεκριμένο παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου Alzheimer.⁽⁹⁶⁾ Ο εγκέφαλος των ατόμων με άνοια Alzheimer παρουσιάζει ατροφία, κυρίως σε περιοχές του μέσου κροταφικού λοβού.⁽⁷³⁾ Ωστόσο, ενώ η ατροφία είναι συχνά εμφανής σε νεότερους ασθενείς, σε πιο ηλικιωμένα άτομα, ειδικά μετά την έβδομη δεκαετία, υπάρχει σημαντική επικάλυψη στον βαθμό ατροφίας μεταξύ ασθενών με Alzheimer και φυσιολογικών ατόμων.⁽⁹⁷⁾ Σε γενικές γραμμές, ο φλοιός των ατόμων με Alzheimer τείνει να είναι κατά 8-15% μικρότερος στις συγκεκριμένες περιοχές.

Τα άτομα με νόσο Alzheimer μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις ευρέως αποδεκτές υποομάδες με βάση τους χαρακτηριστικούς κλινικούς φαινοτύπους και τους γενετικούς κινδύνους: α) σε άτομα με αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα (αυτοσωματική επικρατούσα νόσος Alzheimer), β) σε άτομα με πρώιμη ηλικία έναρξης πριν από τα 65 έτη (πρώιμη έναρξη νόσου Alzheimer) και γ) σε άτομα με τυπική όψιμη έναρξη. Αν και στις δύο τελευταίες κατηγορίες η εμφάνιση της νόσου σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες, στην περίπτωση της όψιμης έναρξης μιλάμε πιθανώς για πολυγονιδιακή διαταραχή, η οποία θεωρείται σποραδική, ενώ στην πρώιμη έναρξη συνήθως η διαταραχή έχει μονογονιδιακή φύση, η οποία μπορεί να σχετίζεται με υπολειπόμενη κληρονομικότητα.⁽⁹⁸⁾ Η όψιμη έναρξη της νόσου αποτελεί μακράν την πιο κοινή μορφή Alzheimer και αντιπροσωπεύει μια αργά προοδευτική διαδικασία που αρχίζει με αμνησία σε ηλικιωμένους και είναι συχνά παθολογικά πολύπλοκη, με παθολογικές νευρικές πλάκες και νευροϊνιδιακούς σωρούς.

Συνοδεύεται από εγκεφαλοαγγειακή νόσο και άλλα συσσωματώματα πρωτεΐνης όπως η α-συνουκλείνη και τα TAR συσσωματώματα πρωτεΐνης δέσμησης DNA 43 (TDP43).⁽⁹⁹⁾ Αντίθετα, η πρόωγη έναρξη της νόσου είναι πιο πιθανό να αντιπροσωπεύει μια σχετικά «καθαρή» παθολογική διαδικασία νευρικών πλακών και νευροϊνιδιακών σωρών. Επιπλέον, η πρόωγη έναρξη μπορεί να παρουσιαστεί εντυπωσιακά με εστιακούς νευροσυμπεριφορικούς φαινοτύπους που αντανακλούν δυσλειτουργία συγκεκριμένων νευρικών συστημάτων. Αν και η αυτοσωμική επικρατούσα μορφή της νόσου εμφανίζεται πρώιμα, είναι εύκολο να διακριθεί από τη μορφή της νόσου με πρόωγη έναρξη λόγω των μεταλλάξεων στα γονίδια της πρόδρομης πρωτεΐνης των αμυλοειδών (APP), της πρεσενιλίνης 1 (PS1, επίσης γνωστή ως PSEN1) ή του PS2 (επίσης γνωστή ως PSEN2).⁽¹⁰⁰⁾

Παρά τις διαφορές τους, και οι 3 αυτές υποομάδες της νόσου Alzheimer μοιράζονται ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά. Η κατανομή της εναπόθεσης των β-αμυλοειδών σε όλο τον εγκέφαλο είναι παρόμοια, επηρεάζοντας μεγάλες συρρέουσες περιοχές του φλοιού συσχέτισης που επικαλύπτονται με ένα σύνολο εγκεφαλικών περιοχών ενεργών σε ηρεμία. Αυτό το δίκτυο, γνωστό ως δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας, περιλαμβάνει τον έσω μετωπιαίο και βρεγματικό φλοιό και τον πλάγιο κροταφικό και βρεγματικό φλοιό.⁽¹⁰¹⁾ Άλλα εγγενή δίκτυα συνδεσιμότητας εμφανίζουν επίσης σημαντικές εναποθέσεις β-αμυλοειδών⁽¹⁰²⁾ και, γενικά, τα β-αμυλοειδή φαίνεται να συσσωρεύονται σε μέρη του φλοιού συσχέτισης που παρουσιάζουν υψηλή δομική και λειτουργική συνδεσιμότητα και χαρακτηρίζονται ως «κόμβοι».⁽¹⁰³⁾ Όλες οι μορφές της νόσου δείχνουν επίσης ένα πρότυπο συσσώρευσης του που διαφέρει από αυτό της συσσώρευσης των β-αμυλοειδών, καθώς επίσης και ένα πρότυπο υπομεταβολισμού γλυκόζης που κυριαρχεί στους κροταφικούς και βρεγματικούς φλοιούς καθώς επίσης και ατροφία του εγκεφάλου στις ίδιες περιοχές μαζί με τον έσω κροταφικό λοβό. Οι ομοιότητες και οι διαφορές μεταξύ των προτύπων της εναπόθεσης των β-αμυλοειδών, της εναπόθεσης του, της ατροφίας του εγκεφάλου και του υπομεταβολισμού αποτελούν ενδείξεις σχετικά με την αιτιολογία της νόσου Alzheimer.

Αγγειακές άνοιες

Οι αγγειακές νόσοι αποτελούν μία από τις πιο κοινές αιτίες πρόκλησης άνοιας, μετά τη νόσο Alzheimer. Ευθύνονται περίπου για το 15% των περιπτώσεων άνοιας, καθώς πολλές μορφές άνοιας έχουν αγγειακά συστατικά, ειδικά σε γηραιότερους ασθενείς. Παρ' όλα αυτά, η εμφάνιση άνοιας κατ' αποκλειστικότητα εξαιτίας αγγειακής αιτιολογίας είναι σπάνια.⁽¹⁰⁴⁾

Τα κριτήρια διάγνωσης της αγγειακής άνοιας αποτελούν: α) έκπτωση από προηγούμενο γνωστικό στάδιο, το οποίο υποδηλώνεται από ελλείμματα στη μνήμη και άλλους 2 βασικούς γνωστικούς τομείς (προσανατολισμός, προσοχή, γλώσσα, οπτικο-χωρικές λειτουργίες, εκτελεστικές λειτουργίες, κινητικός έλεγχος και πράξη), β) σημαντικά ελλείμματα σε βαθμό που να επηρεάζουν την καθημερινότητα του ασθενούς και δεν μπορούν να εξηγηθούν από κάποια άλλη αιτία π.χ. το εγκεφαλικό επεισόδιο μεμονωμένα, γ) υπάρχουν ενδείξεις αγγειοεγκεφαλικής νόσου και δ) η έναρξη των γνωστικών συμπτωμάτων οφείλεται σε απότομη αλλοίωση, σταδιακή επιδείνωση ή συνέβη εντός 3 μηνών από το εγκεφαλικό επεισόδιο.⁽¹⁰⁵⁾

Τα γνωστικά ελλείμματα λόγω αγγειακής άνοιας ποικίλουν, καθώς εξαρτώνται από την υποκείμενη νευρολογική παθολογία που προκλήθηκε στον εγκέφαλο. Ωστόσο, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις είναι παρούσα κάποια υποφλοιώδης αγγειακή βλάβη, διαταράσσονται η προσοχή, η επεξεργασία πληροφοριών και η εκτελεστική λειτουργία, ενώ γνωστικές λειτουργίες όπως η μνήμη, η γλώσσα και η απραξία ενδέχεται να επηρεαστούν σε διαφορετικό βαθμό κάθε φορά.⁽¹⁰⁶⁾ Επίσης, ενδέχεται οι ασθενείς αυτοί να εμφανίσουν πέρα από τα γνωστικά και νευροψυχιατρικά χαρακτηριστικά όπως η κατάθλιψη και η απάθεια, ενώ λιγότερο συχνές είναι οι παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις.^(107,108) Όπως είναι αναμενόμενο λόγω της ετερογενούς φύσης της διαταραχής, τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν. Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, τα ποσοστά έκπτωσης της γνωστικής λειτουργικότητας είναι παρόμοια στις αγγειακές άνοιες και στην άνοια λόγω Alzheimer. Τα ποσοστά θνητότητας λόγω αγγειακής άνοιας είναι υψηλά, λόγω των καρδιαγγειακών και αγγειοεγκεφαλικών αιτιών, ο θάνατος επέρχεται εντός 3-5 ετών.⁽¹⁰⁹⁾

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη άνοιας μετά από κάποιο εγκεφαλικό επεισόδιο περιλαμβάνουν το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, το γυναικείο φύλο, αγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, το κάπνισμα και η παχυσαρκία και την τοποθεσία του εγκεφαλικού επεισοδίου.⁽¹¹⁰⁾ Ορισμένα γονίδια σχετίζονται με καρδιοαγγειακή νόσο, όπως το γονίδιο της εγκεφαλικής αυτοσωματικής κυρίαρχης αρτηριοπάθειας με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια⁽¹¹¹⁾, αλλά τα άτομα με αυτό το γονίδιο αντιπροσωπεύουν έναν σπάνιο γενότυπο που δεν προσφέρει πολλές πληροφορίες για τη φύση της αγγειακής άνοιας. Γενικά, οι γενετικές μελέτες δεν έχουν εντοπίσει συγκεκριμένες μεταλλάξεις που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη διάγνωση ή τη θεραπεία της αγγειακής άνοιας.⁽¹¹²⁾

Αρκετές ενδείξεις αγγειοεγκεφαλικής παθολογίας είναι εμφανείς κατά την κλινική απεικόνιση του εγκεφάλου ατόμου με αγγειακή άνοια: η ύπαρξη εμφράκτου και η εκτεταμένη βλάβη της λευκής ουσίας απεικονίζονται κατά την αξονική τομογραφία, ενώ η μαγνητική τομογραφία είναι πιο ακριβής ως προς τον βαθμό, την εντόπιση και την έκταση της βλάβης.⁽¹¹³⁾ Η συσσώρευση πολλών εγκεφαλικών εμφράκτων επιφέρει σημαντική επιβάρυνση στη λευκή ουσία (συχνά ορίζεται >25%), ενώ ο συνδυασμός τους είναι συμβατός με αγγειακή άνοια.^(114,115) Βλάβες στη λευκή ουσία συχνά υποδεικνύουν κάποια υποφλοιώδη αγγειακή ασθένεια. Οι βλάβες αυτές, είτε έχουν ισχαιμικά αίτια είτε όχι, αν και ενδέχεται να μη συνδέονται αρχικά με γνωστικά και λειτουργικές βλάβες, αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες και των δύο για τα επόμενα 3 χρόνια.⁽¹¹⁶⁾ Οι μελέτες απεικόνισης έχουν έδειξε ότι η ατροφία, τόσο η γενικευμένη όσο και η ιπποκαμπική, συνδέονται άμεσα τόσο με την άνοια όσο και με την έκταση της αγγειακής παθολογίας.⁽¹¹⁷⁾ Η ατροφία ή η σκλήρυνση του ιπποκάμπου κατά τη διάρκεια της ζωής έχει συσχετιστεί με τις αγγειακές άνοιες.^(118,119)

Ορισμένα γονίδια έχουν συσχετιστεί με καρδιαγγειακές νόσους. Σε γενικές γραμμές, ωστόσο, δεν έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένοι γενετικοί παράγοντες ή μεταλλάξεις που να μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση ή τη θεραπεία των αγγειακών ανοιών. Ενδέχεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αγγειακών ανοιών και του γονιδίου rs12007229 του X χρωμοσώματος⁽¹²⁰⁾, του γονιδίου MTHFR, το οποίο είναι ένα αγγειακό γονίδιο⁽¹²¹⁾, και του

αλληλόμορφου γονιδίου APOE ε4⁽¹²²⁾, ωστόσο οι μηχανισμοί με τους οποίους δρουν δεν είναι απολύτως ξεκάθαροι.⁽¹²³⁾

Αν και φαίνεται προφανές πως η εγκεφαλοαγγειακή νόσος προκαλεί κάποια παθολογική βλάβη επηρεάζοντας τη γνωστική λειτουργία, η εύρεση της ακριβούς συμβολής αυτής της εγκεφαλικής αγγειακής παθολογίας στη γνωστική έκπτωση και την άνοια είναι εξαιρετικά δύσκολη. Αυτή η δυσκολία έγκειται στην ετερογενή φύση της αγγειακής παθολογίας, στην οποία μεγάλες αγγείο αθηροσκληρώσεις και αρτηριοσκλήρωση μικρών αγγείων (και άλλες αγγειακές παθήσεις - π.χ. εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια) μπορεί να οδηγήσουν σε φλοιώδη και υποφλοιώδη έμφραγμα, υποεμφραγματικές ισχαιμικές βλάβες (μικροέμφραγμα στη φαιά ουσία και βλάβες στη λευκή ουσία), αλλά και μεγάλες και μικρές εγκεφαλικές αιμορραγίες (μικροαιμορραγίες).⁽¹²⁴⁾ Όλες αυτές οι παθολογικές αλλαγές μπορούν να συμβούν σε όλο τον εγκέφαλο και να συμβάλουν στην αγγειακή άνοια.⁽¹²⁵⁾ Οι ανωμαλίες στην αγγειακή παθολογία του εγκεφάλου είναι σχεδόν δεδομένες στους ανθρώπους ηλικίας άνω των 75 ετών⁽¹²⁶⁾ και θεωρείται ότι συνεισφέρουν σε γνωστικές διαταραχές, από την ήπια γνωστική εξασθένηση έως και την πιο σοβαρή άνοια.⁽¹²⁷⁾ Ένα μεγάλο εμπόδιο της παθολογίας της αγγειακής νόσου είναι η παραγωγή άνοιας σε απουσία της νόσου Alzheimer ή άλλης εκφυλιστικής παθολογίας, με αποτέλεσμα ο επιπολασμός της καθαρής αγγειακής άνοιας να φαίνεται να είναι πολύ χαμηλότερος από ό,τι είχε γίνει αποδεκτό προηγουμένως, αντιπροσωπεύοντας ίσως μόνο περίπου το 10% των περιπτώσεων⁽¹²⁸⁾, με τις περισσότερες των περιπτώσεων να αφορούν μεγάλα εμφράγματα.⁽¹²⁴⁾ Ως εκ τούτου, με τη γήρανση και τη μεγαλύτερη σοβαρότητα της άνοιας, η παρουσία διαφόρων εγκεφαλικών παθολογιών κλιμακώνεται και το ποσοστό των καθαρών περιπτώσεων ασθένειας μειώνεται. Στους γηραιότερους ηλικιωμένους (άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών), η μικτή άνοια είναι η κανόνας όχι η εξαίρεση. Κατά την κλινική αξιολόγηση της συμβολής της εγκεφαλοαγγειακής νόσου στην άνοια, η απουσία μεγάλων εμφράκτων στην απεικόνιση ή η σαφής σχέση τέτοιων βλαβών στην έναρξη ή την εξέλιξη της γνωστικής έκπτωσης υποδηλώνουν ότι είναι πιο συνετό να λαμβάνεται υπόψη οποιαδήποτε αγγειακή παθολογία ως συνεισφορά στη συνολική έκπτωση, αντί να είναι η κύρια αιτία.⁽¹⁰⁴⁾

Η διάκριση της ενδεχόμενης, από την πιθανή και τη σίγουρη διάγνωση των αγγειακών ανοιών πραγματοποιείται ως επί το πλείστον σε κλινικό επίπεδο. Η πιθανή διάγνωση αγγειακής άνοιας δίνεται σε ασθενείς με νευρολογικές ενδείξεις αγγειοεγκεφαλικής νόσου, οι οποίες περιλαμβάνουν την πρώιμη διαταραχή βάδισης, πτώσεις, συμπτώματα του ουροποιητικού και την ψευδοπρομηκική παράλυση. Από την άλλη πλευρά, για να μπορέσει η αγγειακή άνοια να χαρακτηριστεί ως βέβαιη, πρέπει να διαθέτει κροταφικές ενδείξεις αγγειοεγκεφαλικής νόσου, οι οποίες να σχετίζονται με την άνοια, ενώ απουσιάζουν νευροϊνιδιακά δεμάτια και νευριτικές (γεροντικές) πλάκες που να υπερβαίνουν τον αναμενόμενο για κάθε ηλικιακή ομάδα αριθμό.⁽⁶⁸⁾

Άνοιες με σωμάτια Lewy

Η άνοια με σωμάτια Lewy και η άνοια νόσου Parkinson ονομάζονται μαζί άνοιες με σωμάτια Lewy και αποτελούν τη δεύτερη πιο κοινή μορφή εκφυλιστικής άνοιας μετά την άνοια λόγω νόσου Alzheimer σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Ωστόσο, δε λαμβάνει την πρέπουσα προσοχή και ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών δε διαγιγνώσκεται σωστά.⁽¹²⁹⁾

Τα δύο κλινικά σύνδρομα των ανοιών με σωμάτια Lewy διαφέρουν ως προς τη σειρά έναρξης της άνοιας και του παρκινσονισμού. Στην περίπτωση της άνοιας νόσου Parkinson, η άνοια εμφανίζεται τουλάχιστον έναν χρόνο μετά την ριζική εγκατάσταση των παρκινσονικών συμπτωμάτων. Πάνω από το 80% των ασθενών με νόσο Parkinson θα αναπτύξει άνοια.⁽¹³⁰⁾ Αντίθετα, στην άνοια με σωμάτια Lewy η έναρξη των ανοϊκών συμπτωμάτων μπορεί να αρχίσει πριν, ταυτόχρονα ή εντός ενός έτους από την εμφάνιση του παρκινσονισμού. Ωστόσο, δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς με άνοια σωματίων Lewy παρκινσονικά στοιχεία.⁽¹³¹⁾ Με την πάροδο του χρόνου βέβαια, και τα δύο σύνδρομα παρουσιάζουν παρόμοιες παθολογίες και για τον λόγο αυτό υπάγονται κάτω από την κοινή ορολογία των ανοιών με σωμάτια Lewy.

Οι άνοιες με σωμάτια Lewy έχουν αργή έναρξη και σταδιακή εξέλιξη κατά τους μήνες ή τα χρόνια, με διακυμάνσεις στα επίπεδα εγρήγορσης και γνωστικής λειτουργικότητας.⁽⁷³⁾ Εμφανίζονται σε μεγαλύτερες ηλικίες συνήθως, αν και η έναρξή τους πριν την ηλικία των 65 ετών δεν είναι σπάνια. Οι περισσότεροι ασθενείς που θα ζήσουν πάνω από 10 χρόνια με τη νόσο Parkinson, θα εμφανίσουν άνοια.⁽¹³²⁾ Η ηλικία αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την ανάπτυξη άνοιας σε ασθενείς με νόσο Parkinson, καθώς σε όσο μεγαλύτερη ηλικία εμφανιστεί η νόσος, τόσο πιο γρήγορα θα προοδεύσει σε άνοια.⁽¹³³⁾ Δεν υπάρχουν ξεκάθαρα αντίστοιχα στατιστικά στοιχεία για την νόσο με σωμάτια Lewy. Οι άνοιες με σωμάτια Lewy δε διαγιγνώσκονται επαρκώς στην κλινική πρακτική.⁽¹³⁴⁾ Σε γενικές γραμμές, οι άνοιες με σωμάτια Lewy αποτελούν το 10-15% των περιπτώσεων άνοιας.^(135,136) Οι άνδρες είναι πιο επιρρεπείς από τις γυναίκες.

Η έγκαιρη διάγνωση των ανοιών με σωμάτια Lewy και η διαφοροδιάγνωσή τους από την άνοια λόγω νόσου Alzheimer αποτελεί μία πρόκληση. Στην περίπτωση της άνοια λόγω νόσου

Parkinson, το βασικότερο μέλημα είναι η ακριβέστερη πρόβλεψη των γνωστικών ελλειμμάτων.

Σύμφωνα με το DSM-5, τα διαγνωστικά κριτήρια για την άνοια λόγω νόσου με σωμάτια Lewy είναι:

Κεντρικά κριτήρια (απαιτούνται για πιθανή ή ενδεχόμενη διάγνωση):

- Προοδευτική άνοια, αρκετά σοβαρή ώστε να εμποδίζει την ομαλή κοινωνική και εκτελεστική λειτουργικότητα.
- Ελλείμματα σε δοκιμασίες προσοχής, εκτελεστικής λειτουργίας και οπτικοχωρικής ικανότητα μπορεί να είναι έκδηλα.
Βασικά χαρακτηριστικά (δύο από αυτά απαιτούνται για πιθανή και ένα για ενδεχόμενη διάγνωση):
- Διακυμάνσεις στη γνωστική λειτουργία
- Επαναλαμβανόμενες οπτικές ψευδαισθήσεις
- Πηγαίος παρκινσονισμός
Προτεινόμενα χαρακτηριστικά (οποιοδήποτε από αυτά σε συνδυασμό με τουλάχιστον ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά υποδηλώνει πιθανή άνοια με σωμάτια Lewy, ενώ οποιοδήποτε από αυτά με απουσία βασικών χαρακτηριστικών οδηγεί σε ενδεχόμενη διάγνωση άνοιας με σωμάτια Lewy):
- Συμπεριφορική διαταραχή ύπνου REM (ύπνος ραγδαίων κινήσεων των ματιών)
- Σοβαρή ευαισθησία σε αντιβιοτικά
- Χαμηλή πρόσληψη μεταφορέων ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια
Υποστηρικτικά χαρακτηριστικά (συχνά είναι παρόντα, αλλά δεν έχουν αποδεδειγμένη διαγνωστική ισχύ):
- Επαναλαμβανόμενες πτώσεις και συγκοπή
- Ανεξήγητη προσωρινή απώλεια συνείδησης
- Σοβαρή δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος
- Όχι οπτικές ψευδαισθήσεις
- Συστημικές παραισθήσεις
- Κατάθλιψη
- Σχετική διατήρηση της δομής του μέσου κροταφικού λοβού
- Γενικευμένη χαμηλή πρόσληψη στην απεικόνιση αιμάτωσης με μονόφωτον εκπομπής CT ή στον μεταβολισμό με PET με μειωμένη δραστηριότητα του ινιακού λοβού

- Ανώμαλη σπινθηρογραφία μυοκαρδίου με μεταϊωδοβενζυλγουανιδίνη
- Έντονη δραστηριότητα αργών κυμάτων στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα με παροδικά αιχμηρά κύματα στον κροταφικό λοβό
Η διάγνωση άνοιας λόγω νόσου με σωμάτια Lewy είναι λιγότερο πιθανό να πραγματοποιηθεί, εάν:
- Κάποια εγκεφαλική αγγειακή νόσος ή άλλη σωματική ασθένεια μπορεί να ερμηνεύσει μερικά ή όλα τα κλινικά σημεία και συμπτώματα.
- Ο παρκινσονισμός απουσιάζει μέχρι το στάδιο της σοβαρής άνοιας.

Σύμφωνα με το DSM-5, τα διαγνωστικά κριτήρια για την άνοια λόγω νόσου Parkinson είναι:

Βασικά χαρακτηριστικά (απαιτούνται και τα 2 για πιθανή ή ενδεχόμενη διάγνωση άνοιας λόγω νόσου Parkinson):

- Να υπάρχει διάγνωση για τη νόσο Parkinson.⁽¹³⁷⁾
- Η άνοια να εκδηλώνεται στα πλαίσια της νόσου Parkinson, με γνωστικά ελλείμματα σε τουλάχιστον έναν από τους κύριους νευρογνωστικούς τομείς και σε βαθμό αρκετά σοβαρό ώστε να επηρεάζει την καθημερινότητα του ατόμου.
Συσχετιζόμενα κλινικά χαρακτηριστικά (τυπικό προφίλ γνωστικών ελλειμμάτων πρέπει να είναι παρόν για πιθανή, αλλά όχι ενδεχόμενη διάγνωση):
- Τυπικό προφίλ γνωστικών ελλειμμάτων: ελλείμματα σε τουλάχιστον 2 από τους παρακάτω τομείς: 1) προσοχή, η οποία μπορεί να παρουσιάζει διακυμάνσεις, 2) εκτελεστική λειτουργία, 3) οπτικοχωρική λειτουργικότητα, 4) ελεύθερη ανάκληση, η οποία συχνά βελτιώνεται με νύξεις,
- Παρουσία συμπεριφορικών χαρακτηριστικών, τα οποία ενισχύουν τη διάγνωση, όπως: η απάθεια, η καταθλιπτική ή αγχώδης διάθεση, οι ψευδαισθήσεις, οι παραισθήσεις και η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η απουσία αυτών των συμπτωμάτων δεν αποκλείει τη διάγνωση.
Η διάγνωση της νόσου Parkinson δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί εάν:
- Τα γνωστικά ή συμπεριφορικά συμπτώματα εμφανίζονται κατ' αποκλειστικότητα στα πλαίσια άλλων καταστάσεων, όπως κάποιας

συστημικής νόσου, υπό την επήρεια ουσιών ή στα πλαίσια κατάθλιψης.

- Οι ασθενείς πληρούν τα κριτήρια για πιθανή αγγειακή άνοια. Η χρονική ακολουθία των συμπτωμάτων είναι καθοριστική για τη διαφοροδιάγνωση της άνοιας λόγω νόσου Parkinson από την άνοια λόγω νόσου με σωμάτια Lewy:
 - Στην περίπτωση της άνοιας λόγω νόσου με σωμάτια Lewy, η άνοια αναπτύσσεται πριν ή εντός ενός έτους από την εμφάνιση του παρκινσονισμού.
 - Αντίθετα, στην άνοια λόγω νόσου Parkinson, η άνοια αναπτύσσεται στα πλαίσια της εγκατεστημένης νόσου Parkinson.

Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της άνοιας με σώματα Lewy είναι τα νευρωνικά εγκλείσματα α-συνουκλεΐνης (σωμάτια Lewy και οι νευρίτες Lewy), που συνοδεύονται από νευρωνική απώλεια. Είναι ασαφές εάν τα σωμάτια Lewy και οι νευρίτες Lewy έχουν νευροπροστατευτικό ή νευροτοξικό ρόλο και σε ποιο βαθμό συμβάλλουν στην κλινική εικόνα, καθώς ορισμένα άτομα έχουν σοβαρή παθολογία της α-συνουκλεΐνης κατά τη νεκροψία, αλλά δεν έχουν κλινικά συμπτώματα άνοιας με σωμάτια Lewy.⁽¹³⁸⁾ Η υποκείμενη παθολογική αιτία της άνοιας με σωμάτια Lewy είναι πιθανώς πολυπαραγοντική με τους παράγοντες που αυξάνουν ή μειώνουν το νευρικό απόθεμα να διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο.

Κλινικά ευρήματα από την νευροαπεικόνιση με διαγνωστική αξία για τη διάγνωση ανοιών με σωμάτια Lewy αποτελούν η σημαντικά μειωμένη πρόσληψη ντοπαμινικών μεταφορέων στο ραβδωτό σώμα σε σύγκριση με υγιή άτομα ή ασθενείς με νόσο Alzheimer, σύμφωνα με την τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT).⁽¹³⁴⁾ Παράλληλα, η ίδια μέθοδος δίνει στοιχεία ολικής υποαιμάτωσης του φλοιού και ιδίως του οπτικού φλοιού στον ινιακό λοβό σε άτομα με άνοια με σωμάτια Lewy.^(140,141) Αυτό το στοιχείο χρησιμοποιείται υποστηρικτικά για τη διάκριση των ανοιών με σωμάτια Lewy από την άνοια λόγω Alzheimer. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) είναι αυτή που μας παρέχει υποστηρικτικά στοιχεία για τη διάκριση των ανοιών με σωμάτια Lewy από την μετωποκροταφική άνοια, όπου ενδέχεται η πρόσληψη μεταφορέων ντοπαμίνης να είναι επίσης μειωμένη, καθώς στην περίπτωση των ανοιών Lewy ο μεταβολισμός της

γλυκόζης στους ινιακούς λοβούς είναι εξαιρετικά μικρότερος σε σχέση με την μετωποκροταφική ή την Alzheimer άνοια.⁽¹⁴²⁾

Επιπρόσθετα, η μαγνητική τομογραφία (MRI), εμφανίζει διάχυτη ατροφία στη φαιά ουσία ατόμων με άνοια Lewy σε σύγκριση με υγιή άτομα⁽¹⁴²⁾, ωστόσο η ατροφία αυτή είναι μικρότερη στους έσω κροταφικούς λοβούς απ' ό,τι σε ασθενείς με άνοια Alzheimer.⁽¹⁴³⁾

Τα γενετικά στοιχεία της άνοιας τόσο με σωμάτια Lewy, όσο και της νόσου Parkinson, αλλά και νόσου Alzheimer αλληλοεπικαλύπτονται.⁽¹⁴⁴⁾

Μετωποκροταφική άνοια

Αποτελεί τον τέταρτο τύπο άνοιας, μετά τη νόσο Alzheimer, τις αγγειακές άνοιες και τις άνοιες με σωμάτια Lewy. Η μετωποκροταφική άνοια αντιπροσωπεύει μια ομάδα διαταραχών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από επιλεκτικό εκφυλισμό του μετωπιαίου και κροταφικού φλοιού που φέρει ως αποτέλεσμα προοδευτικά ελλείμματα στη συμπεριφορά, την εκτελεστική λειτουργία και τη γλώσσα. Διακριτικό χαρακτηριστικό της αποτελεί το γεγονός πως είναι η πιο κοινή μορφή άνοιας σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη της νόσου, με το 70% των ασθενών να εμφανίζουν πρώιμη έναρξη πριν την ηλικία των 65 ετών.⁽¹⁴⁵⁾ Οι αλλαγές στη συμπεριφορά καθιστούν δύσκολη τη διαφοροδιάγνωσή της από τις ψυχιατρικές διαταραχές.

Υπάρχουν τρεις κλινικές παραλλαγές της μετωποκροταφικής άνοιας: ο συμπεριφορικός τύπος, που σχετίζεται με πρώιμες μεταβολές της συμπεριφοράς, ο μη ρέοντας τύπος, όπου εντοπίζεται πρωτοπαθής προοδευτική αφασία με ελλείμματα στη γλωσσική παραγωγή, την κατονομασία αντικειμένων, τη σύνταξη ή την κατανόηση του λόγου και ο σημασιολογικός τύπος, στον οποίο εμφανίζονται ελλείμματα στη γνώση και την κατονομασία.^(146,147)

Καθώς η μετωποκροταφική άνοια προχωρά, παρατηρείται σύγκλιση των συμπτωμάτων και των τριών τύπων, καθώς μια εστιασμένη βλάβη εξαπλώνεται και επηρεάζει μεγαλύτερες περιοχές των μετωπιαίων και κροταφικών λοβών. Έτσι με την πάροδο του χρόνου, οι ασθενείς παρουσιάζουν καθολικά γνωστικά και κινητικά ελλείμματα, συμπεριλαμβανομένων του παρκινσονισμού και της νόσου του κινητικού νευρώνα σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών. Ο θάνατος συνήθως επέρχεται ύστερα από 8 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων και προκαλείται από πνευμονία ή άλλες δευτερογενείς λοιμώξεις.

- Ο συμπεριφορικός τύπος της μετωποκροταφικής άνοιας

Τα πιο έκδηλα πρώιμα συμπτώματα της συμπεριφορικής παραλλαγής της μετωποκροταφικής άνοιας αποτελούν οι αλλαγές της προσωπικότητας, η άρση αναστολών και η απάθεια. Η άρση αναστολών μπορεί να οδηγήσει σε κοινωνικά ακατάλληλες συμπεριφορές (παραβίαση των ορίων αποδεκτής συμπεριφοράς σε ξένους), απερίσκεπτες και επικίνδυνες πράξεις (όπως οδήγηση πάνω από τα επιτρεπτά όρια), εγκληματικές ενέργειες (κλοπές,

ούρηση σε δημόσιους χώρους ή εγκατάλειψη θύματος τροχαίου ατυχήματος), αλλά και επιπόλαιες οικονομικές κινήσεις που οδηγούν σε οικονομική καταστροφή. Η απάθεια εκδηλώνεται ως μειωμένο ενδιαφέρον για την εργασία, τα ενδιαφέροντα, την κοινωνική αλληλεπίδραση και την υγιεινή του ατόμου, τα οποία μπορεί να διαγνωσθούν εσφαλμένα ως κατάθλιψη. Παράλληλα, τα άτομα αυτά μπορεί να παρουσιάσουν μειωμένο ενδιαφέρον και συμπόνια για τις ανάγκες και τα συναισθήματα των οικείων τους.

Οι ασθενείς εμφανίζουν στερεοτυπικές συμπεριφορές, συμπεριλαμβανομένων των επαναλαμβανόμενων κινήσεων, των εμμονικών τελετουργικών συμπεριφορών και την επαναληπτική χρήση λέξεων και φράσεων.

Ασθενείς με τον συμπεριφορικό τύπο μετωποκροταφικής άνοιας αναπτύσσουν νόσο του κινητικού νευρώνα σε ποσοστό 12.5%, ενώ κάποια ήπια συμπτώματα της νόσου παρατηρούνται στο 40% γενικά των ασθενών με μετωποκροταφική άνοια.⁽¹⁴⁸⁾ Η νόσος του κινητικού νευρώνα τυπικά περιλαμβάνει συμπτώματα του ανώτερου κινητικού νευρώνα (όπως υπερδραστήρια αντανακλαστικά, θετικό σημείο Babinski και σπαστικότητα), συμπτώματα του κατώτερου κινητικού νευρώνα (όπως αδυναμία, μυϊκή ατροφία και δεσμιδώσεις), δυσαρθρία, δυσφαγία και ψευδοπρομηκική παράλυση.

Αν και εκ πρώτης η πρωτογενής προοδευτική αφασία ενδέχεται να συσχετιστεί με τη νόσο Alzheimer, η επανεξέταση της διάγνωσης μπορεί να οδηγήσει σε μετωποκροταφική άνοια εάν εμφανιστούν οπτικοχωρικά ελλείμματα ή ελλείμματα στη σημασιολογική ή την οπτική μνήμη. Παράλληλα, ασθενείς με σημαντικά συμπεριφορικά ελλείμματα κατά την έναρξη της νόσου ενδέχεται να λάβουν διάγνωση της συμπεριφορικής παραλλαγής της άνοιας με σωμάτια Lewy.

- Ο μη ρέοντας τύπος μετωποκροταφικής άνοιας
Αυτός ο τύπος χαρακτηρίζεται από αργή, κοπιαστική και διστακτική παραγωγή λόγου, καθώς και από παραλείψεις ή λανθασμένη χρήση της γραμματικής (αγραμματισμός). Οι ασθενείς συχνά κάνουν ασυνεπή λάθη στους ήχους των λέξεων, όπως προσθήκες, διαγραφές, αντικαταστάσεις, αντιστροφές και παραμορφώσεις. Οι ασθενείς μπορεί να δυσκολεύονται να κατανοήσουν προτάσεις με σύνθετες συντακτικές δομές, αλλά διατηρούν την ικανότητα να

κατανοούν απλούστερες προτάσεις με το ίδιο σημασιολογικό περιεχόμενο. Στα πρώιμα στάδια της νόσου, οι δοκιμές παραγωγής γραπτού λόγου και συντακτικής κατανόησης αποκαλύπτουν ήπια γραμματικά λάθη. Ορισμένοι ασθενείς διατηρούν άθικτη τη γραφή παρά την ύπαρξη έντονων ελλειμμάτων στον προφορικό λόγο. Η κατανόηση λέξεων και η γνώση αντικειμένων δεν επηρεάζονται, αν και οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ήπια ανομία, που συνήθως είναι πιο έντονη για ρήματα παρά για ουσιαστικά.⁽¹⁴⁷⁾

- Ο σημασιολογικός τύπος

Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να περιγράψει έναν σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από σημασιολογική αφασία και συνειρμική αφασία.⁽¹⁴⁹⁾ Αυτά τα συμπτώματα πηγάζουν από πρώιμη ασύμμετρη εκφύλιση των πρόσθιων κροταφικών λοβών και της αμυγδαλής. Η σημασιολογική απώλεια προκαλεί ανομία για: ανθρώπους, μέρη και αντικείμενα, δυσκολίες στην εύρεση των λέξεων και μειωμένη κατανόηση των λέξεων. Η παραλλαγή του αριστερού κροταφικού λοβού παρουσιάζει κυρίως γλωσσική σημασιολογική απώλεια (σημασιολογική-παραλλαγή πρωτοπαθούς προοδευτικής αφασίας), ενώ η παραλλαγή του δεξιού κροταφικού λοβού παρουσιάζει αλλαγές συμπεριφοράς.⁽¹⁵⁰⁾ Η παραλλαγή του αριστερού κροταφικού λοβού είναι περίπου τρεις φορές πιο συχνή απ' ό,τι η παραλλαγή του δεξιού κροταφικού λοβού.⁽¹⁵¹⁾ Η κατανόηση μεμονωμένων λέξεων είναι μειωμένη, ειδικά σε λέξεις μειωμένης συχνότητας για τον ασθενή. Η ανομία τείνει να είναι πιο έντονη για τα ουσιαστικά παρά για τα ρήματα ή τις αντωνυμίες. Οι ασθενείς έχουν επιφανειακή δυσλεξία και δυσγραφία, διαταραχές στις οποίες οι λέξεις με άτυπη ορθογραφία ή προφορά απλοποιούνται. Σε γενικές γραμμές, οι υπόλοιποι γλωσσικοί τομείς διατηρούνται, ειδικά κατά την αρχική φάση της νόσου, και οι ασθενείς διατηρούν τη σωστή γραμματική και ευχέρεια στην ομιλία. Τα ελλείμματα στην αναγνώριση αντικειμένων και ανθρώπων υπερβαίνει τον οπτικό τομέα και οι απτικές, οσφρητικές ή γευστικές ενδείξεις δεν βοηθούν. Καθώς η ασθένεια εξαπλώνεται από τους κροταφικούς λοβούς στον κογχομετωπιαίο φλοιό, συμβαίνουν αλλαγές στη συμπεριφορά, όπως ευερεθιστότητα, συναισθηματική απόσυρση, αϋπνία και αυστηρή ή επιλεκτική διατροφή, που συχνά επικεντρώνεται σε ένα συγκεκριμένο είδος τροφής. Μερικές φορές εμφανίζεται ακόμα και

κατάθλιψη.⁽¹⁵⁰⁾ Αν και η σημασιολογία χάνεται στην παραλλαγή του αριστερού κροταφικού λοβού, οι λειτουργίες που σχετίζονται με τη δεξιά πλευρά, όπως η οπτική προσοχή, μερικές φορές ενισχύονται.

Η νευροαπεικόνιση δείχνει ατροφία των μετωπιαίων και κροταφικών λοβών, μάλιστα η ατροφία στη μετωπονησιωτική περιοχή είναι ιδιαίτερα ενδεικτική της μετωποκροταφικής άνοιας.⁽¹⁵²⁾ Η υποαιμάτωση και ο υπομεταβολισμός είναι δυσανάλογα σ' αυτές τις περιοχές.⁽¹⁵³⁾ Από την αξονική και η μαγνητική τομογραφία αποδεικνύουν ατροφία της φαιάς ουσίας κογχομετωπιαία, στη νήσο και στην πρόσθια έλικα του προσαγωγίου. Ο μετωποκροταφικός εκφυλισμός των λοβών χαρακτηρίζεται από απώλεια νευρώνων, γλοίωση και μικροκυψελιδικές αλλαγές του μετωπιαίου λοβού, των πρόσθιων κροταφικών λοβών, του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου και του φλοιού της νήσου. Οι αρχικές αλλαγές συμβαίνουν στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, τον μετωπο-νησιωτικός φλοιός, τον κογχομετωπιαίο φλοιό και τις μεταβατικές ζώνες μεταξύ μετωπιαίου φλοιού και προσαγωγίου.⁽¹⁵⁴⁾ Τα κύτταρα αυτών των περιοχών διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην ενοποίηση φλοιωδών και υποφλοιωδών δικτύων και εκφυλίζονται πολύ νωρίς στη συμπεριφορική παραλλαγή της μετωποκροταφικής άνοιας.⁽¹⁵⁵⁾ Αναγνωρίζονται 3 υποτύποι μετωποκροταφικής εκφύλισης: α) η μετωποκροταφική εκφύλιση ταυ, που αποτελεί το 36-50% των περιπτώσεων⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁸⁾ και αφορά τη νόσο του Pick, β) η μετωποκροταφική εκφύλιση TDP, η οποία είναι η πιο συχνή, καθώς αφορά το 50% των περιπτώσεων^(157,158) και γ) η μετωποκροταφική εκφύλιση FUS, η οποία αποτελεί μια σοβαρή με έντονη αναστολή φραγμών και ψυχωτικά χαρακτηριστικά, αλλά σποραδική παραλλαγή καθώς πρόκειται για το 10% των περιπτώσεων.⁽¹⁵⁹⁾

Περίπου το 40% των ασθενών με μετωποκροταφική άνοια παρουσιάζουν οικογενειακό ιστορικό άνοιας.⁽¹⁶⁰⁾ Μεταλλάξεις στα γονίδια C9orf72, MAPT και GRN αντιπροσωπεύουν περίπου το 60% αυτών των περιπτώσεων.⁽¹⁶¹⁾ Μεταλλάξεις στο γονίδιο C9orf72 ευθύνονται στα το 25% των περιπτώσεων μετωποκροταφικής εκφύλισης και αποτελούν την πιο κοινή αιτία πρόκλησης μετωποκροταφικής άνοιας και πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης⁽¹⁶²⁾, ενώ οι μεταλλάξεις των γονιδίων MAPT και GRN

συμβάλλουν κατά 5-20% έκαστη στη μετωποκροταφική εκφύλιση.⁽¹⁶³⁾

Πολλές φορές, ψυχιατρικές διαταραχές μιμούνται την μετωποκροταφική άνοια και κυρίως τον συμπεριφορικό τύπο αυτής.⁽¹⁶⁴⁾ Οι επαναλαμβανόμενες και στερεοτυπικές συμπεριφορές που παρατηρούνται σε ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια μπορούν να παρερμηνευτούν και να οδηγήσουν σε διάγνωση ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (OCD). Αντίστοιχα, η απάθεια και η συναισθηματική απόσυρση ενδέχεται να μοιάζουν με κατάθλιψη. Η μετωποκροταφική άνοια προκαλεί παραισθήσεις και ευφορία που τυπικά συναντώνται στη διπολική διαταραχή και τη σχιζοφρένεια. Παράλληλα, στοιχεία των διαταραχών προσωπικότητας (όπως η οριακή/μεταιχμιακή, η αντικοινωνική, η σχιζοειδής, η σχιζότυπη ή ο εθισμός) είναι παρόντα στα αρχικά στάδια του συμπεριφορικού τύπου της μετωποκροταφικής άνοιας. Μεταλλάξεις στο γονίδιο C9orf72 έχουν συσχετιστεί τόσο με τον κληρονομικό τύπο μετωποκροταφικής άνοιας, όσο και με τη σχιζοφρένεια και τη διπολική διαταραχή.⁽¹⁶⁵⁾

Β΄ ΜΕΡΟΣ
ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

ABCD-2

Η συστοιχία δοκιμασιών Arizona για νευρογνωστικές διαταραχές επικοινωνίας-δεύτερη έκδοση (ABCD-2) περιλαμβάνει 17 σύντομες υποδοκιμασίες που αξιολογούν πέντε τομείς: α) τη νοητική κατάσταση, β) την επεισοδιακή μνήμη, γ) τη γλωσσική ευφράδεια, δ) την κατανόηση της γλώσσας και ε) την οπτικοχωρική αντίληψη. Τέσσερις προαιρετικές δοκιμασίες ανίχνευσης είναι διαθέσιμες για να προσδιοριστεί εάν υπάρχουν περιορισμοί των συμμετεχόντων στην όραση, την ανάγνωση ή άλλες δυσκολίες που ενδέχεται να επηρεάσουν την απόδοσή τους στην ABCD-2. Αποτελεί μια σταθμισμένη σειρά δοκιμασιών για την ολοκληρωμένη αξιολόγηση και ανίχνευση ασθενών που υποψιάζονται ότι έχουν ήπια έως μέτρια νευρογνωστικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων της ήπιας γνωστικής εξασθένησης, της άνοιας και του τραυματικού εγκεφαλικού τραύματος. Η διαδικασία της μετάφρασης της ABCD-2 στα ελληνικά πραγματοποιήθηκε από διεπιστημονική ομάδα αποτελούμενη από λογοθεραπευτή, κλινικό νευροψυχολόγο, νευρολόγο και νευρογλωσσολόγο.

Υποδοκιμασίες ABCD-2

Υποδοκιμασία 1: Γενική Νοητική Κατάσταση

Σε αυτήν τη δοκιμασία, ο εξεταζόμενος καλείται να απαντήσει σε 13 ερωτήσεις που αφορούν τον αυτοπροσανατολισμό (ΑΠ), τον προσανατολισμό χώρου (ΠΧ), τον χρονικό προσανατολισμό (ΧΡΠ) και γενικές γνώσεις (ΓΓ). Κάθε σωστή απάντηση βαθμολογείται με 1 βαθμό.

Μέγιστη βαθμολογία: 13

Υποδοκιμασία 2: Ανάκληση Ιστορίας-Άμεση (κωδίκευση και άμεση ανάκληση)

Διαβάζεται στον εξεταζόμενο μια ιστορία. Στη συνέχεια, αυτός καλείται να την επαναλάβει, αναφέροντας όσες το δυνατόν περισσότερες λεπτομέρειες μπορεί. Δίνεται ένας βαθμός για κάθε σωστή πληροφοριακή μονάδα που ανακαλείται.

Μέγιστη βαθμολογία: 17

Υποδοκιμασία 3: Εκτέλεση Ακολουθίας Εντολών

Ο εξεταζόμενος καλείται να εκτελέσει 9 εντολές: 3 εντολές ενός βήματος, 3 εντολές δύο βημάτων και 3 εντολές τριών βημάτων. Για τη μέγιστη βαθμολογία για κάθε εντολή, κάθε οδηγία πρέπει να ολοκληρώνεται άρτια και με ακρίβεια.

Μέγιστη βαθμολογία: 9

Υποδοκιμασία 4: Ερωτήσεις Σύγκρισης

Γίνονται στον εξεταζόμενο 6 ερωτήσεις κλειστού τύπου κι αυτός καλείται να απαντήσει με ναι, αν είναι ορθή ή με όχι, αν είναι λανθασμένη.

Μέγιστη βαθμολογία: 6

Υποδοκιμασία 5: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης (Καταλόγου Λέξεων)-Ελεύθερη-Ανάκληση

Μέσα σε 2 λεπτά, ο εξεταζόμενος καλείται να ανακαλέσει όσες περισσότερες λέξεις μπορεί από τις 16 που του παρουσιάστηκαν προηγουμένως. Ο εξεταστής δεν παρέχει καμία βοήθεια. Ένας βαθμός δίνεται για κάθε λέξη που ανακαλείται.

Μέγιστη βαθμολογία: 16

Υποδοκιμασία 6: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης (Καταλόγου Λέξεων)-Ανάκλησης-(Ελεύθερη-Ανάκληση με Νύξη)

Παρέχεται σημασιολογική νύξη, προκειμένου ο εξεταζόμενος να ανακαλέσει όσες λέξεις απέτυχε να θυμηθεί αυθόρμητα στην Υποδοκιμασία 5. Ένας βαθμός δίνεται για κάθε λέξη που ανακαλείται.

Μέγιστη βαθμολογία: 16 (συνυπολογίζονται οι σωστές απαντήσεις της Υποδοκιμασίας 5).

Υποδοκιμασία 7: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης (Καταλόγου Λέξεων)-Αναγνώριση

Ο εξεταζόμενος καλείται να αναγνωρίσει τις λέξεις

Μέγιστη βαθμολογία: 48

Υποδοκιμασία 8: Επανάληψη

Διαβάζονται 10 φράσεις στον εξεταζόμενο κι αυτός καλείται να τις επαναλάβει με ακρίβεια. Βαθμολογείται κάθε συλλαβή που επαναλαμβάνεται σωστά.

Μέγιστη βαθμολογία: 75

Υποδοκιμασία 9: Περιγραφή Αντικειμένου

Ο εξεταζόμενος καλείται να περιγράψει ένα καρφί, όσο πιο ολοκληρωμένα γίνεται. Στον εξεταζόμενο παρέχεται το αντικείμενο σε φυσική μορφή, αλλά και οδηγίες/παράδειγμα με τον ενδεδειγμένο τρόπο που οφείλει να το κάνει. Κάθε σωστή, αληθινή πληροφορία που δίνεται βαθμολογείται με έναν βαθμό.

Υποδοκιμασία 10: Κατανόηση ανάγνωσης σε επίπεδο λέξης

Ο εξεταζόμενος διαβάζει μία λέξη και στη συνέχεια καλείται να επιλέξει την εικόνα που την αναπαριστά, μεταξύ τεσσάρων εικόνων.

Μέγιστη βαθμολογία: 6

Υποδοκιμασία 11: Κατανόηση Ανάγνωσης σε επίπεδο πρότασης

Ο εξεταζόμενος καλείται να διαβάσει μία πρόταση και στη συνέχεια να απαντήσει στην ερώτηση που βρίσκεται ακριβώς από κάτω και αφορά την πρόταση.

Μέγιστη βαθμολογία: 7

Υποδοκιμασία 12: Δοκιμασία Λεκτικής Ευχέρειας

Ο εξεταζόμενος καλείται να πει όσες περισσότερες λέξεις μπορεί από κάποια συγκεκριμένη κατηγορία εντός ενός λεπτού. Οι κατηγορίες αυτές είναι ζώα και μεταφορικά μέσα.

Υποδοκιμασία 13: Κατονομασία Εικόνων

Παρουσιάζονται στον εξεταζόμενο 20 σκίτσα, κι αυτός καλείται να τα κατονομάσει. Ένας βαθμός δίνεται για κάθε σωστή απάντηση .

Μέγιστη βαθμολογία: 20

Υποδοκιμασία 14: Ορισμός εννοιολογικού πλαισίου λέξεων

Ο εξεταζόμενος καλείται να δώσει τον ορισμό 20 λέξεων, όσο πιο ολοκληρωμένα γίνεται.

Μέγιστη βαθμολογία: 60

Υποδοκιμασία 15: Δοκιμασία Σχεδιασμού

Ο εξεταζόμενος καλείται να σχεδιάσει ένα καλάθι και ένα ρολόι, χωρίς κάποια υπόδειξη.

Μέγιστη βαθμολογία: 14

Υποδοκιμασία 16: Αντιγραφή Σχήματος

Σ' αυτήν τη δοκιμασία, ο εξεταζόμενος καλείται να αντιγράψει 3 σχέδια.

Μέγιστη βαθμολογία: 12

Υποδοκιμασία 17: Ανάκληση Ιστορίας με καθυστέρηση

Ο εξεταζόμενος καλείται να θυμηθεί και να επαναλάβει την ιστορία που του διαβάστηκε στην Υποδοκιμασία 2. Ένας βαθμός δίνεται για κάθε πληροφοριακή μονάδα που ανακαλείται σωστά.

Μέγιστη βαθμολογία: 17

Ερευνητικός σχεδιασμός

Εργαλεία

Για τη διεξαγωγή της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν τα εξής εργαλεία:

- Η γνωστική εξέταση του Addenbrooke (ACE-R), τελική αναθεωρημένη έκδοση C (2005)
- Η συστοιχία δοκιμασιών Arizona για νευρογνωστικές διαταραχές επικοινωνίας-δεύτερη έκδοση (ABCD-2)
- Η BDI-FastScreening for medical patients ή η γηριατρική κλίμακα κατάθλιψης (GERIATRIC DREPRESSION SCALE-GDS)

Δείγμα συμμετεχόντων

Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για τη διεξαγωγή αυτής της μελέτης αποτελείται από υγιείς ελληνόφωνους ενήλικες ηλικίας από 50 έως 70 ετών, χωρίς να επικεντρώνεται σε κάποιο συγκεκριμένο μορφωτικό επίπεδο, φύλο ή επάγγελμα. Οι συμμετέχοντες είναι κάτοικοι της Καβάλας ή της Θεσσαλονίκης.

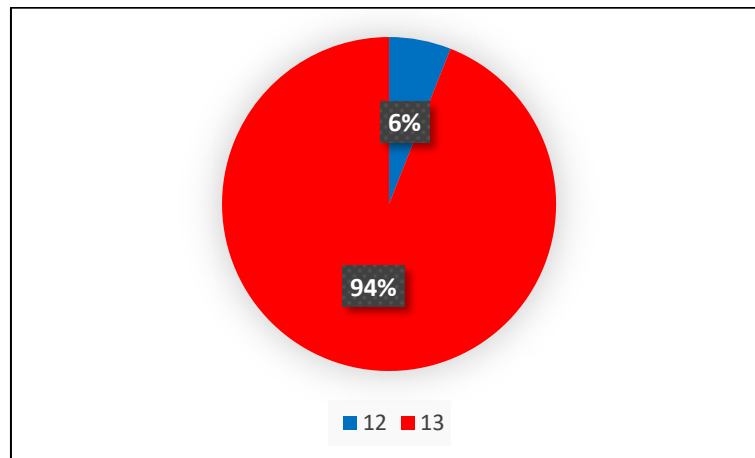
Μέθοδος συλλογής δεδομένων

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε τρεις αξιολογητικές διαδικασίες. Αρχικά, χορηγήθηκε η γνωστική εξέταση του Addenbrooke (ACE-R), τελική αναθεωρημένη έκδοση C (2005). Στη συνέχεια ακολουθούσε το κύριο μέρος της εξέτασης, δηλαδή η συστοιχία δοκιμασιών Arizona για νευρογνωστικές διαταραχές επικοινωνίας-δεύτερη έκδοση (ABCD-2). Τέλος, η διαδικασία ολοκληρωνόταν με την εκτίμηση της διάθεσης, όπου ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα στην οποία άνηκε κάθε συμμετέχοντας χορηγούταν είτε το BDI-FastScreening for medical patients για συμμετέχοντες 50-63 ετών, είτε τη γηριατρική κλίμακα κατάθλιψης (GERIATRIC DREPRESSION SCALE-GDS) για συμμετέχοντες 64-70 ετών.

Οι απαντήσεις καταχωρήθηκαν στα υπολογιστικά φύλλα Excel, όπου και βγήκαν τα στατιστικά δεδομένα και οι γραφιστικές παραστάσεις των αποτελεσμάτων.

Ανάλυση Αποτελεσμάτων

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 1: Γενική Νοητική Κατάσταση



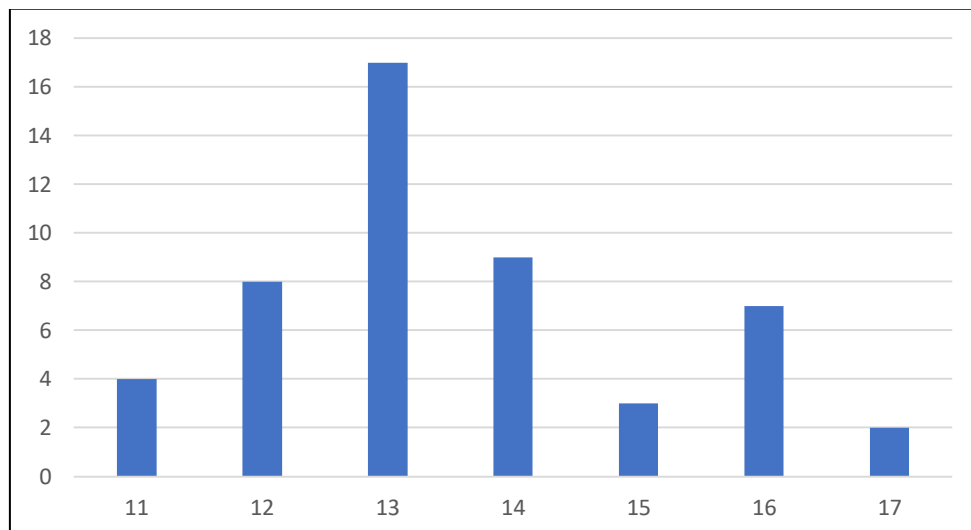
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 12,94

Τυπική απόκλιση: 0,24

Μέγιστη τιμή: 13

Ελάχιστη τιμή: 12

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 2: Ανάκληση Ιστορίας-Άμεση



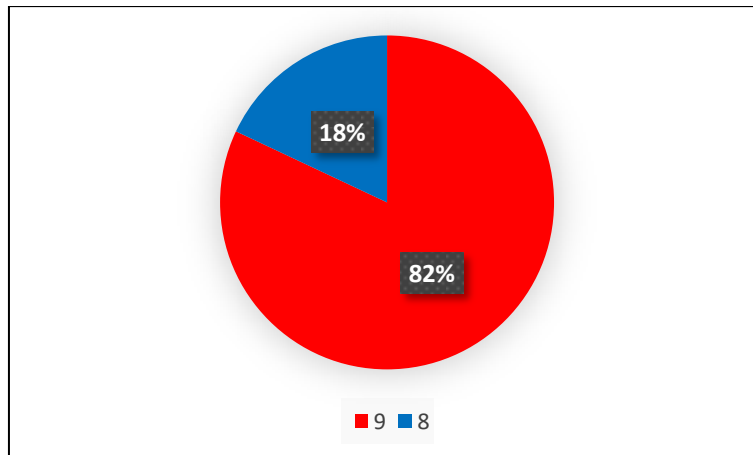
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 13,56

Τυπική απόκλιση: 1,59

Μέγιστη τιμή: 17

Ελάχιστη τιμή: 11

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 3: Επιμέρους Δοκιμασία Ακολουθίας Εντολών



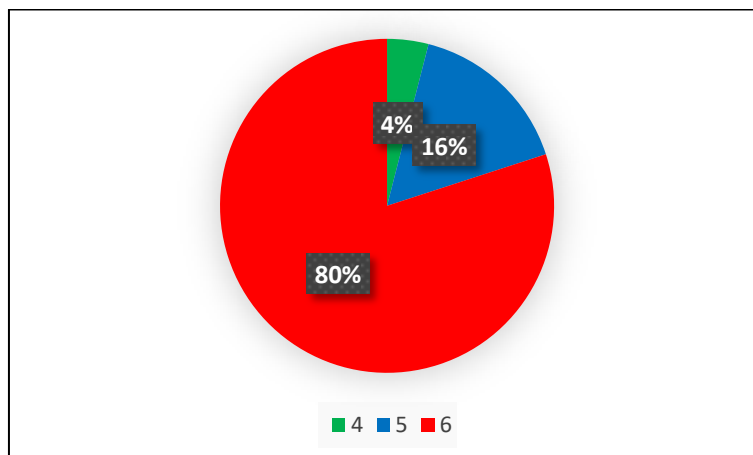
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 8,82

Τυπική απόκλιση: 0,39

Μέγιστη τιμή: 9

Ελάχιστη τιμή: 8

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 4: Επιμέρους Δοκιμασία Ερωτήσεων Σύγκρισης



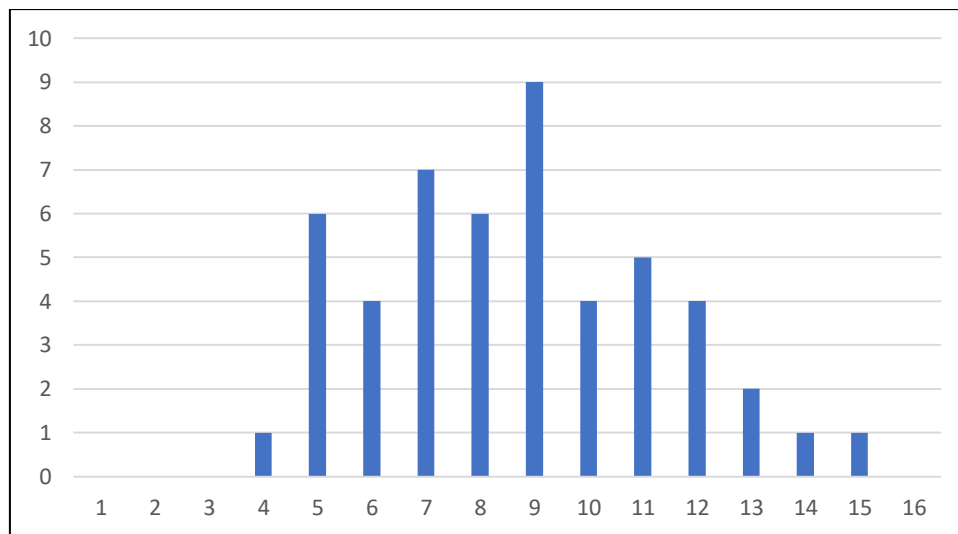
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 5,76

Τυπική απόκλιση: 0,52

Μέγιστη τιμή: 6

Ελάχιστη τιμή: 4

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 5: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης (Καταλόγου Λέξεων)-Ελεύθερη-Ανάκληση



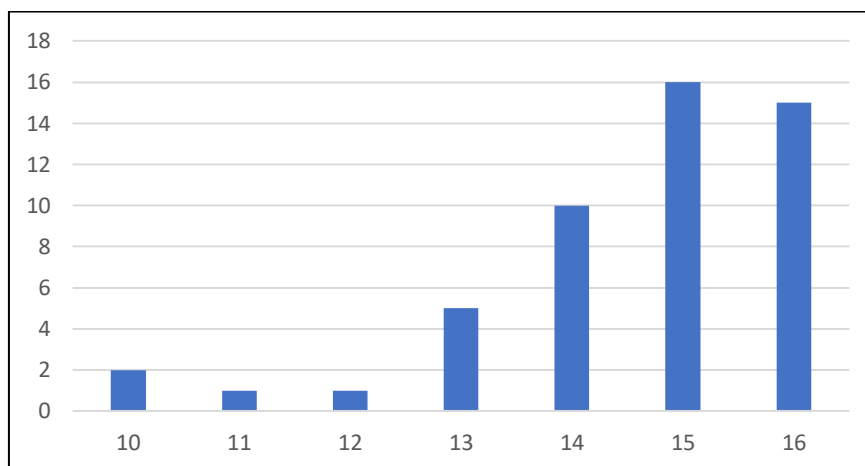
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 8,68

Τυπική απόκλιση: 2,63

Μέγιστη τιμή: 15

Ελάχιστη τιμή: 4

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 6: Λεκτική μάθηση (Κατάλογος Λέξεων)- Ανάκληση (Ελεύθερη και Ανάκληση με Νύξη)



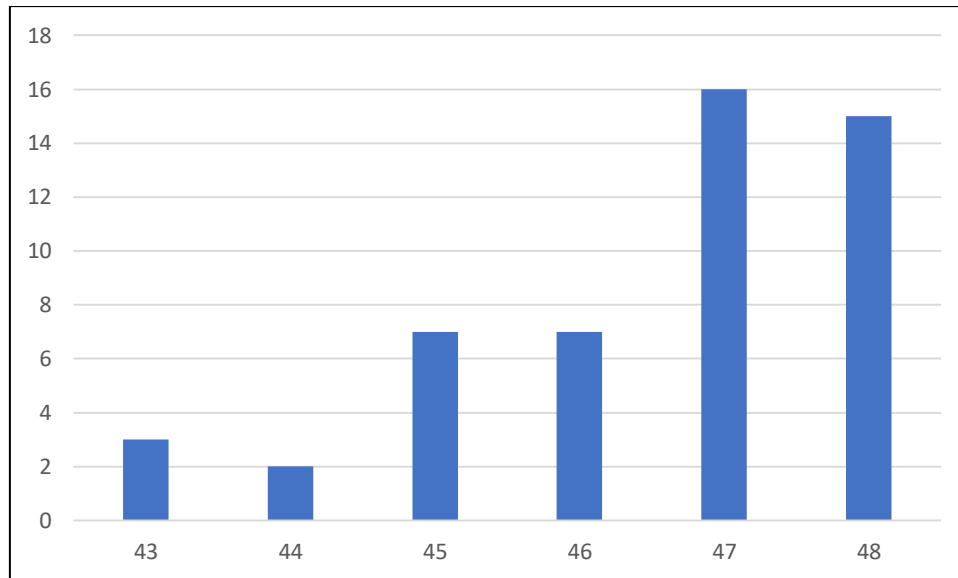
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 14,56

Τυπική απόκλιση: 1,50

Μέγιστη τιμή: 16

Ελάχιστη τιμή: 10

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 7: Λεκτική Μάθηση (Κατάλογος Λέξεων)- Αναγνώριση



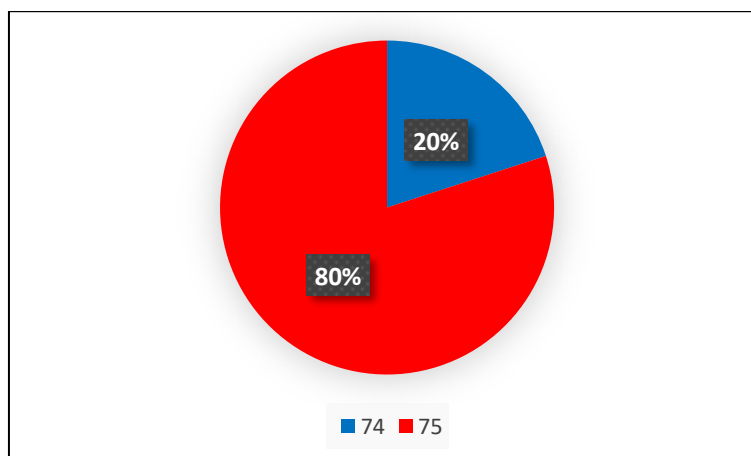
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 46,52

Τυπική απόκλιση: 1,46

Μέγιστη τιμή: 48

Ελάχιστη τιμή: 43

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 8: Επανάληψη



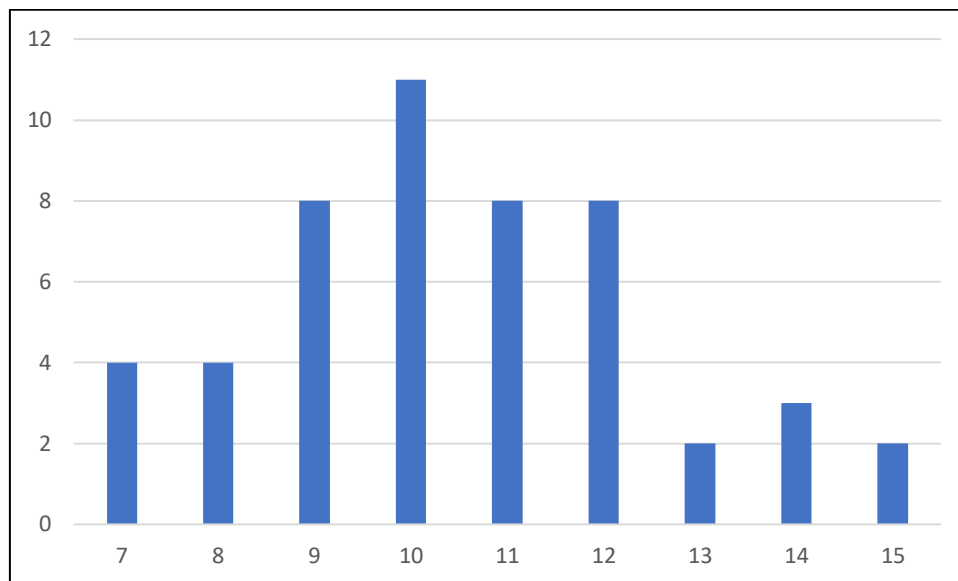
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 74,8

Τυπική απόκλιση: 0,40

Μέγιστη τιμή: 75

Ελάχιστη τιμή: 74

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 9: Περιγραφή Αντικειμένων



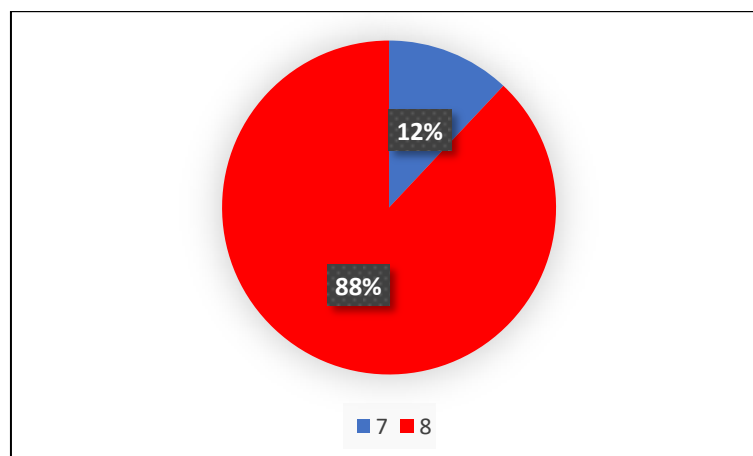
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 10,48

Τυπική απόκλιση: 2,04

Μέγιστη τιμή: 15

Ελάχιστη τιμή: 7

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 10: Κατανόηση Ανάγνωσης σε Επίπεδο Λέξης



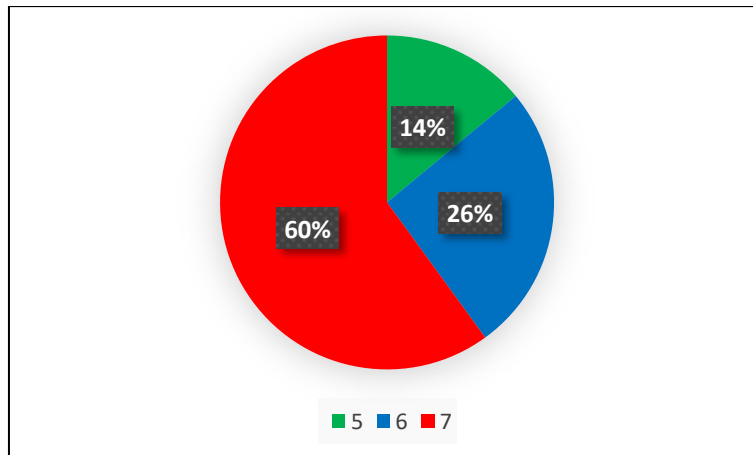
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 7,88

Τυπική απόκλιση: 0,33

Μέγιστη τιμή: 8

Ελάχιστη τιμή: 7

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 11: Κατανόηση Ανάγνωσης σε Επίπεδο Πρότασης



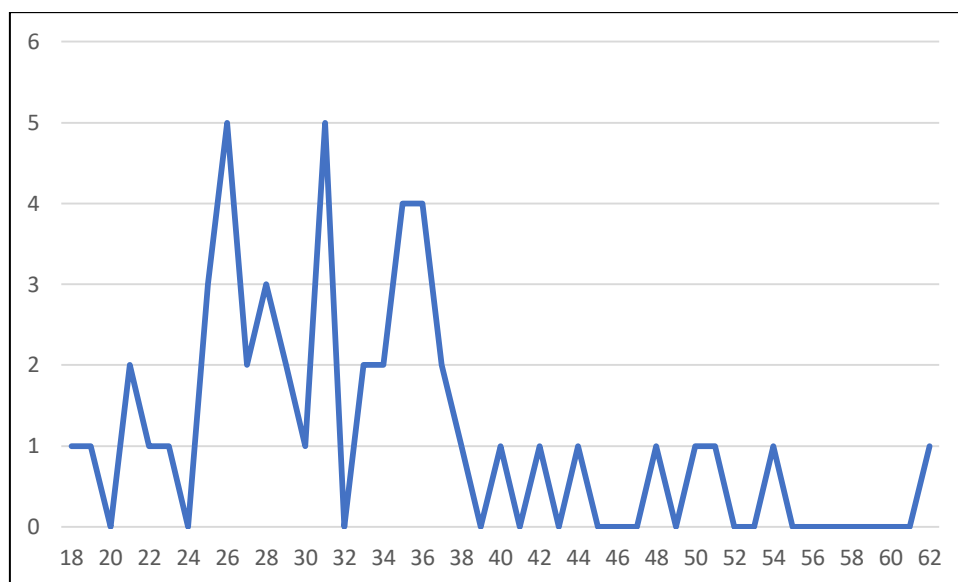
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 6,46

Τυπική απόκλιση: 0,73

Μέγιστη τιμή: 7

Ελάχιστη τιμή: 5

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 12: Λεκτική Ευχέρεια



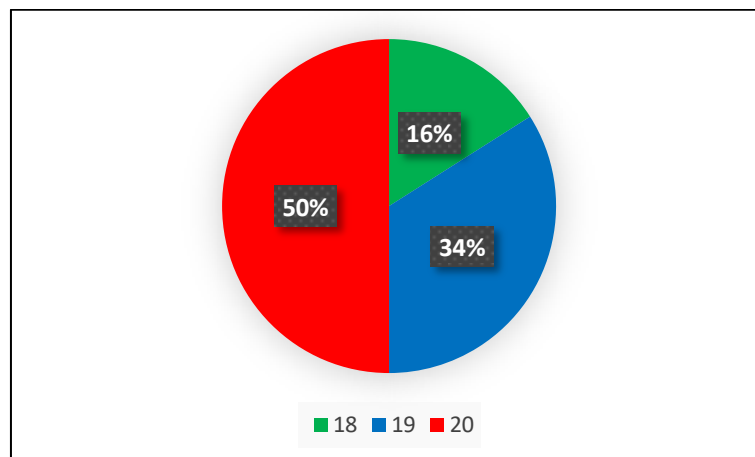
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 32,62

Τυπική απόκλιση: 9,09

Μέγιστη τιμή: 62

Ελάχιστη τιμή: 18

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 13: Κατονομασία Εικόνων



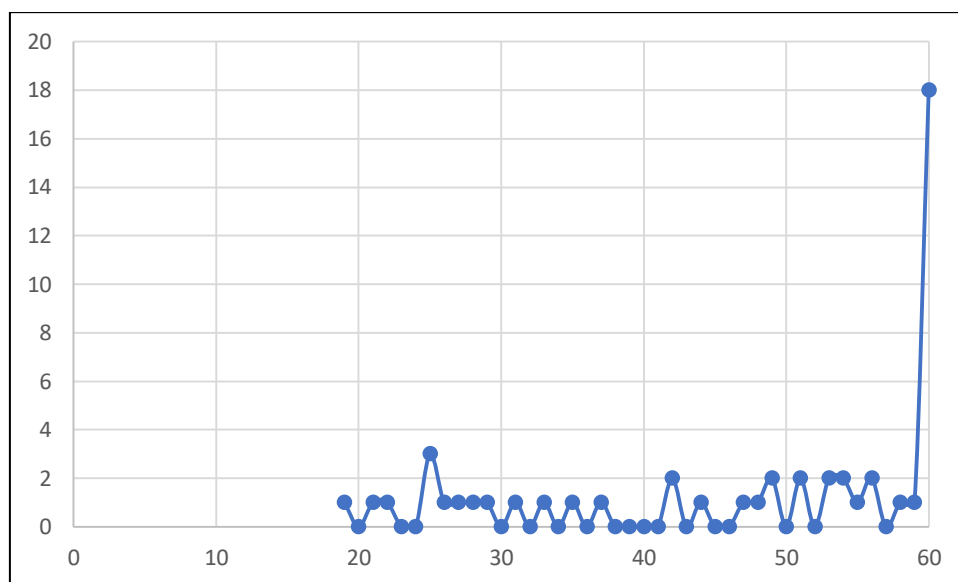
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 19,34

Τυπική απόκλιση: 0,75

Μέγιστη τιμή: 20

Ελάχιστη τιμή: 18

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 14: Ορισμός Εννοιολογικού Πλαισίου Λέξεων



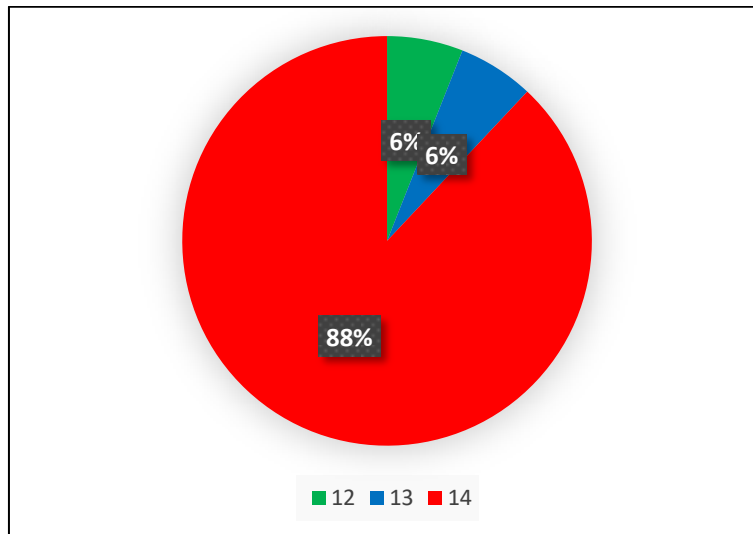
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 47,43

Τυπική απόκλιση: 13,84

Μέγιστη τιμή: 60

Ελάχιστη τιμή: 19

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 15: Δοκιμασία Σχεδιασμού



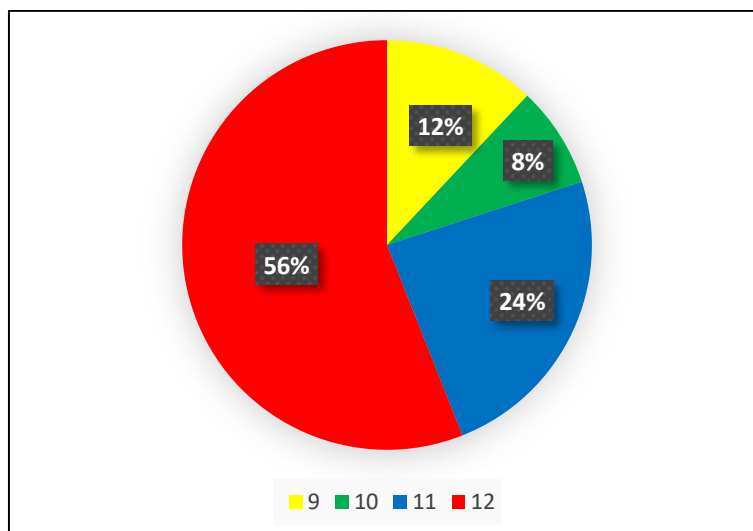
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 13,82

Τυπική απόκλιση: 0,52

Μέγιστη τιμή: 14

Ελάχιστη τιμή: 12

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 16: Αντιγραφή Σχεδίου



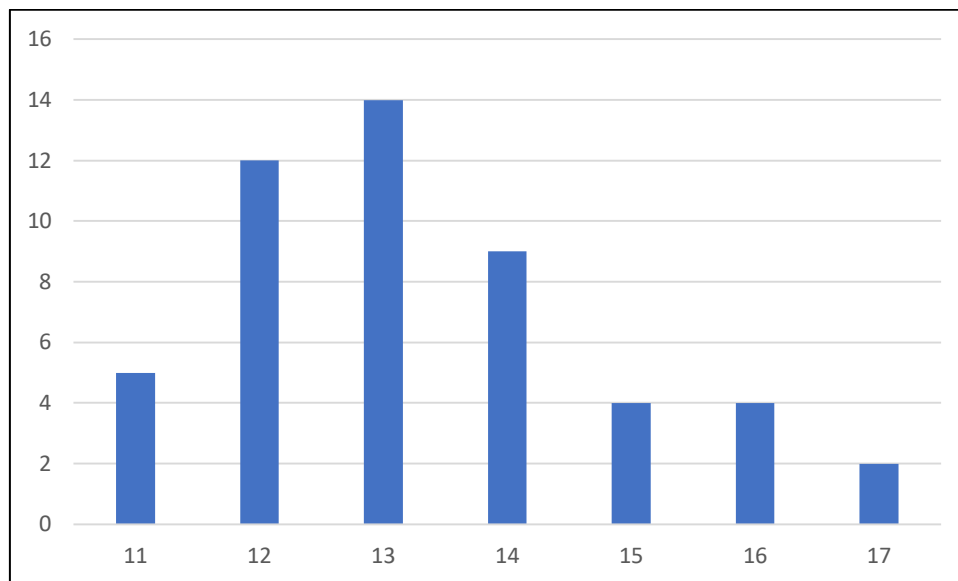
Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 11,24

Τυπική απόκλιση: 1,04

Μέγιστη τιμή: 12

Ελάχιστη τιμή: 9

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 17: Ανάκληση Ιστορίας με Καθυστέρηση



Μέσος όρος σωστών απαντήσεων: 13,3

Τυπική απόκλιση: 1,57

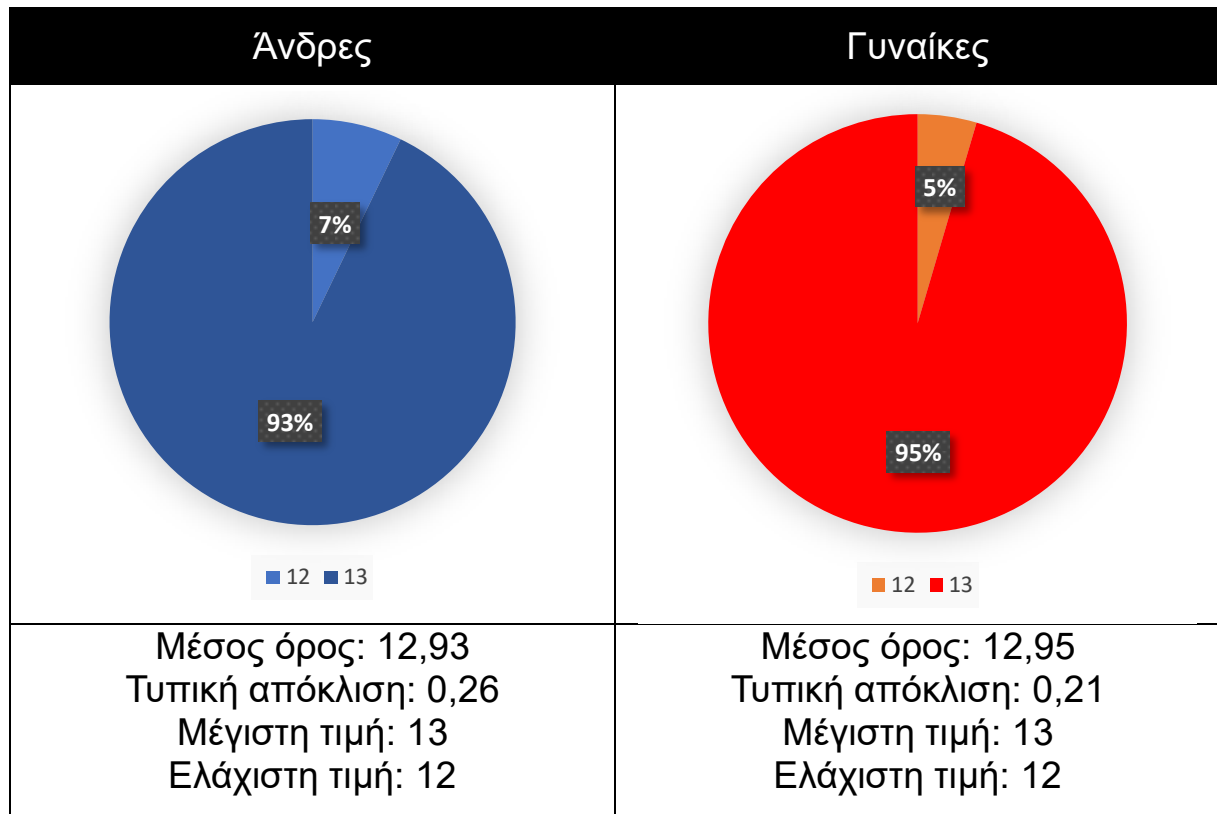
Μέγιστη τιμή: 17

Ελάχιστη τιμή: 11

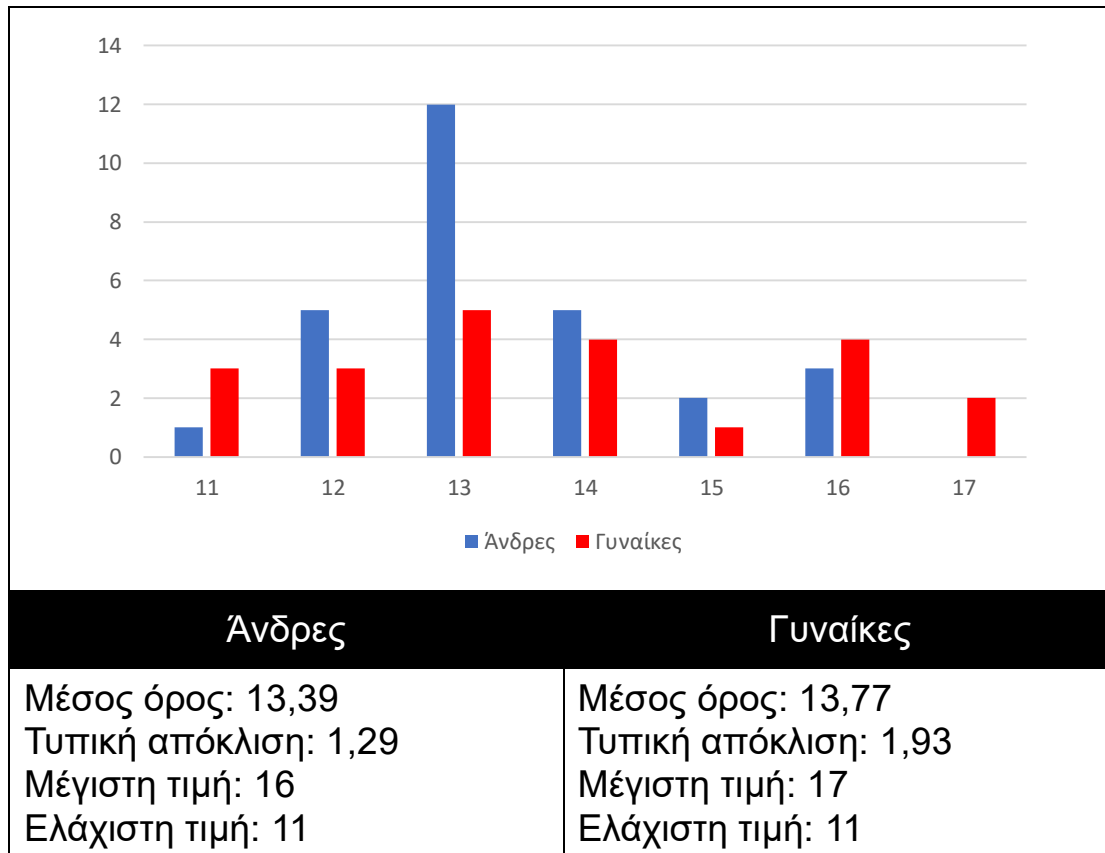
Σύγκριση αποτελεσμάτων ως προς το φύλο

Το δείγμα των συμμετεχόντων χωρίστηκε σε 2 κατηγορίες με βάση το φύλο. Στην έρευνα συμμετείχαν 28 άνδρες και 22 γυναίκες. Ο μέσος όρος των ανδρών στη γνωστική εξέταση του Addenbrooke ήταν 91,11 και των γυναικών 92,14.

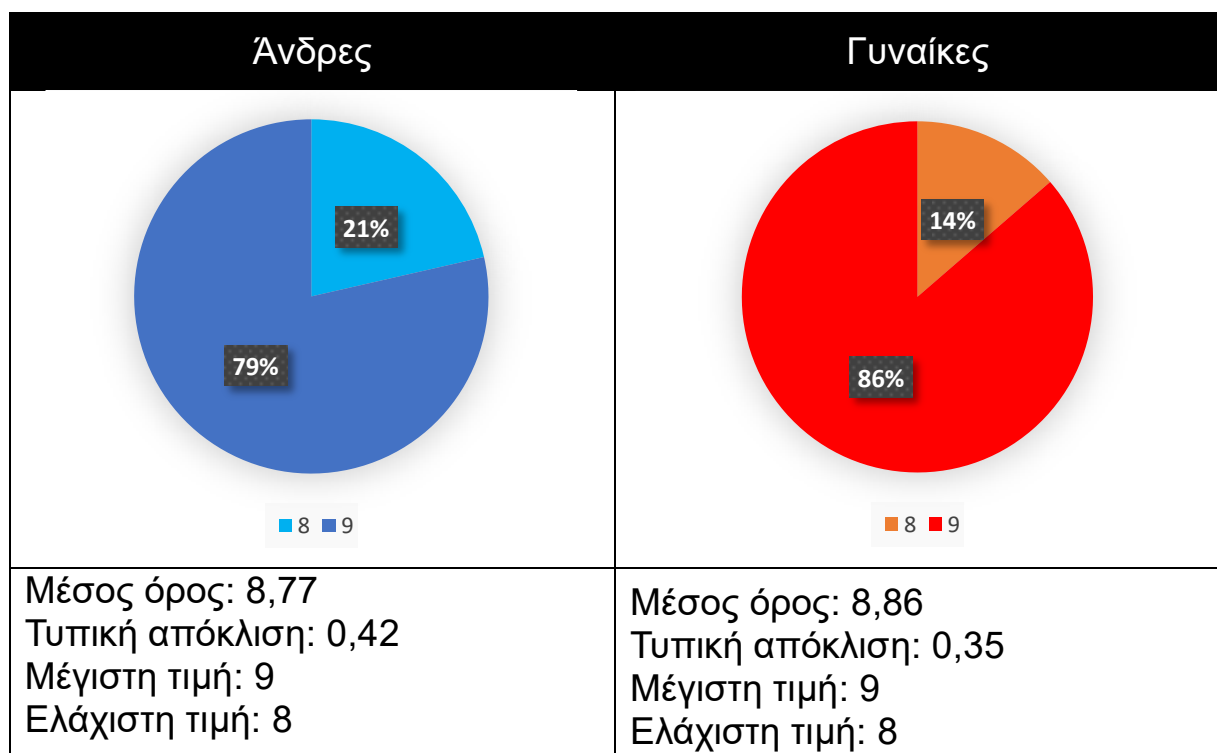
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 1: Γενική Νοητική Κατάσταση



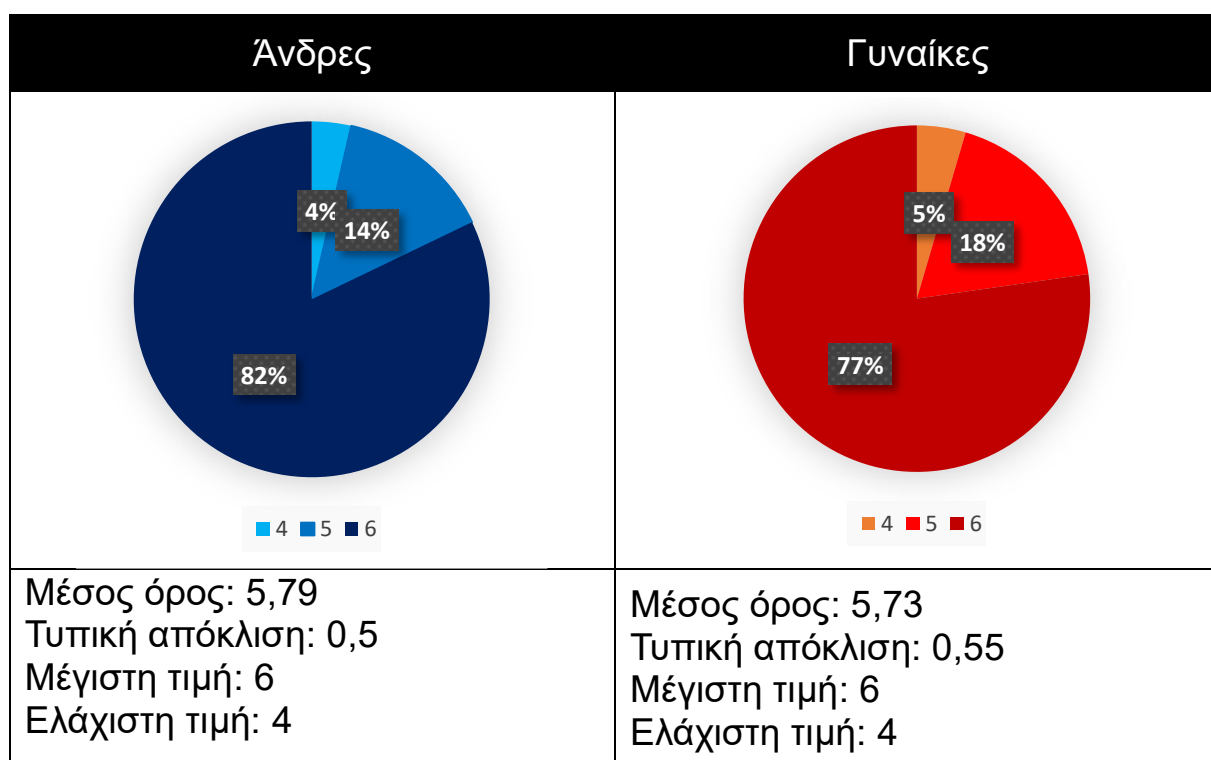
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 2: Ανάκληση Ιστορίας-Άμεση (κωδίκευση και άμεση ανάκληση)



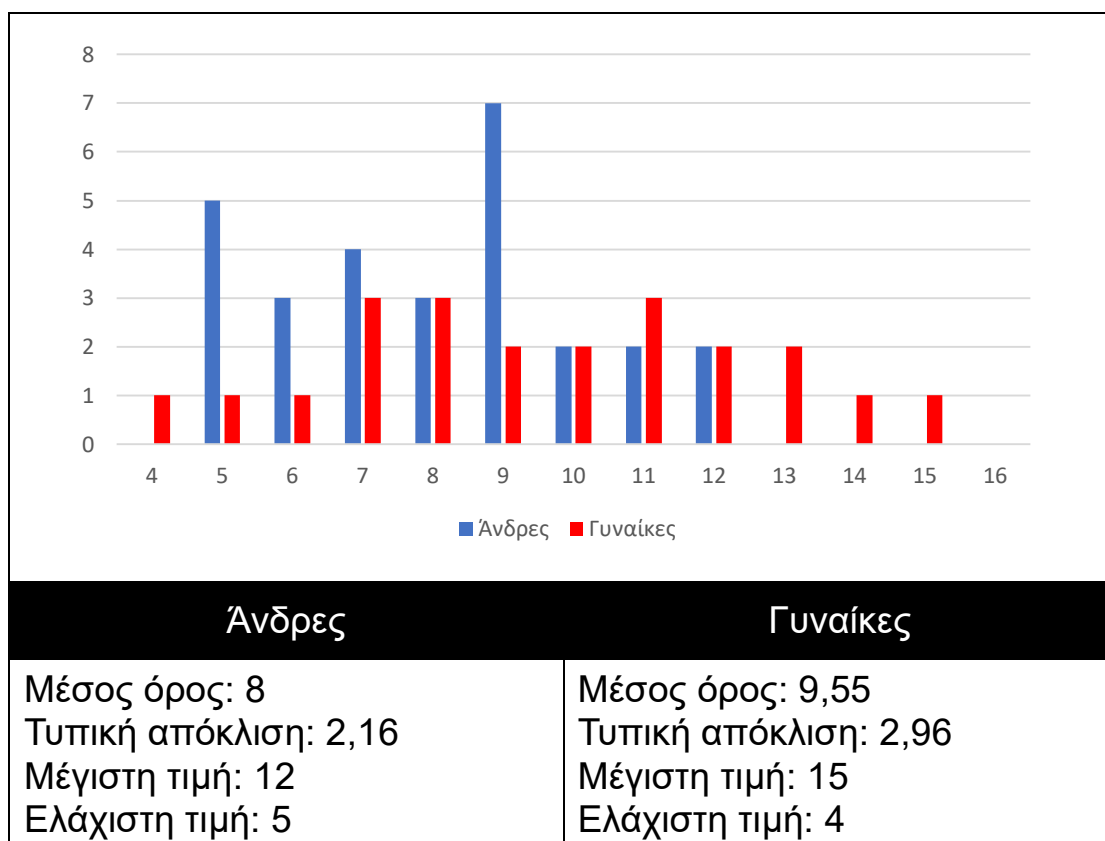
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 3: Εκτέλεση Ακολουθίας Εντολών



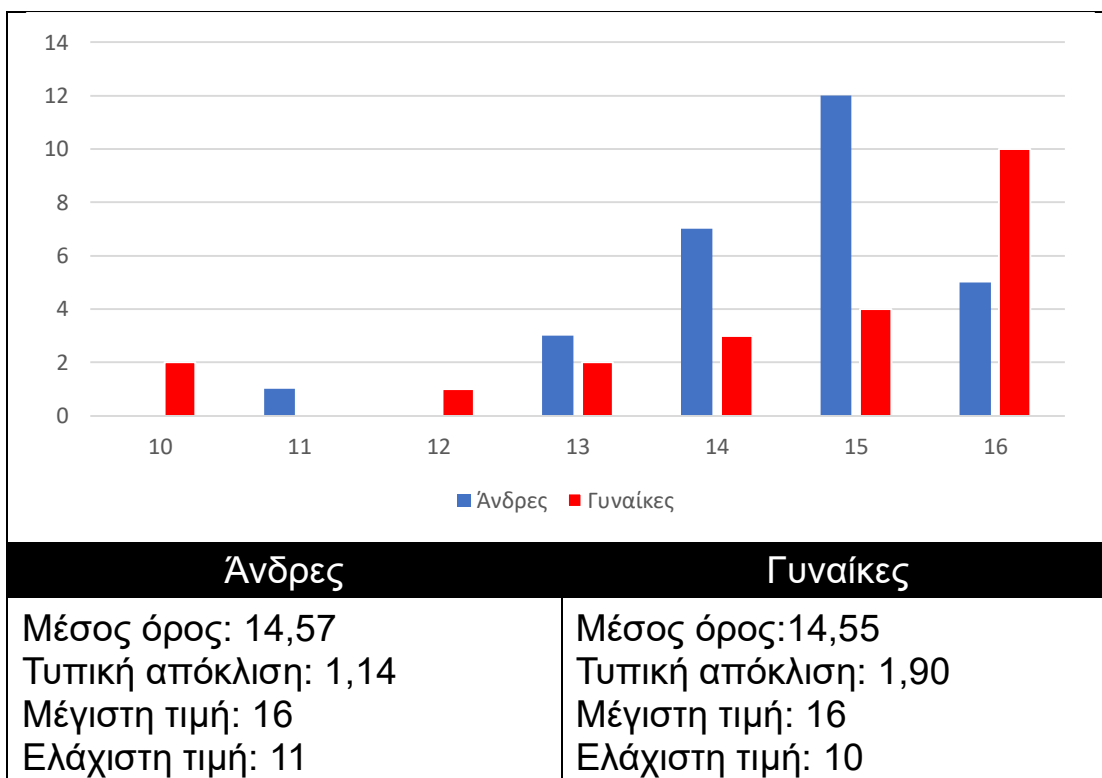
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 4: Ερωτήσεις Σύγκρισης



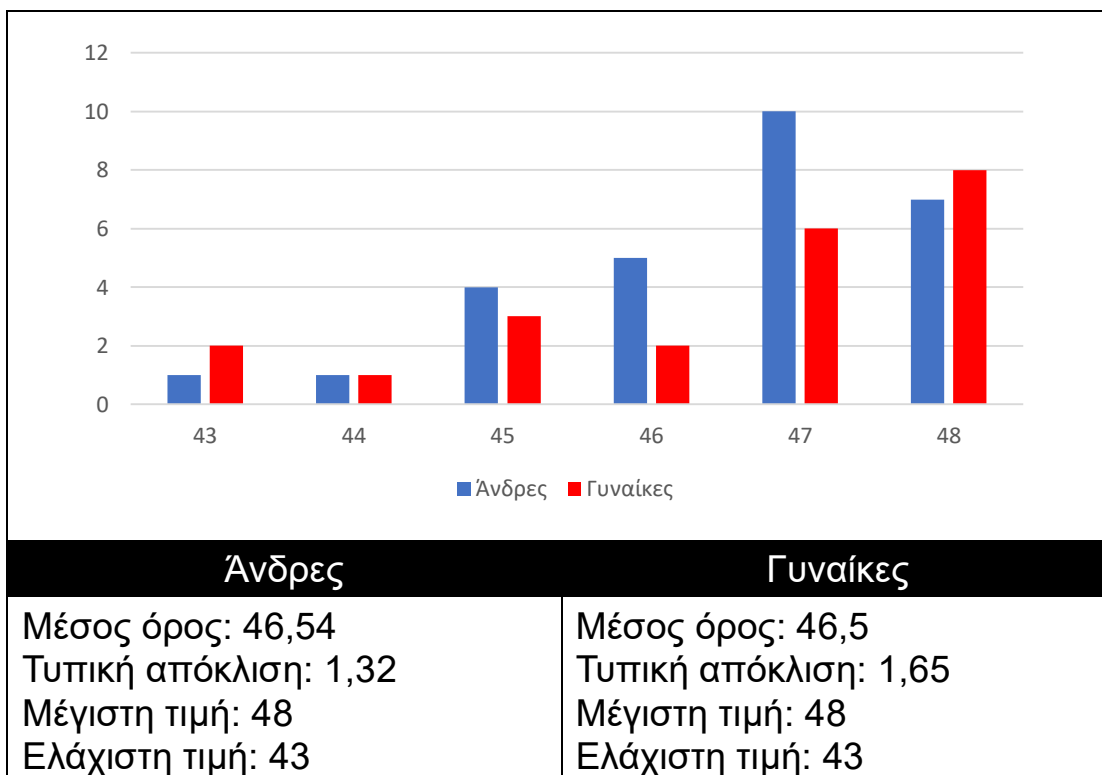
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 5: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης (Καταλόγου Λέξεων)-Ελεύθερη-Ανάκληση



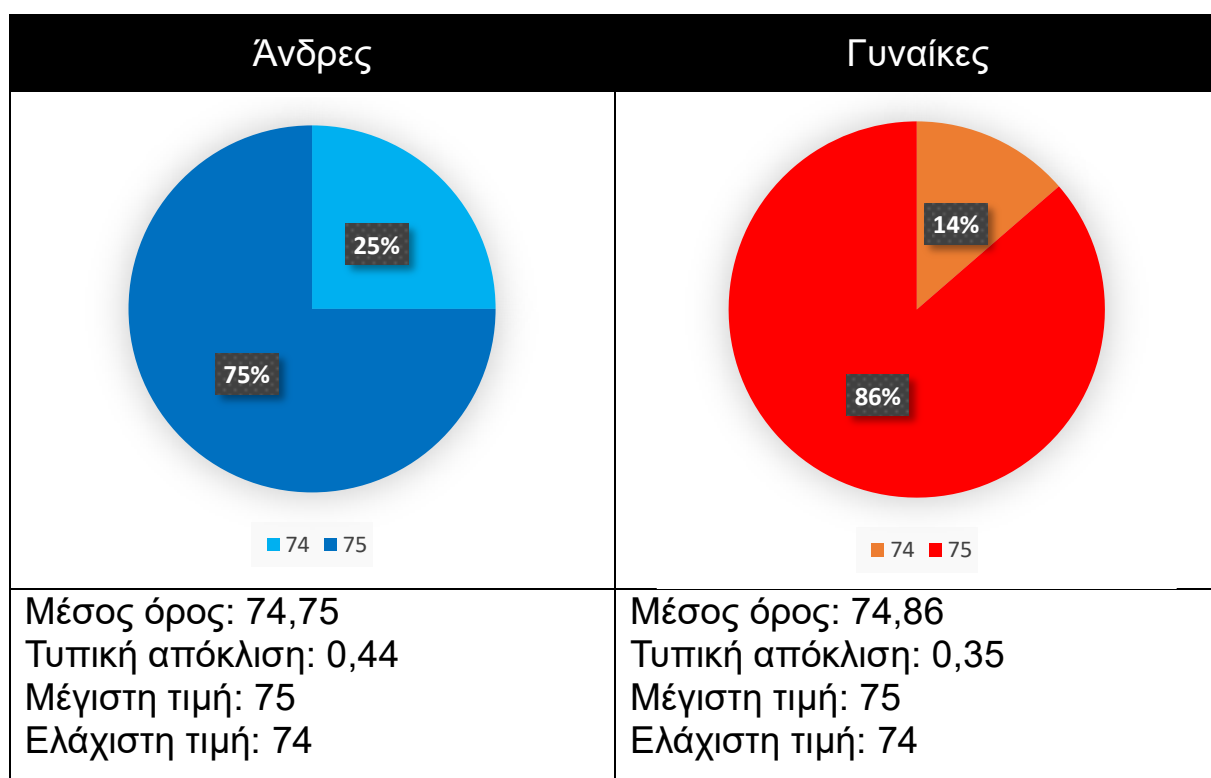
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 6: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης
(Καταλόγου Λέξεων)-Ανάκλησης-(Ελεύθερη-Ανάκληση με Νύξη)



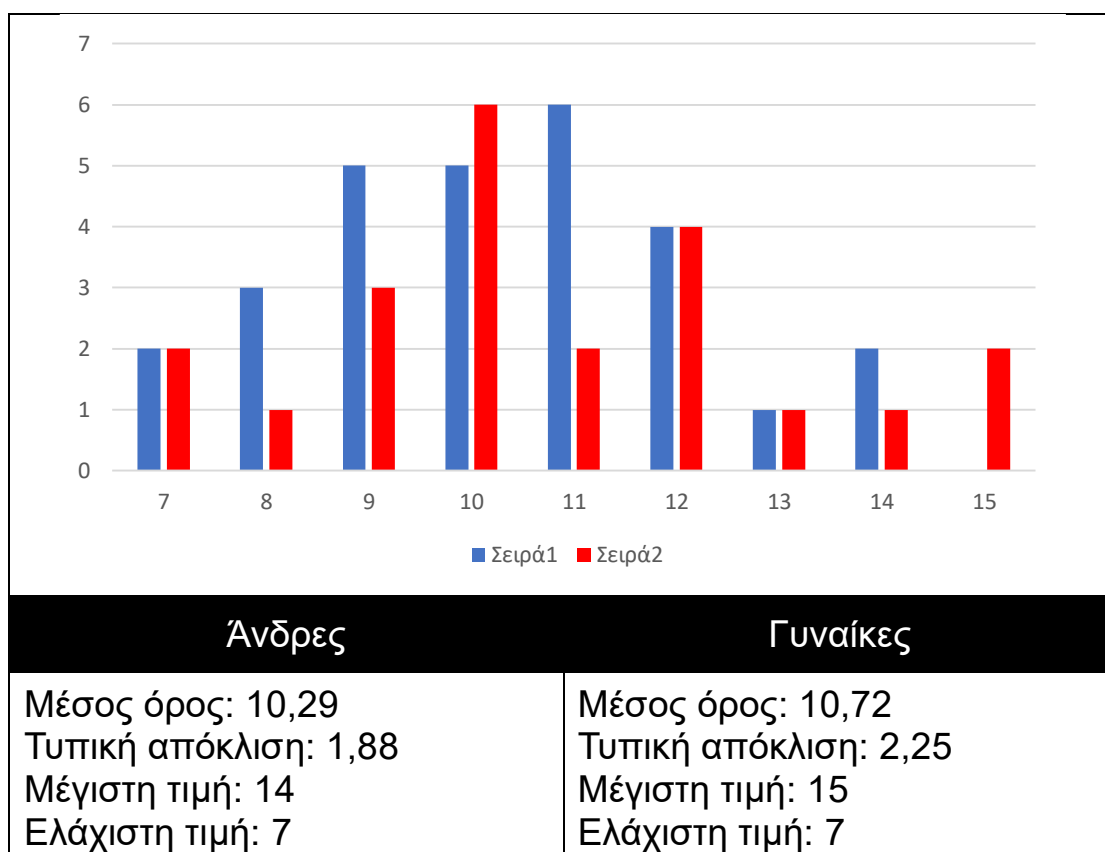
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 7: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης
(Καταλόγου Λέξεων)-Αναγνώριση



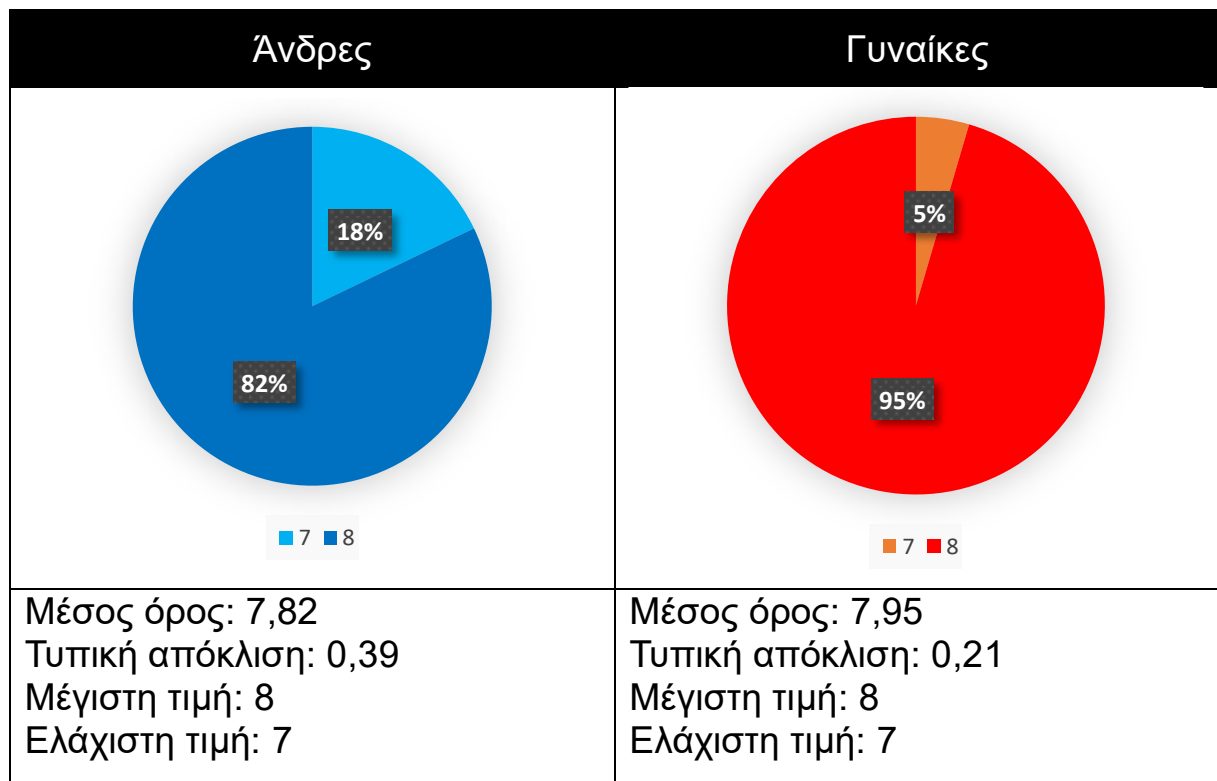
Αποτελέσματα δοκιμασίας 8: Επανάληψη



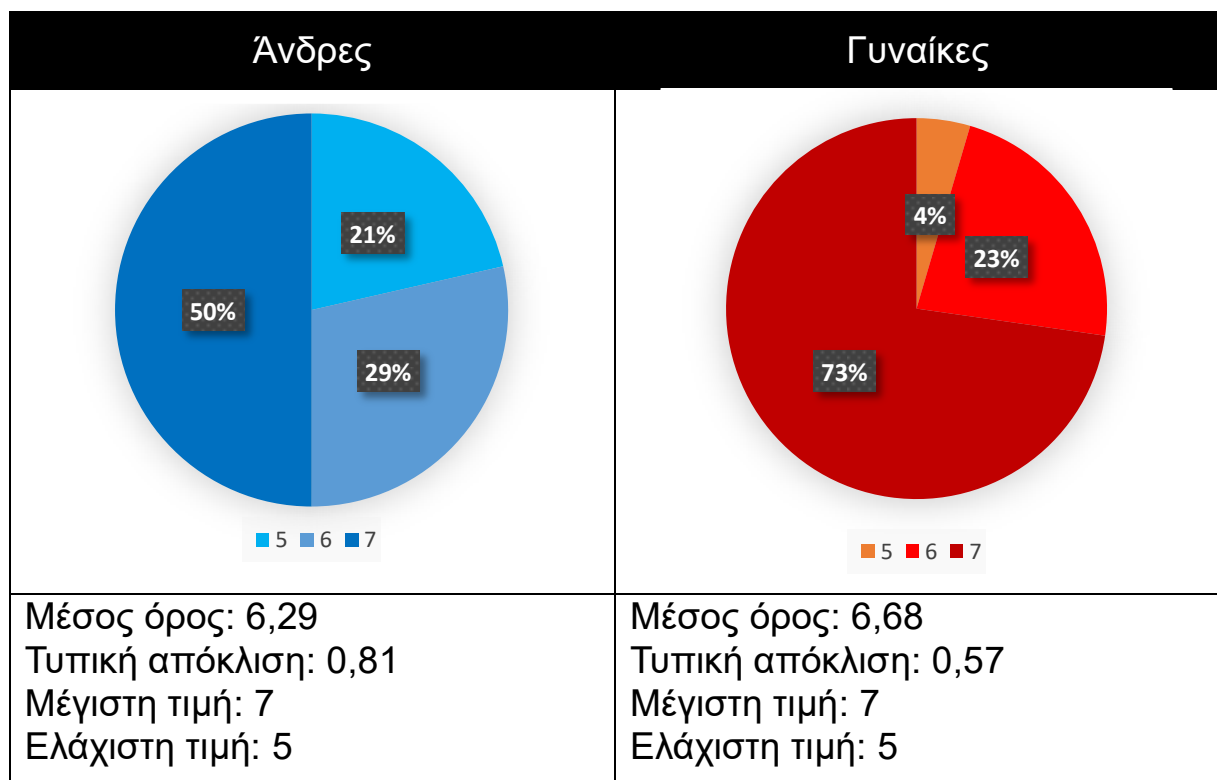
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 9: Περιγραφή Αντικειμένου



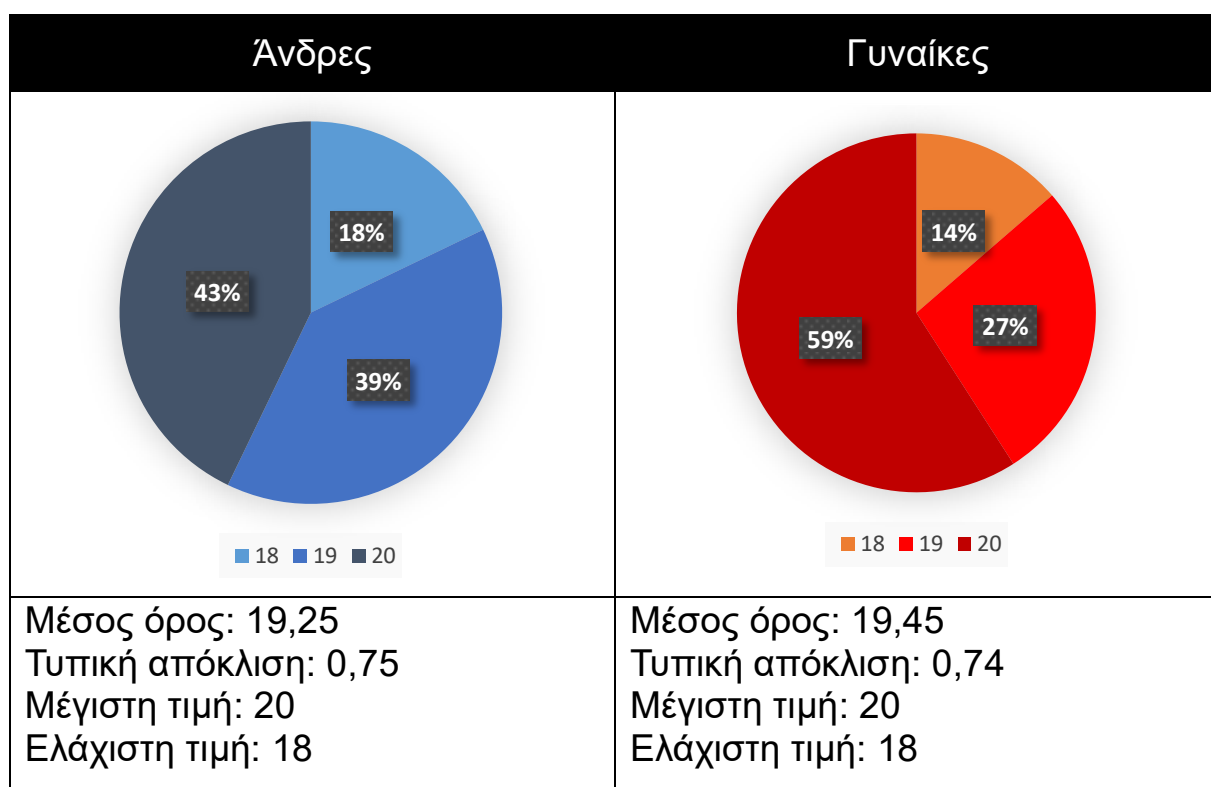
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 10: Κατανόηση ανάγνωσης σε επίπεδο λέξης



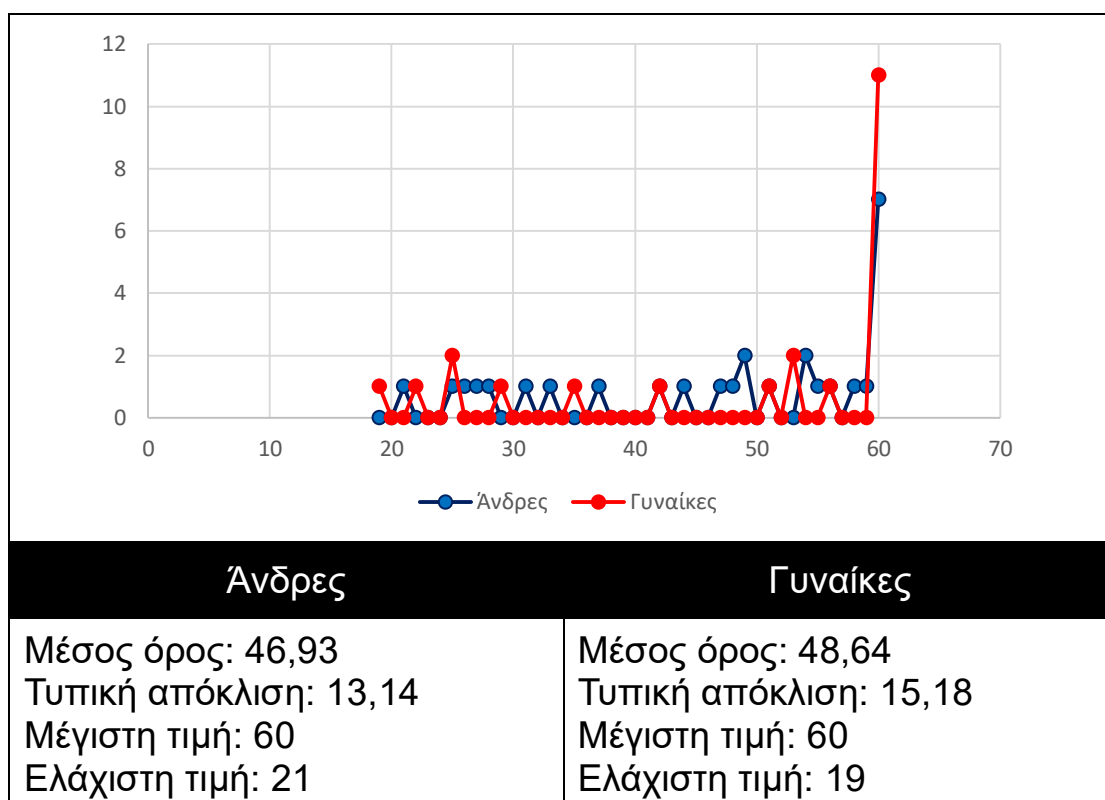
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 11: Κατανόηση Ανάγνωσης σε επίπεδο πρότασης



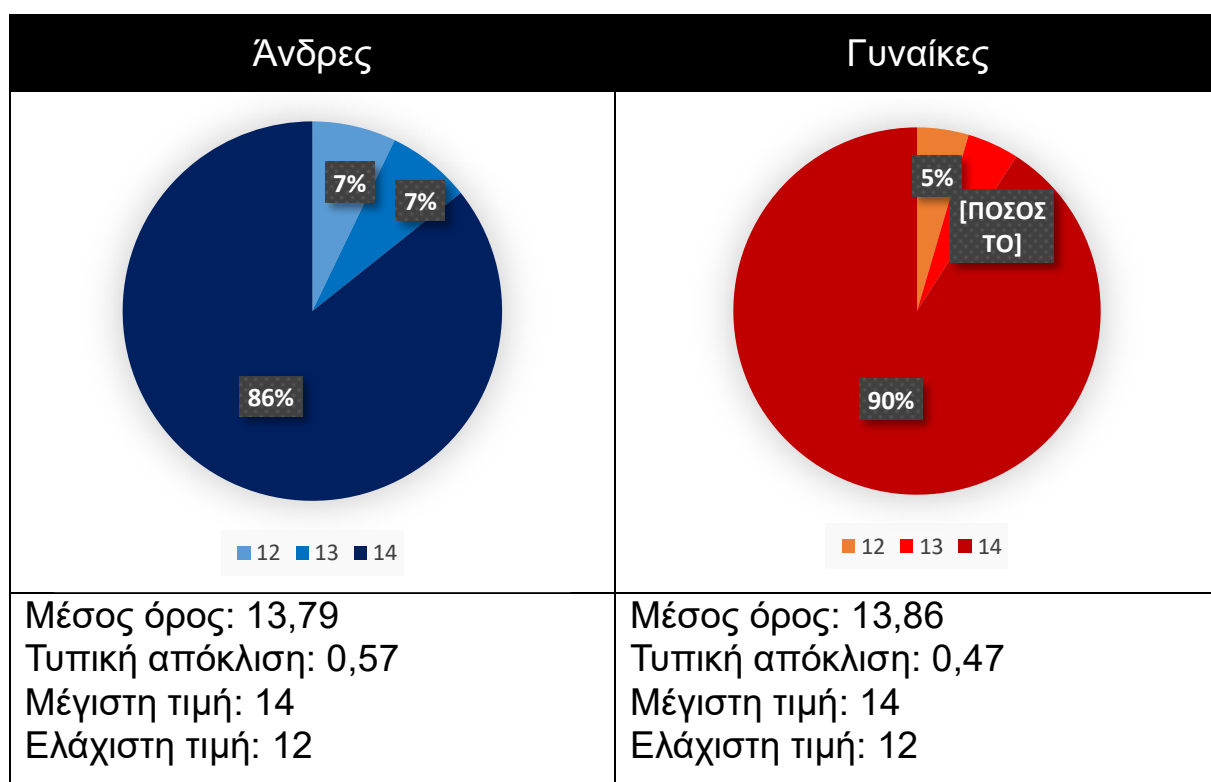
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 13: Κατονομασία Εικόνων



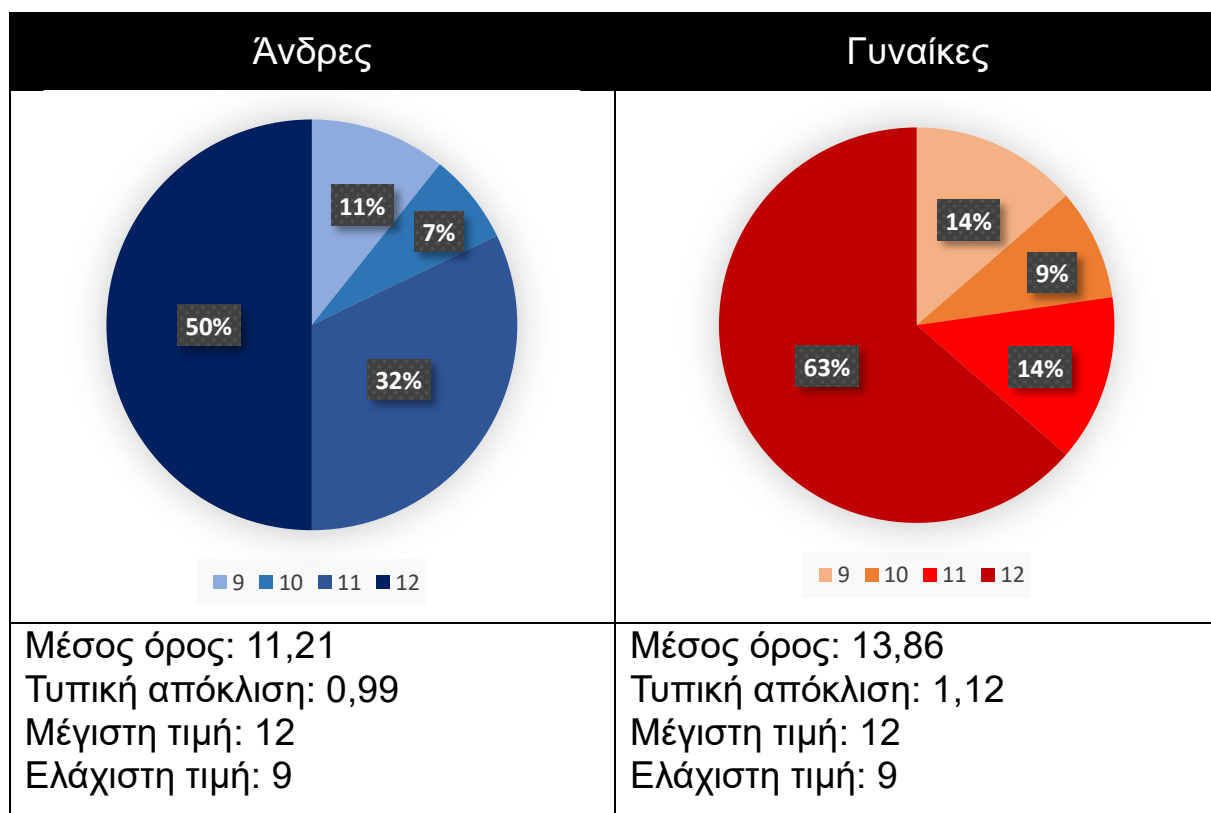
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 14: Ορισμός εννοιολογικού πλαισίου λέξεων



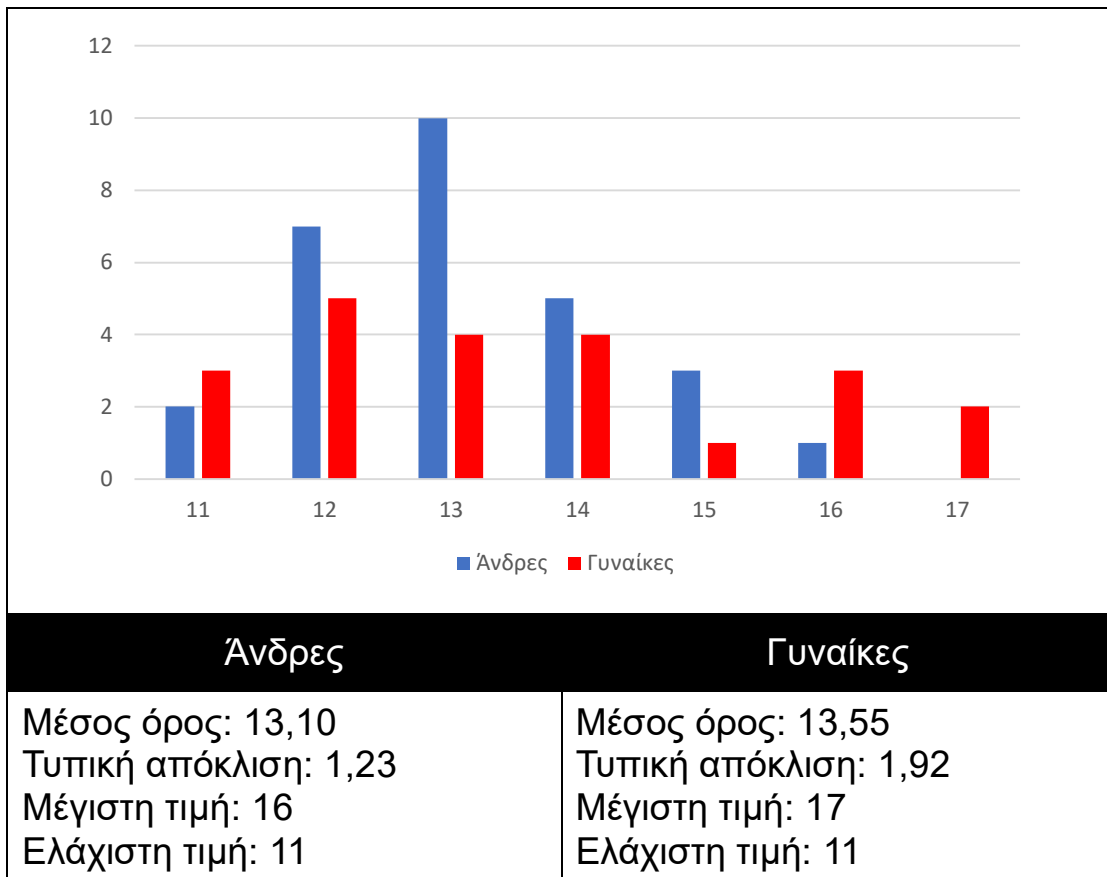
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 15: Δοκιμασία Σχεδιασμού



Αποτελέσματα Δοκιμασίας 16: Αντιγραφή Σχήματος



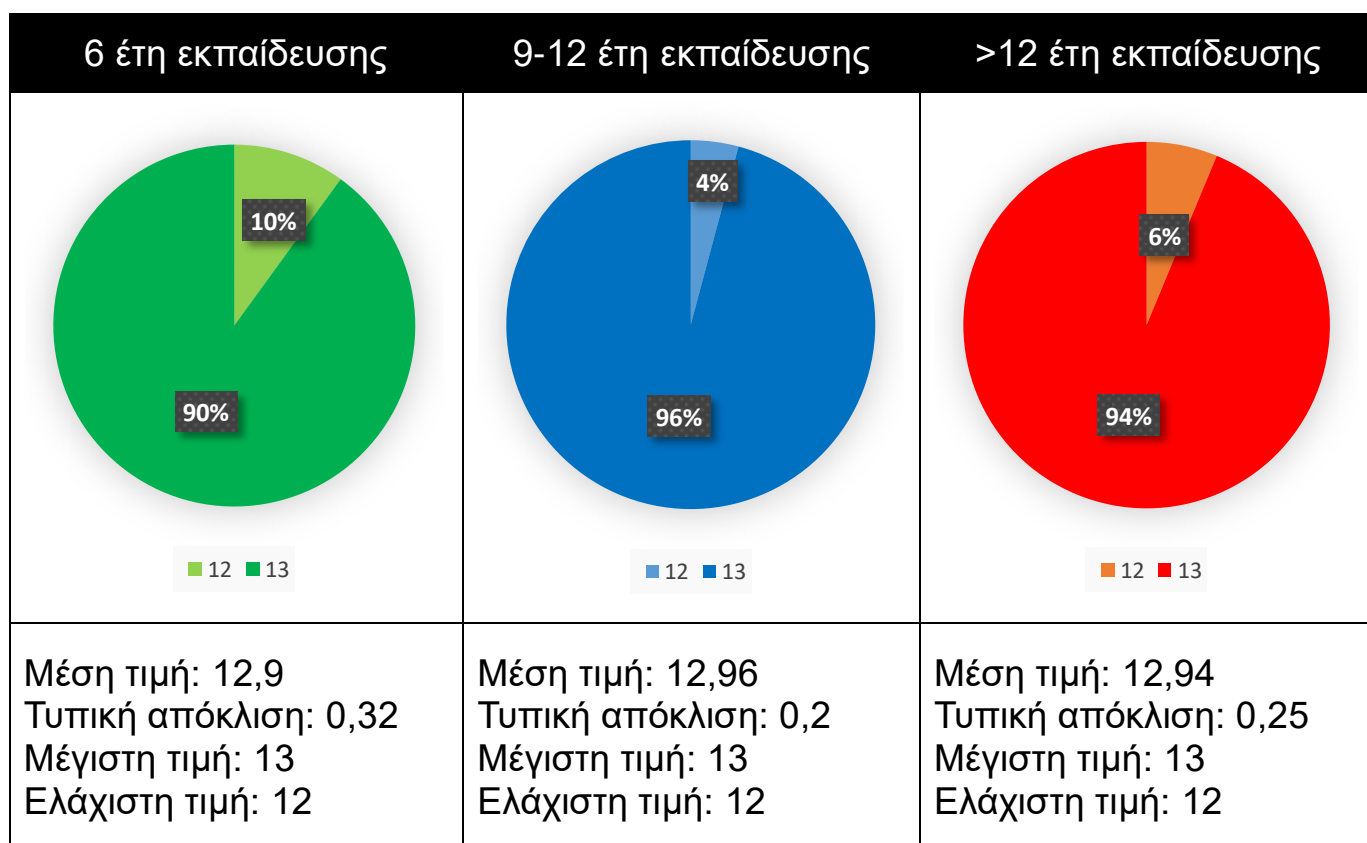
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 17: Ανάκληση Ιστορίας με Καθυστέρηση



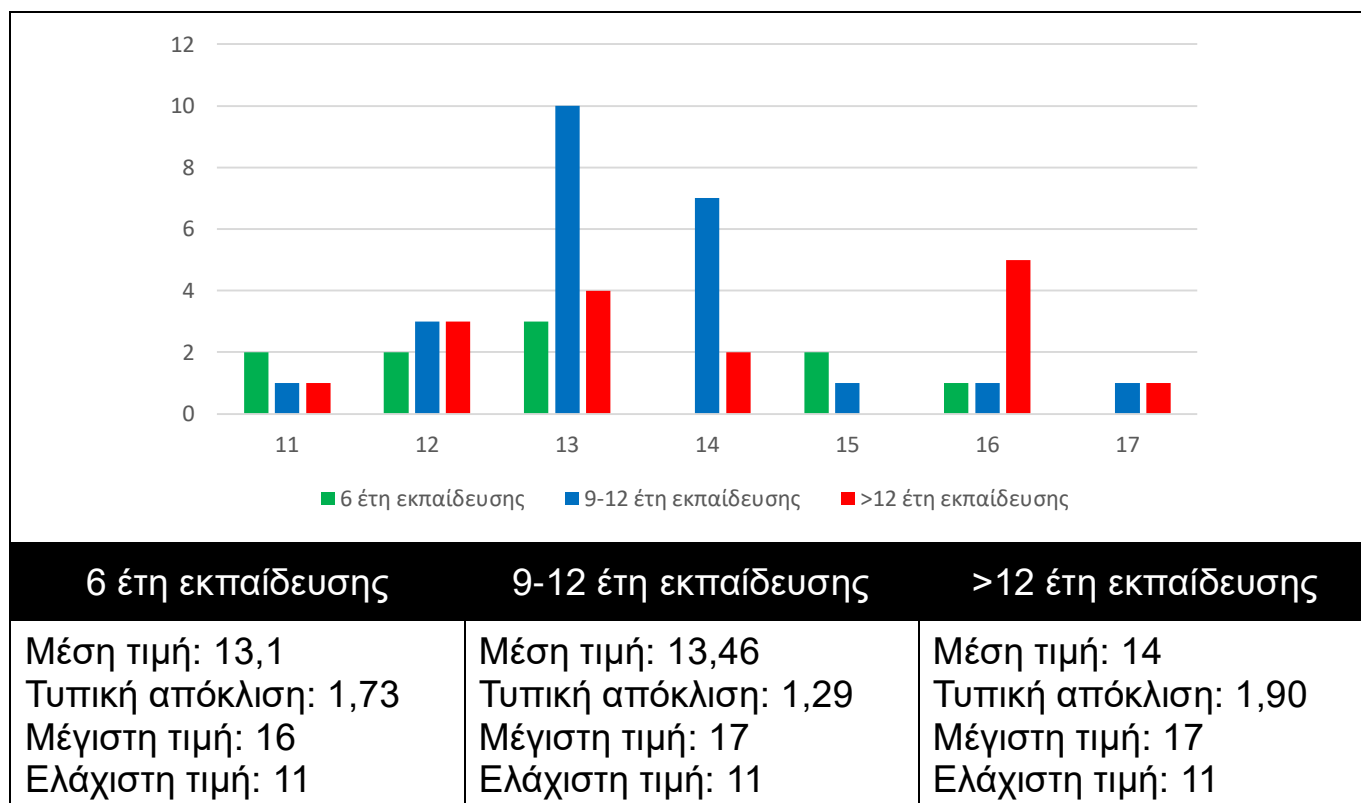
Σύγκριση αποτελεσμάτων ως προς το μορφωτικό επίπεδο

Το δείγμα χωρίστηκε σε 3 υποομάδες, ανάλογα με το μορφωτικό επίπεδο των συμμετεχόντων. Η πρώτη ομάδα αφορά απόφοιτους Δημοτικού, το οποίο αντιστοιχεί σε 6 χρόνια εκπαίδευσης και αποτελείται από 10 συμμετέχοντες. Η δεύτερη ομάδα αφορά τους απόφοιτους μέσης εκπαίδευσης, το οποίο αντιστοιχεί είτε σε 9 έτη στην περίπτωση απόφοιτων Γυμνασίου και 12 έτη στην περίπτωση απόφοιτων Λυκείου και αποτελείται από 24 συμμετέχοντες. Η τελευταία ομάδα αφορά τους συμμετέχοντες με μεταδευτεροβάθμια εκπαίδευση (ΙΕΚ) και τριτοβάθμια εκπαίδευση (ΑΕΙ και ΤΕΙ) σε προπτυχιακό, μεταπτυχιακό ή διδακτορικό επίπεδο, δηλαδή περισσότερα από 12 έτη εκπαίδευσης και αποτελείται από 16 συμμετέχοντες. Ο μέσος όρος στη γνωστική εξέταση του Addenbrooke των συμμετεχόντων με 6 έτη εκπαίδευσης ήταν 86,2, των συμμετεχόντων με 9 έως 12 έτη εκπαίδευσης ήταν 91,04 και των συμμετεχόντων με περισσότερα από 12 έτη εκπαίδευσης ήταν 95,69.

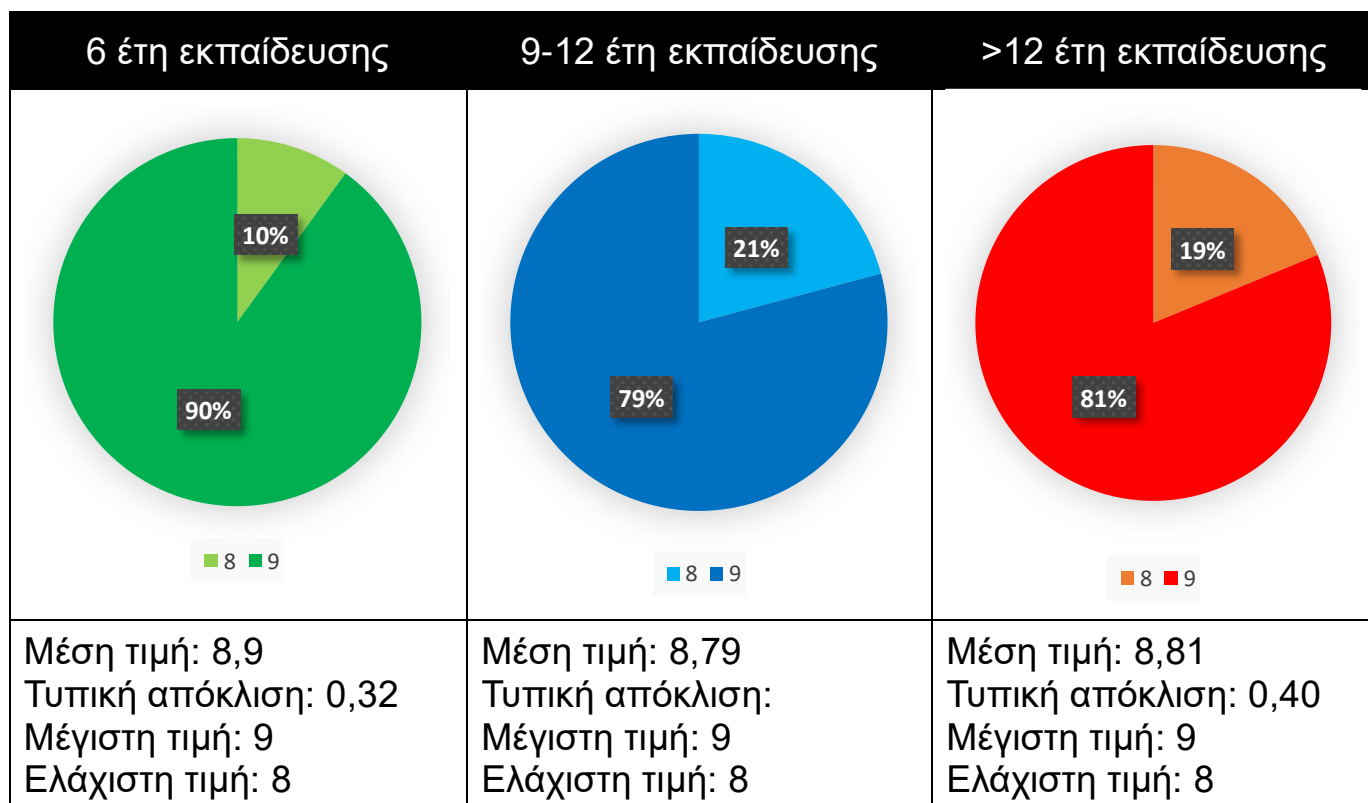
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 1: Γενική Νοητική Κατάσταση



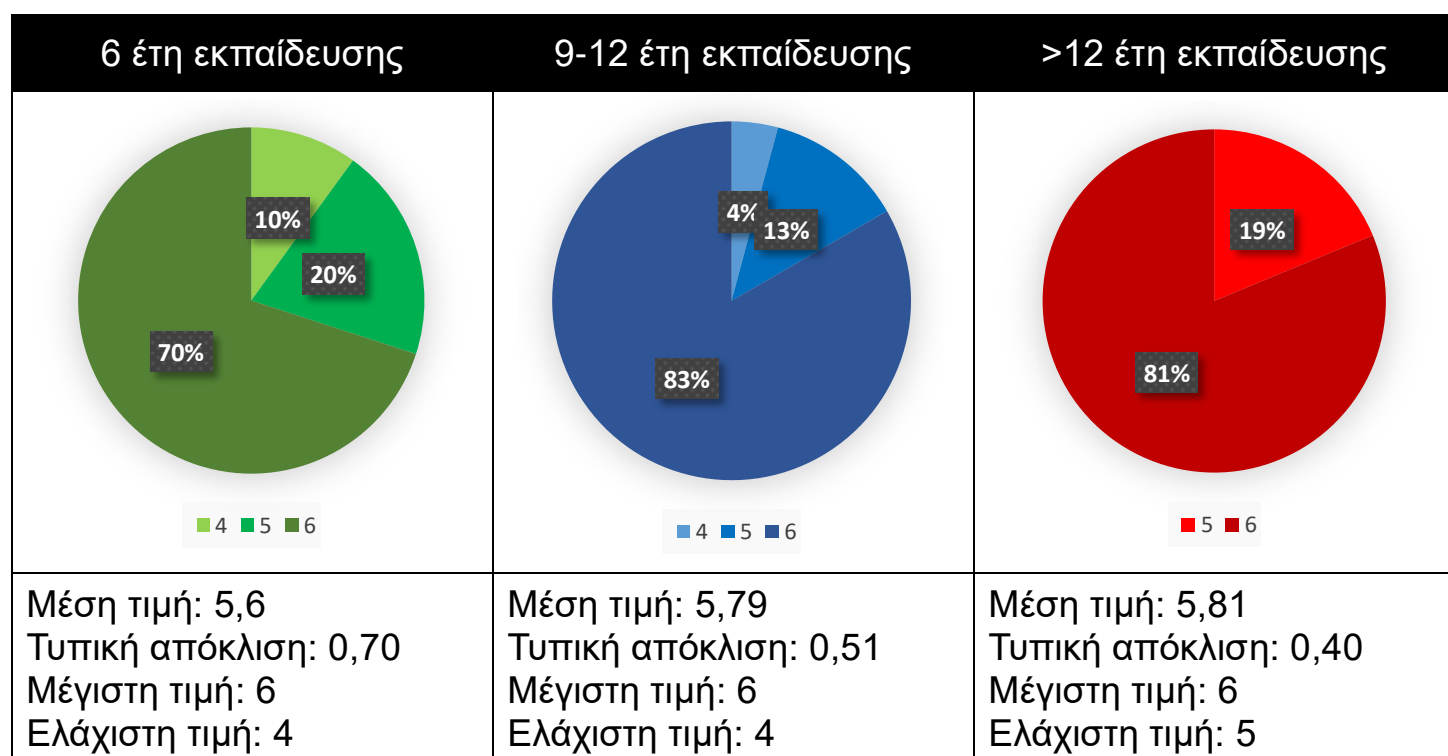
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 2: Ανάκληση Ιστορίας-Άμεση (κωδίκευση και άμεση ανάκληση)



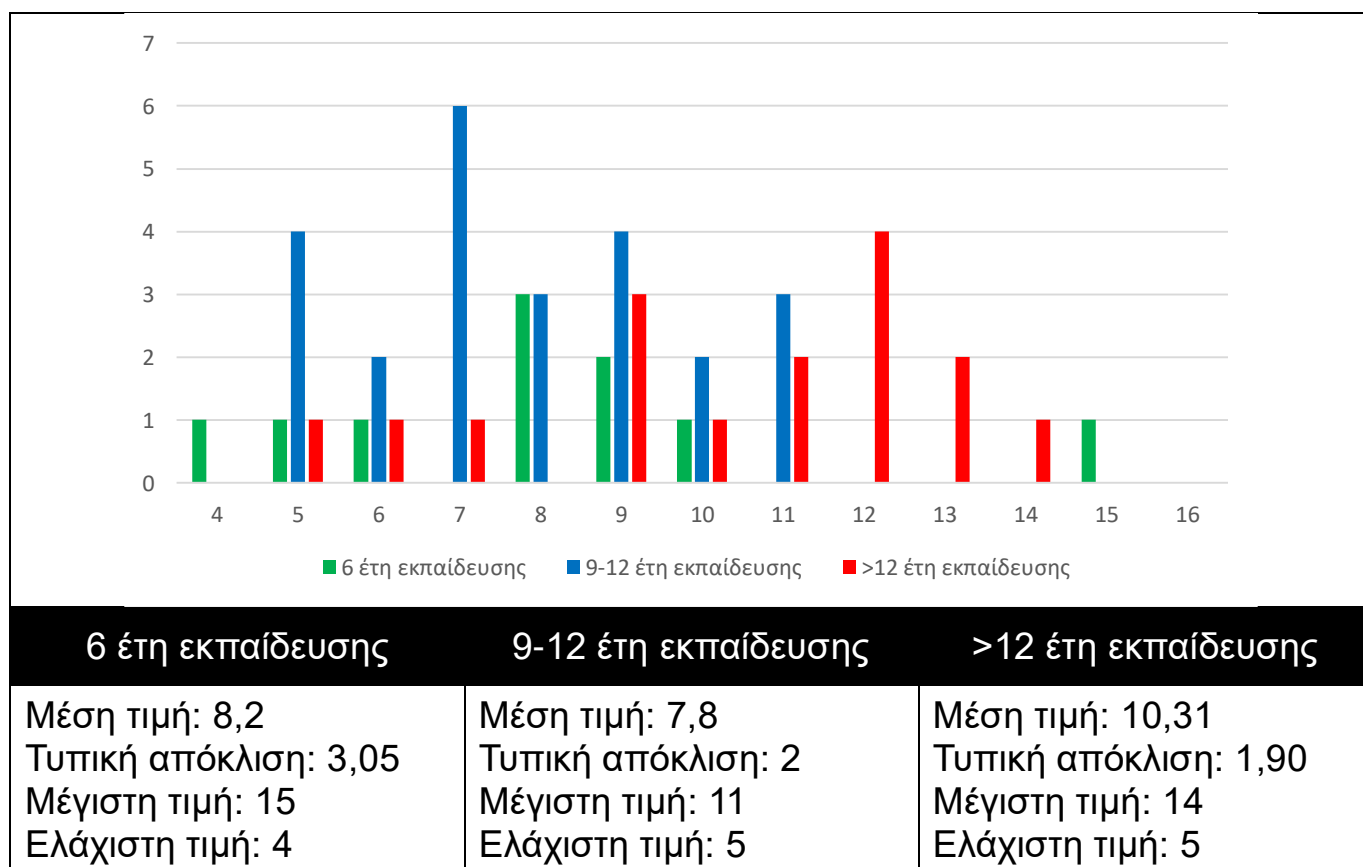
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 3: Εκτέλεση Ακολουθίας Εντολών



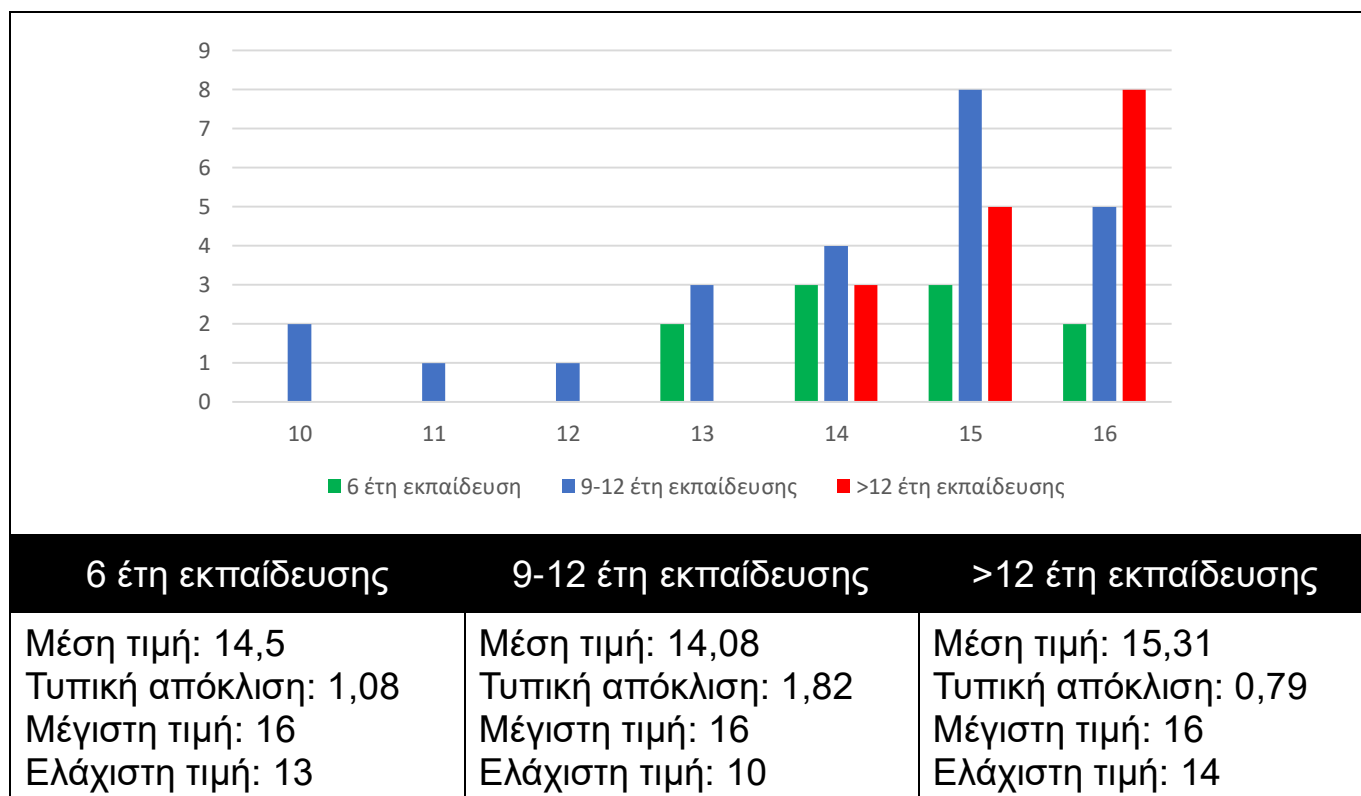
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 4: Ερωτήσεις Σύγκρισης



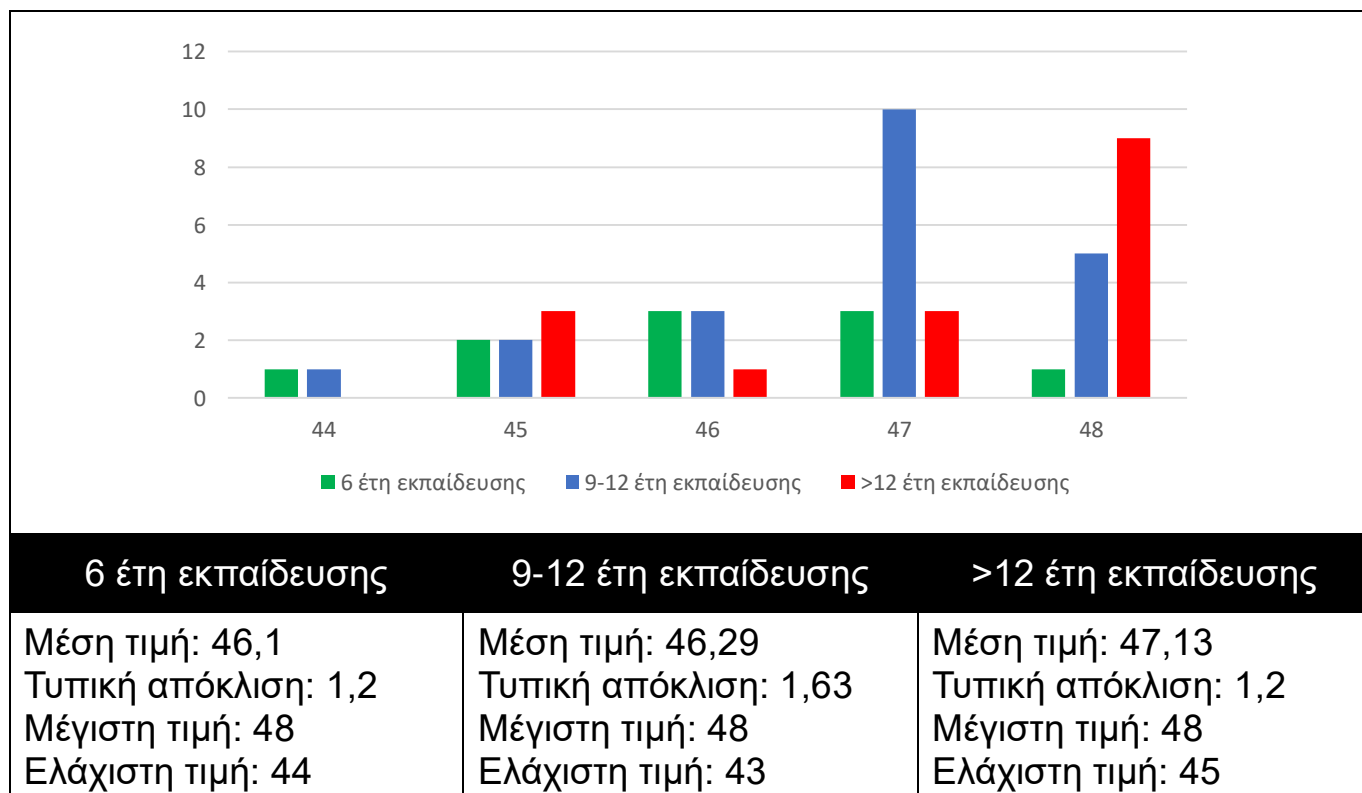
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 5: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης (Καταλόγου Λέξεων)-Ελεύθερη-Ανάκληση



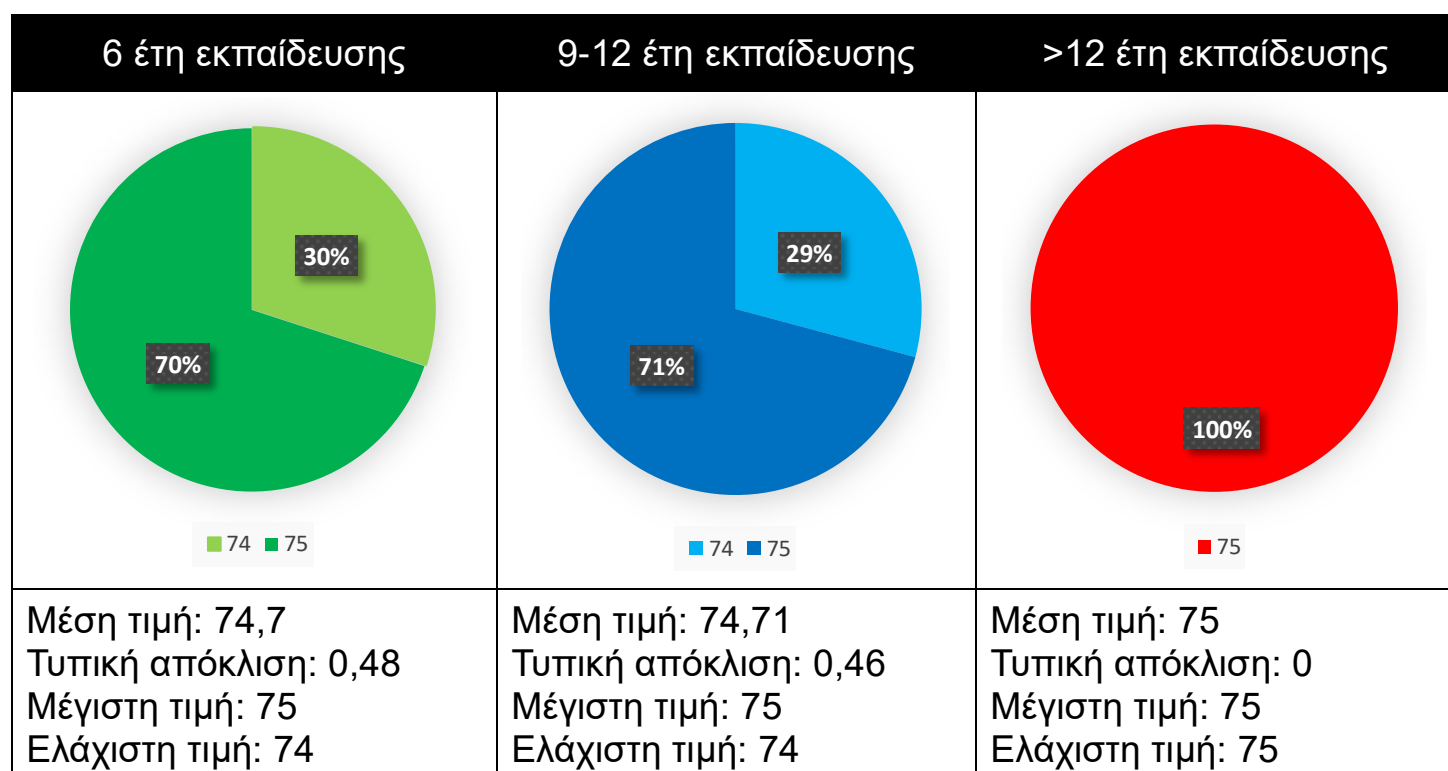
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 6: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης
(Καταλόγου Λέξεων)-Ανάκλησης-(Ελεύθερη-Ανάκληση με Νύξη)



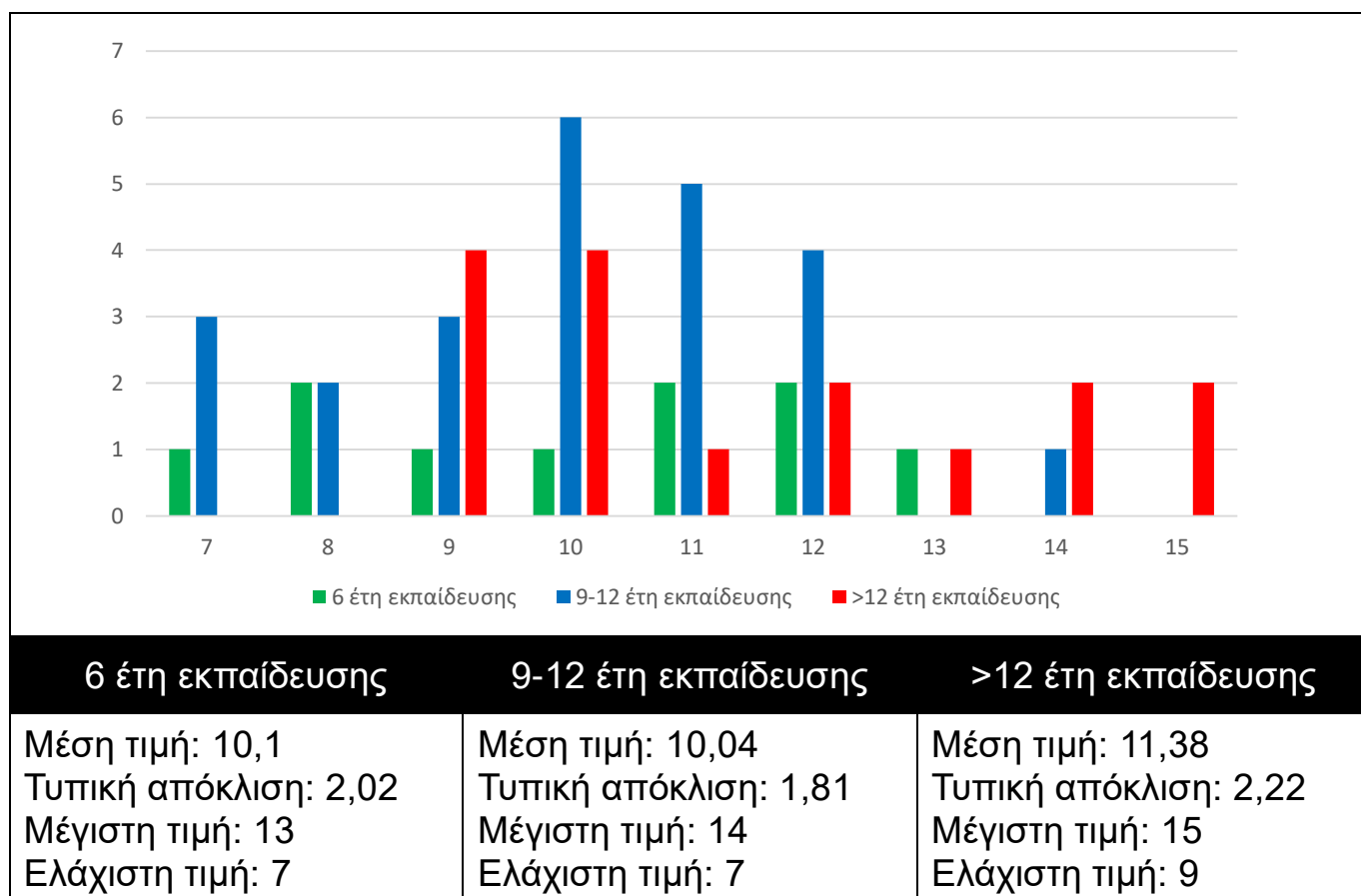
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 7: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης
(Καταλόγου Λέξεων)-Αναγνώριση



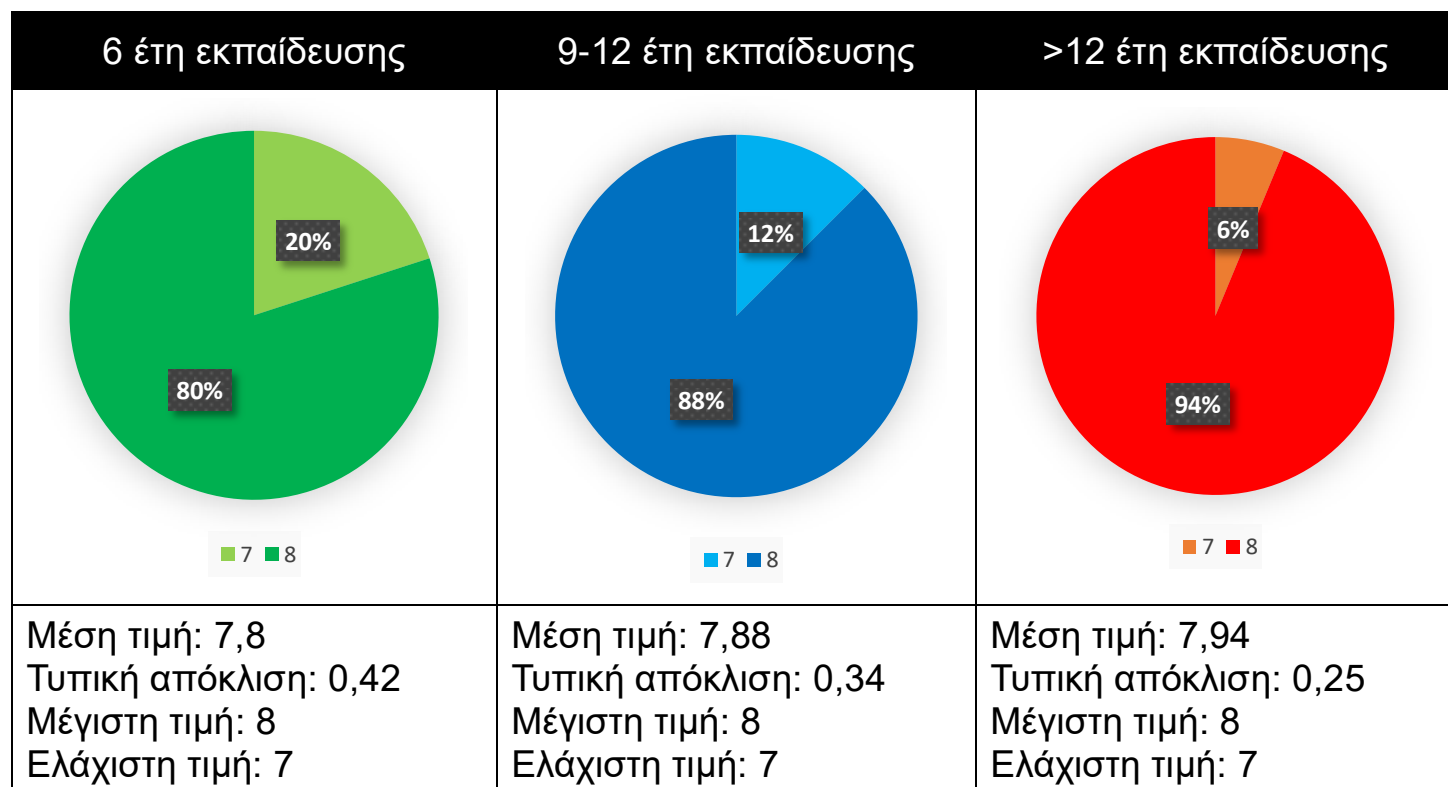
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 8: Επανάληψη



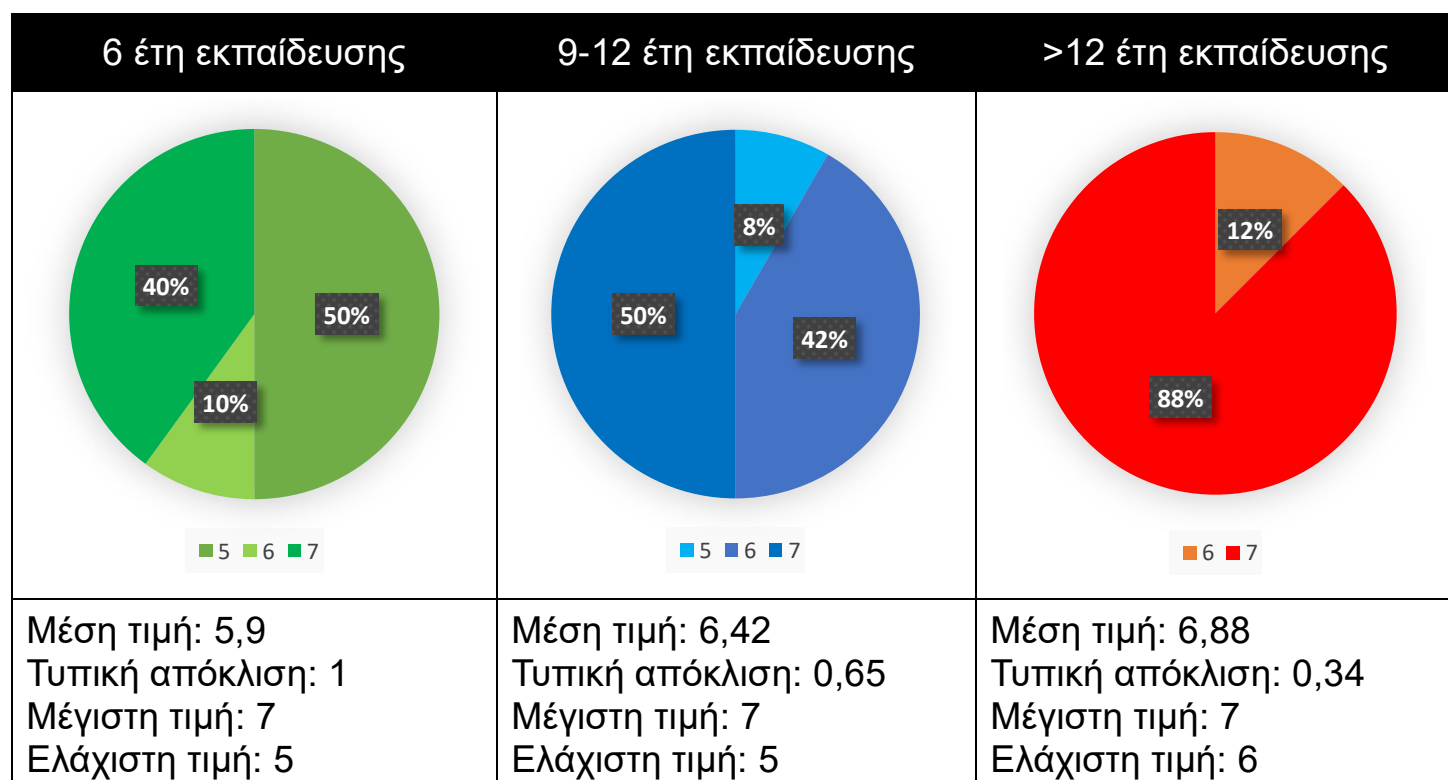
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 9: Περιγραφή Αντικειμένου



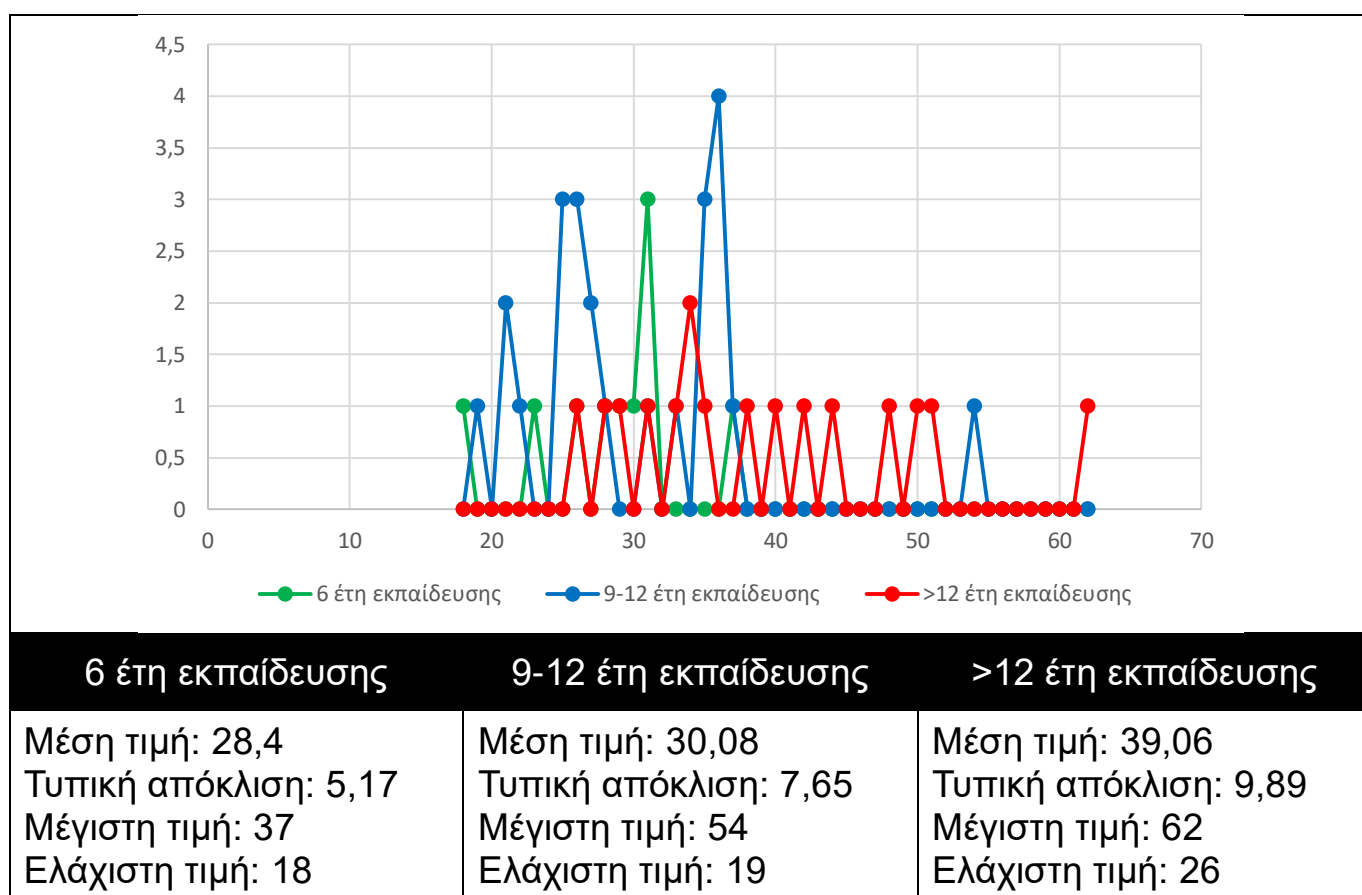
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 10: Κατανόηση ανάγνωσης σε επίπεδο λέξης



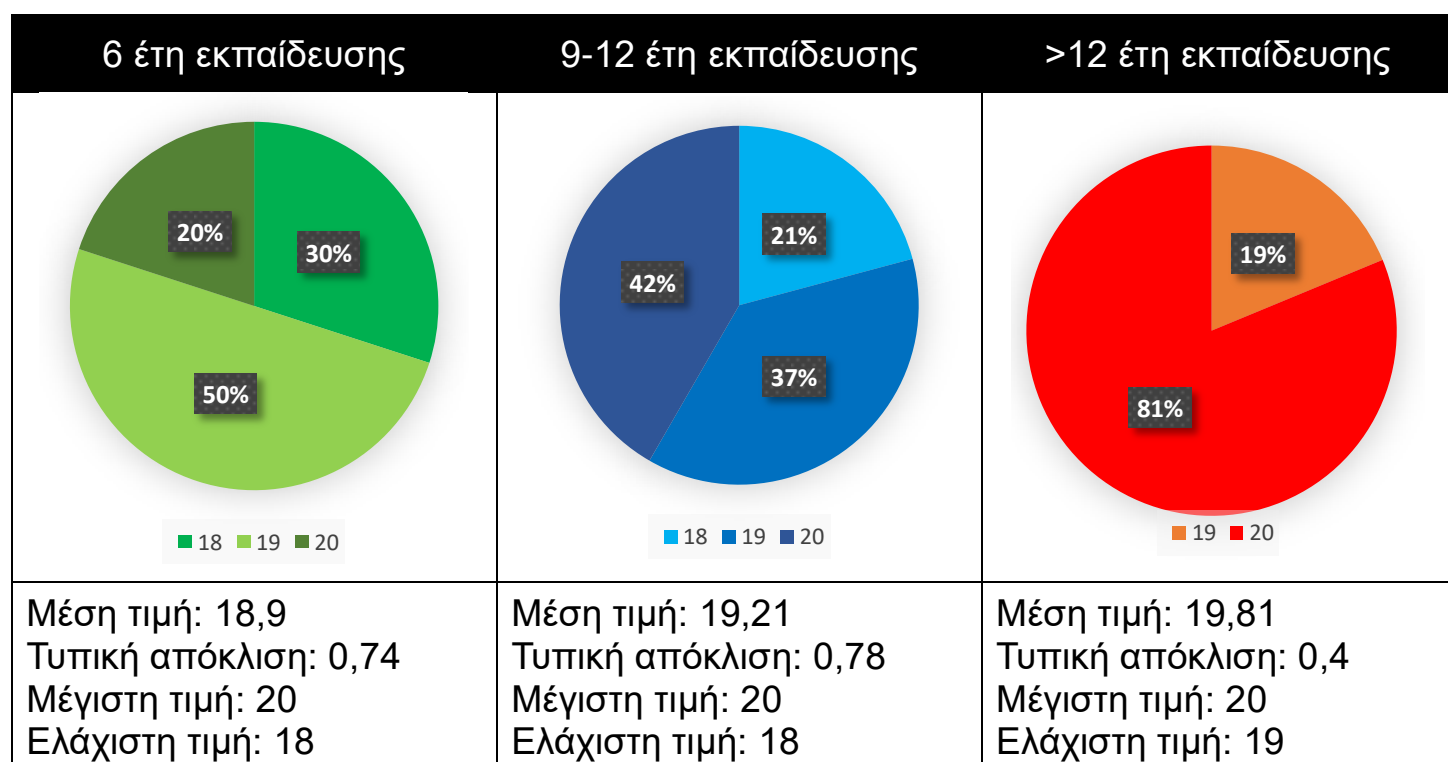
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 11: Κατανόηση ανάγνωσης σε επίπεδο λέξης



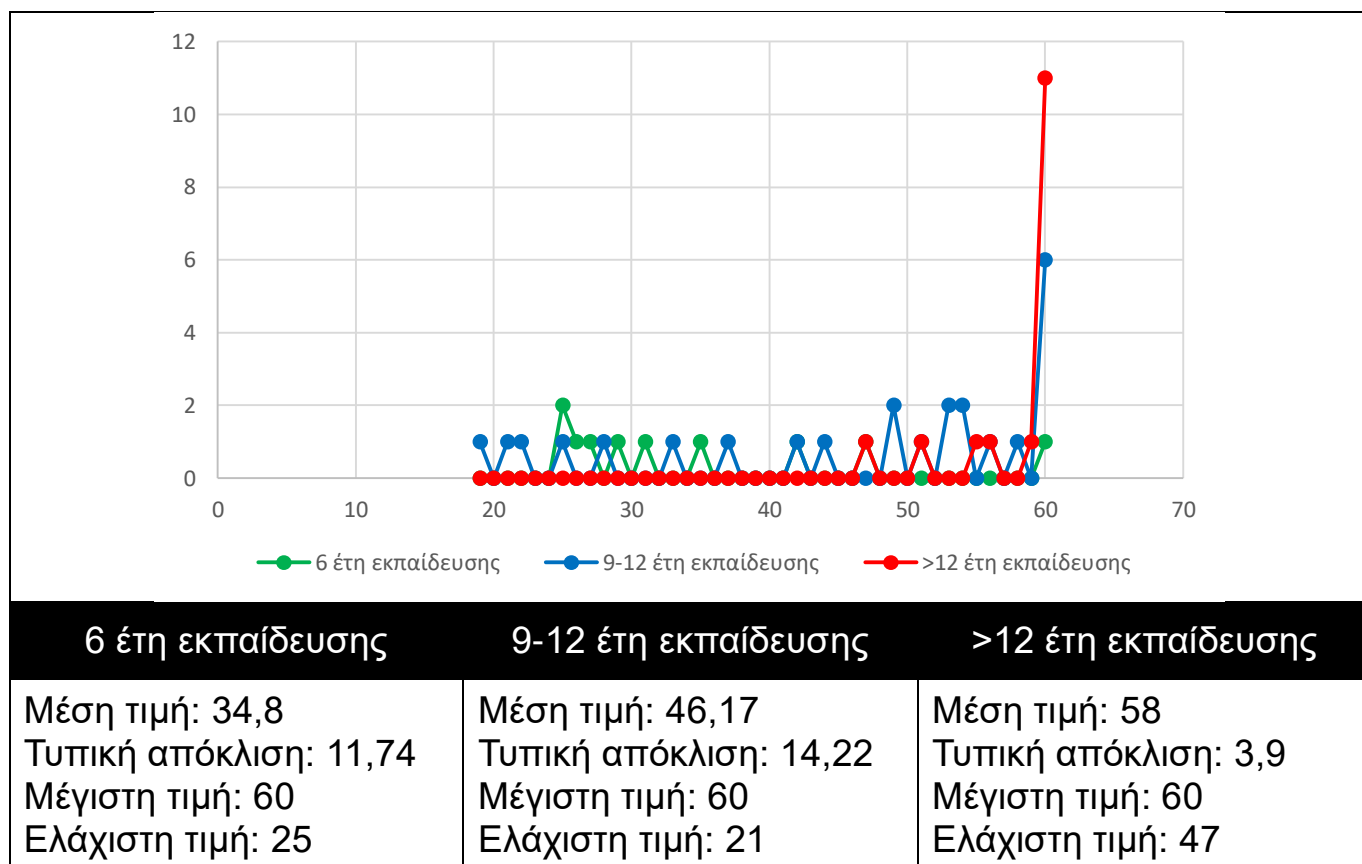
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 12: Δοκιμασία Λεκτικής Ευχέρειας



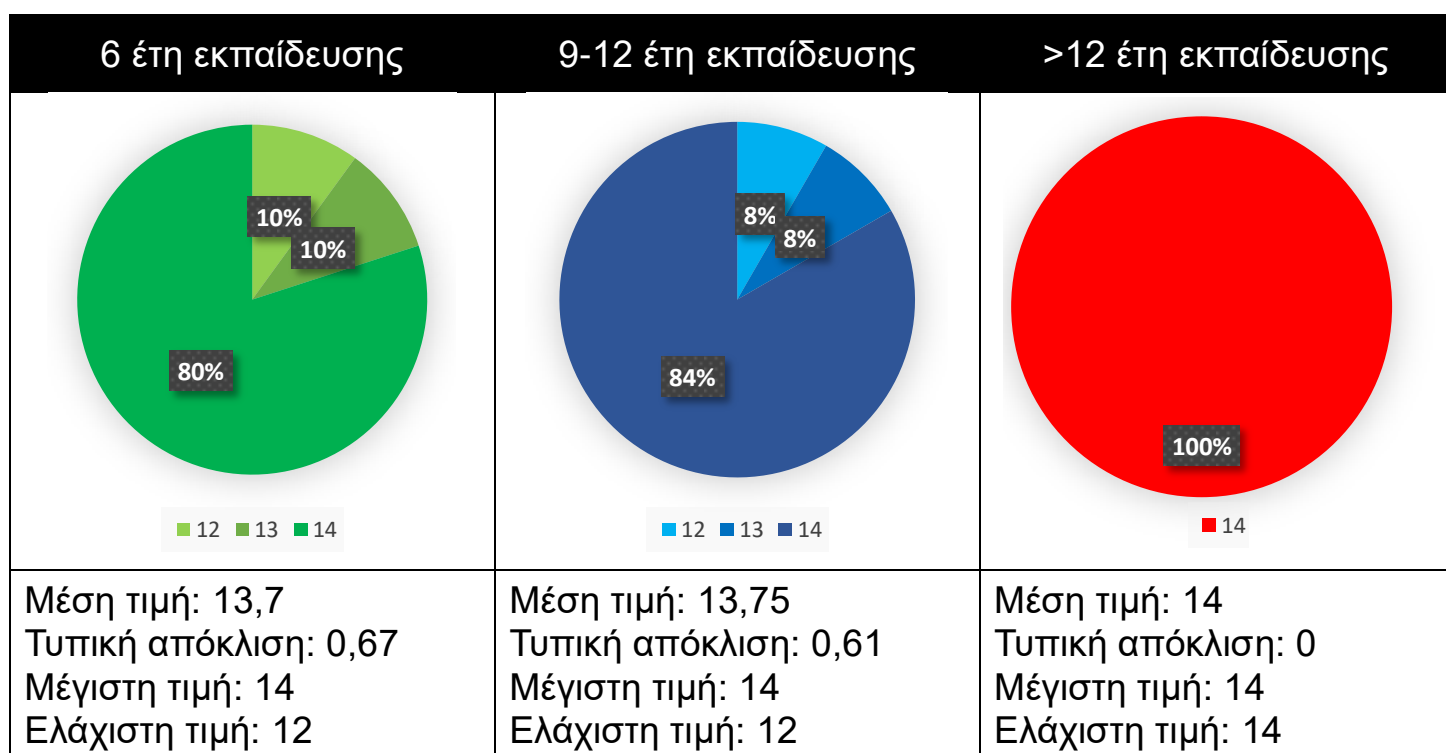
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 13: Κατονομασία Εικόνων



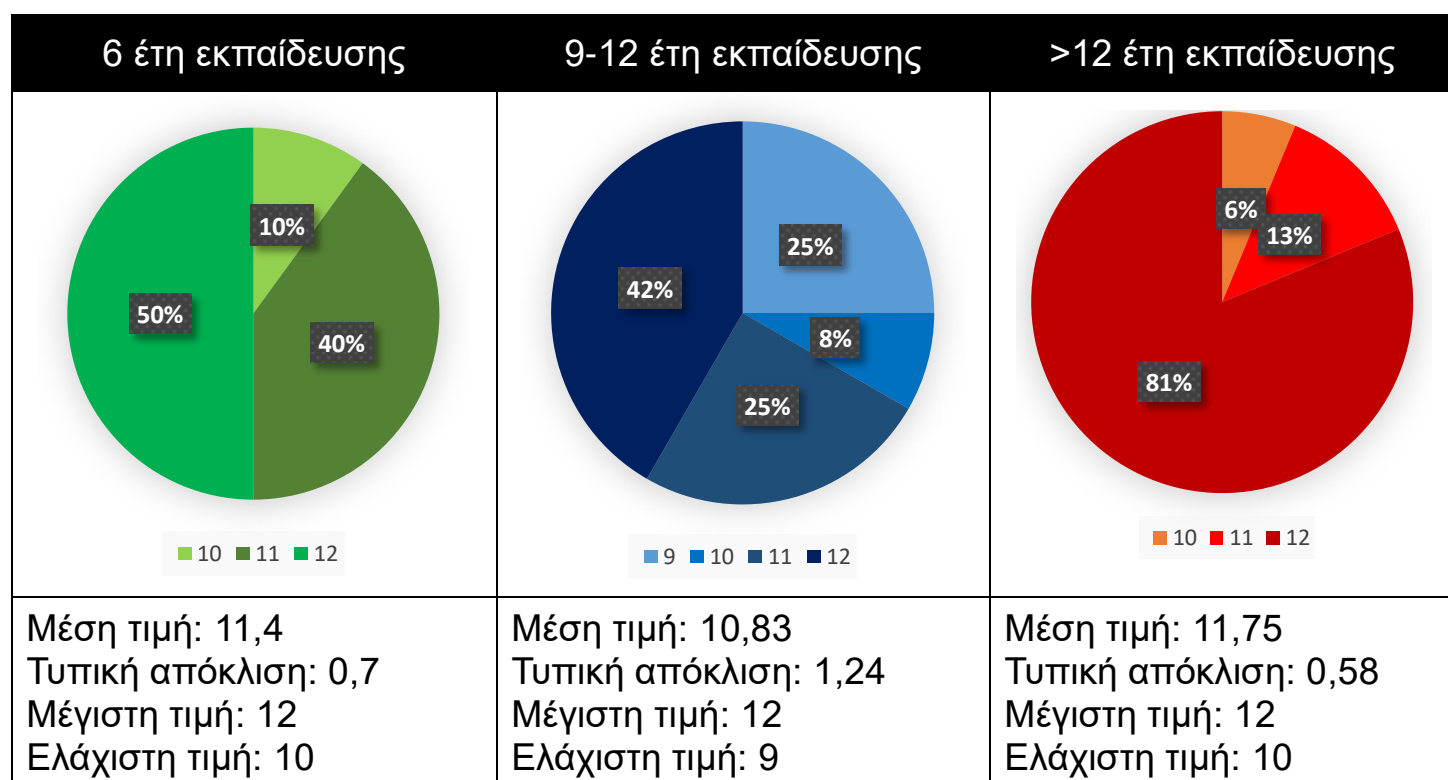
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 14: Ορισμός Εννοιολογικού Πλαισίου Λέξεων



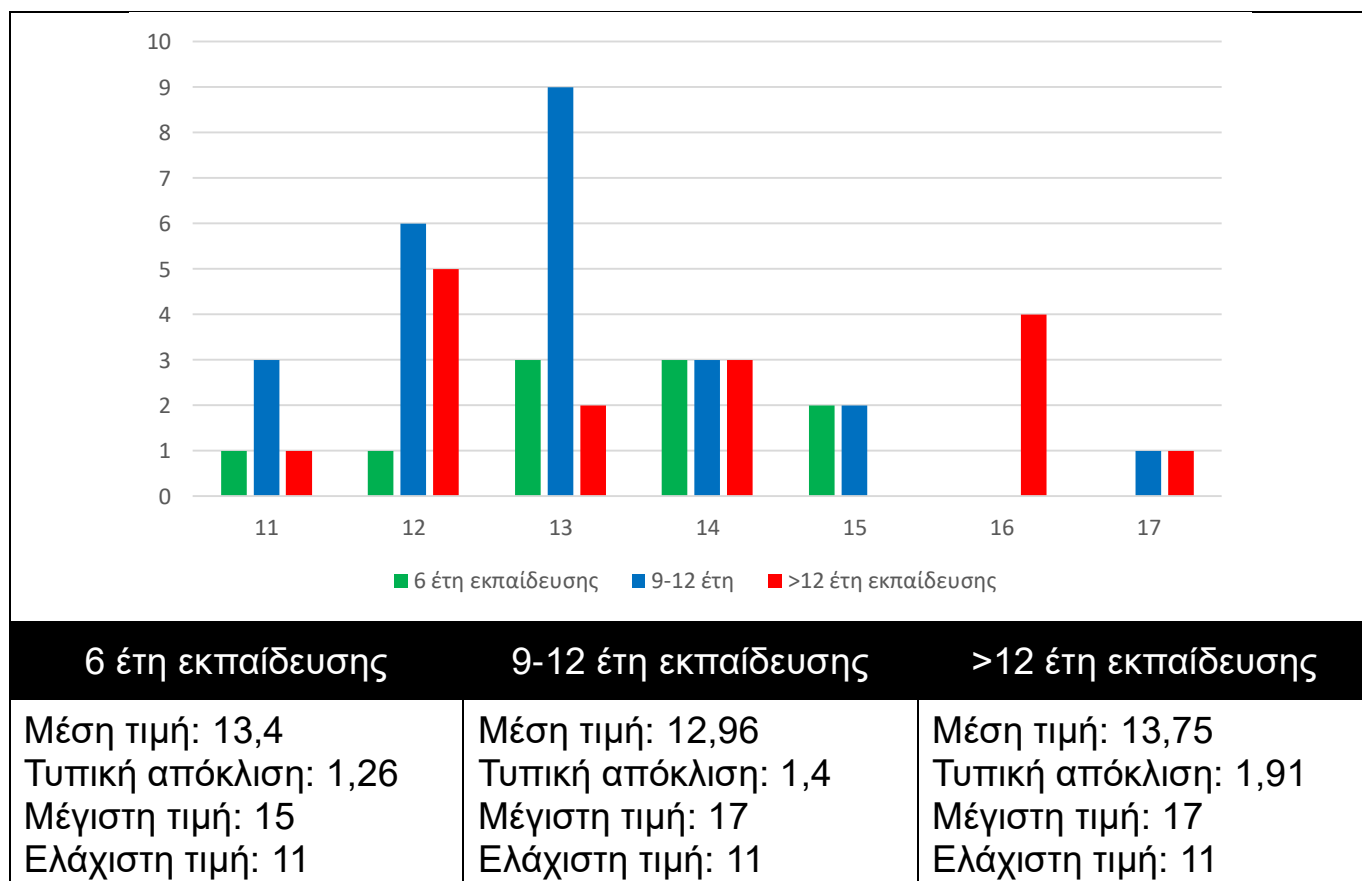
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 15: Δοκιμασία Σχεδιασμού



Αποτελέσματα Δοκιμασίας 16: Αντιγραφή Σχήματος



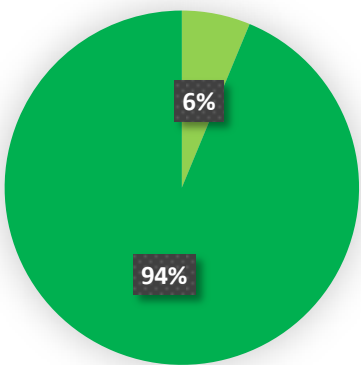
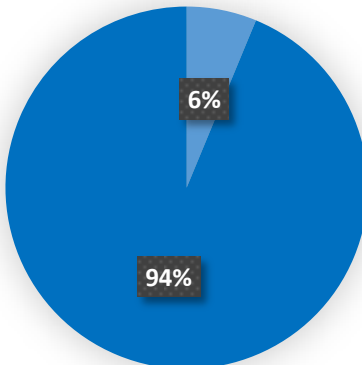
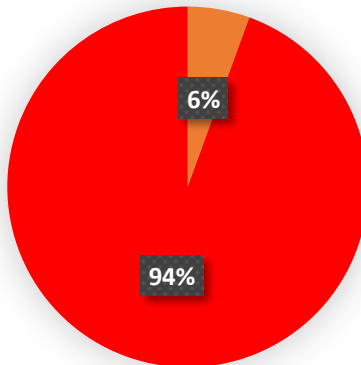
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 17: Ανάκληση Ιστορίας με καθυστέρηση



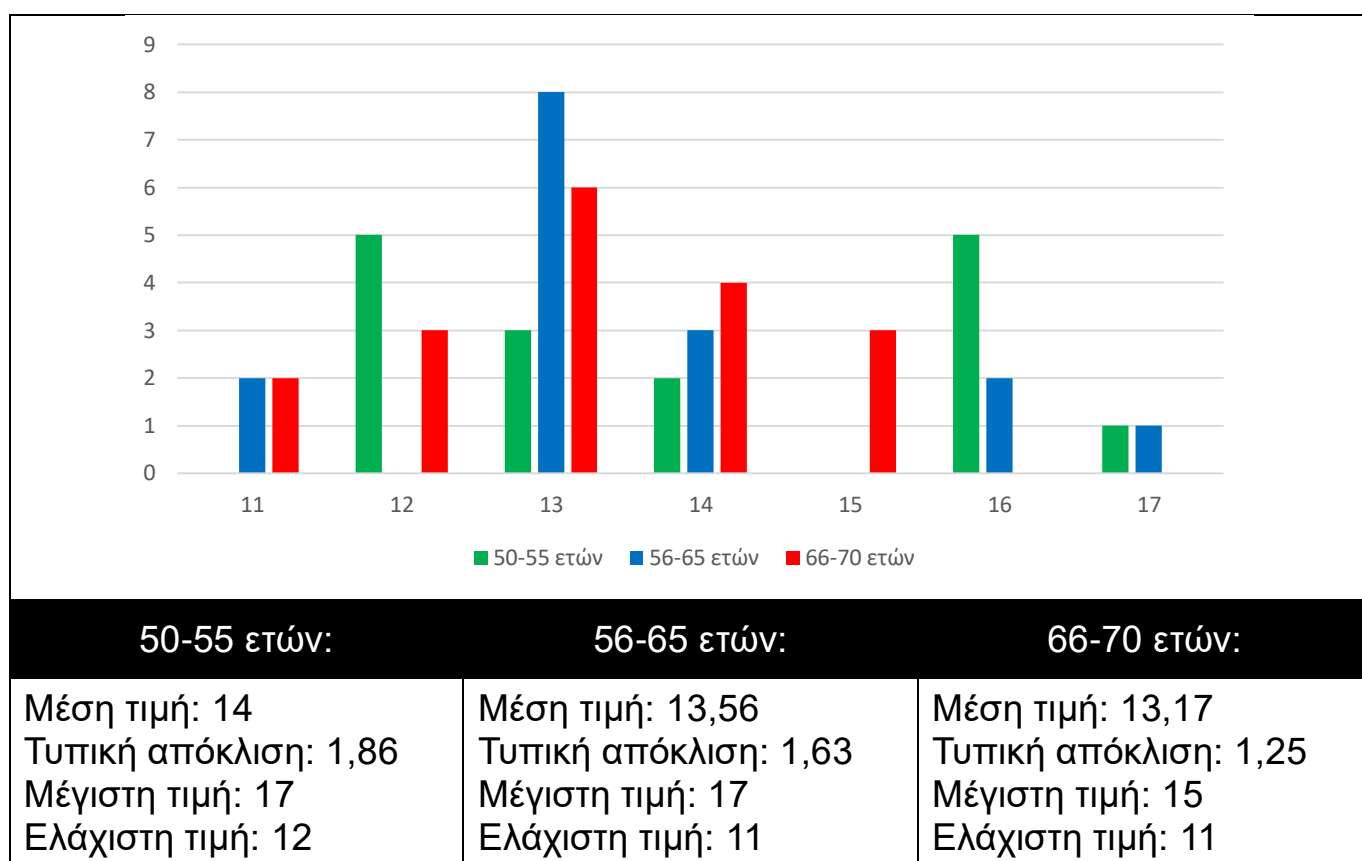
Σύγκριση αποτελεσμάτων ως προς την ηλικία

Το δείγμα χωρίστηκε σε 3 υποομάδες, ανάλογα με την ηλικία των συμμετεχόντων. Η πρώτη ομάδα αφορά τους συμμετέχοντες ηλικίας 50 έως 55 ετών και αποτελείται από 16 συμμετέχοντες. Η δεύτερη ομάδα αφορά τους συμμετέχοντες ηλικίας 56 με 64 ετών και αποτελείται από 16 συμμετέχοντες. Η τελευταία ομάδα αφορά τους συμμετέχοντες ηλικίας 65 με 70 ετών και αποτελείται από 18 συμμετέχοντες. Ο μέσος όρος στη γνωστική εξέταση του Addenbrooke της ηλικιακής ομάδας 50-55 ήταν 94,32, της ηλικιακής ομάδας 56-65 ήταν 91,56 και της ηλικιακής ομάδας 66-70 ήταν 89,11.

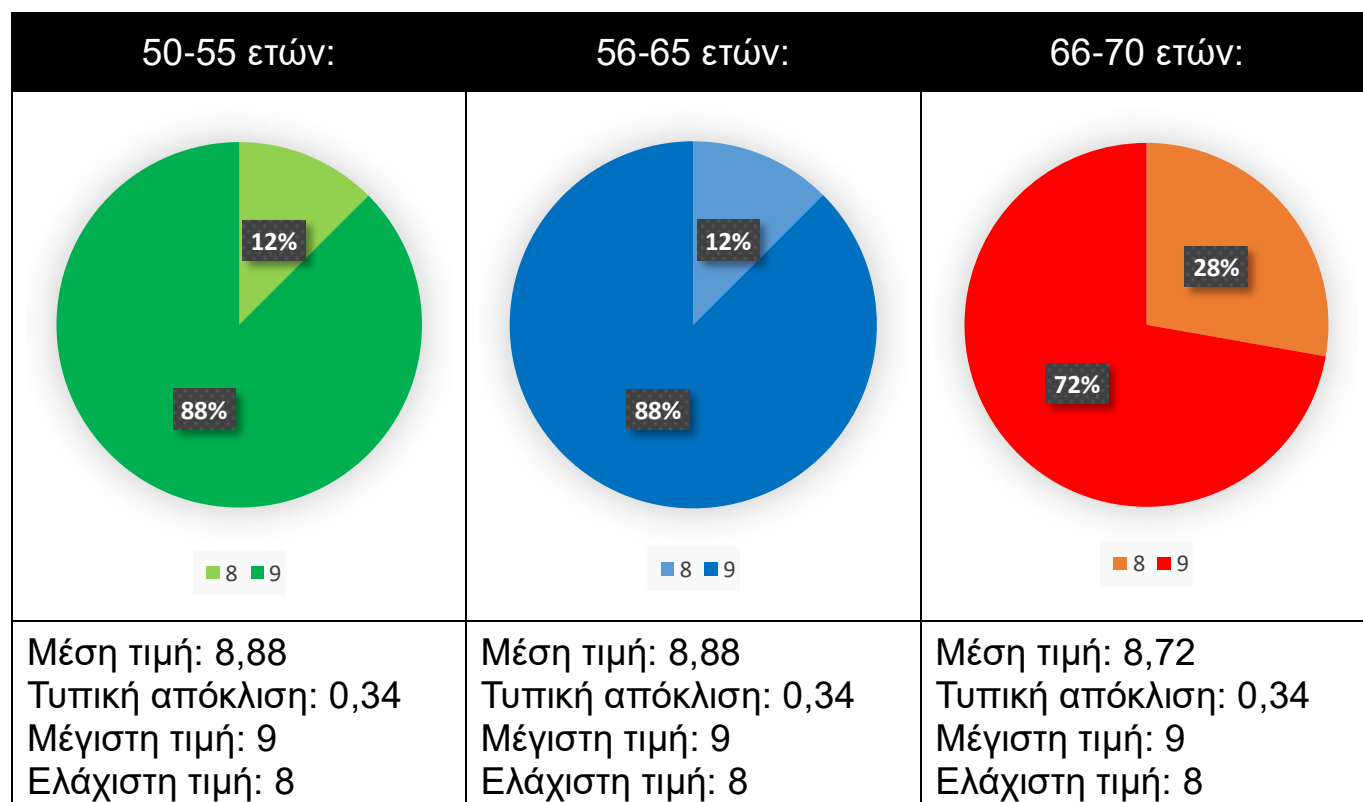
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 1: Γενική Νοητική Κατάσταση

50-55 ετών	56-65 ετών	66-70 ετών
 94% 6% 12 13	 94% 6% 12 13	 94% 6% 12 13
Μέση τιμή: 12,94 Τυπική απόκλιση: 0,25 Μέγιστη τιμή: 13 Ελάχιστη τιμή: 12	Μέση τιμή: 12,94 Τυπική απόκλιση: 0,25 Μέγιστη τιμή: 13 Ελάχιστη τιμή: 12	Μέση τιμή: 12,94 Τυπική απόκλιση: 0,24 Μέγιστη τιμή: 13 Ελάχιστη τιμή: 12

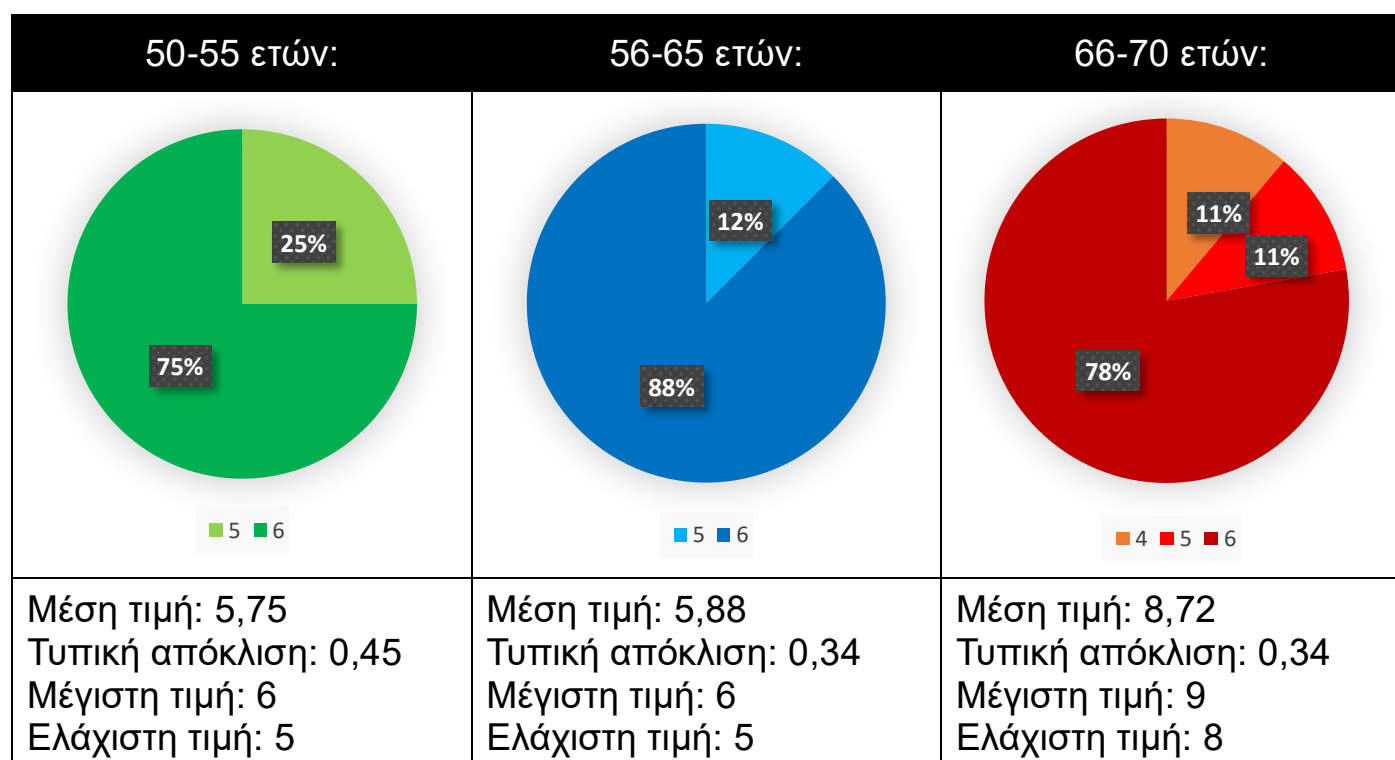
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 2: Ανάκληση Ιστορίας-Άμεση



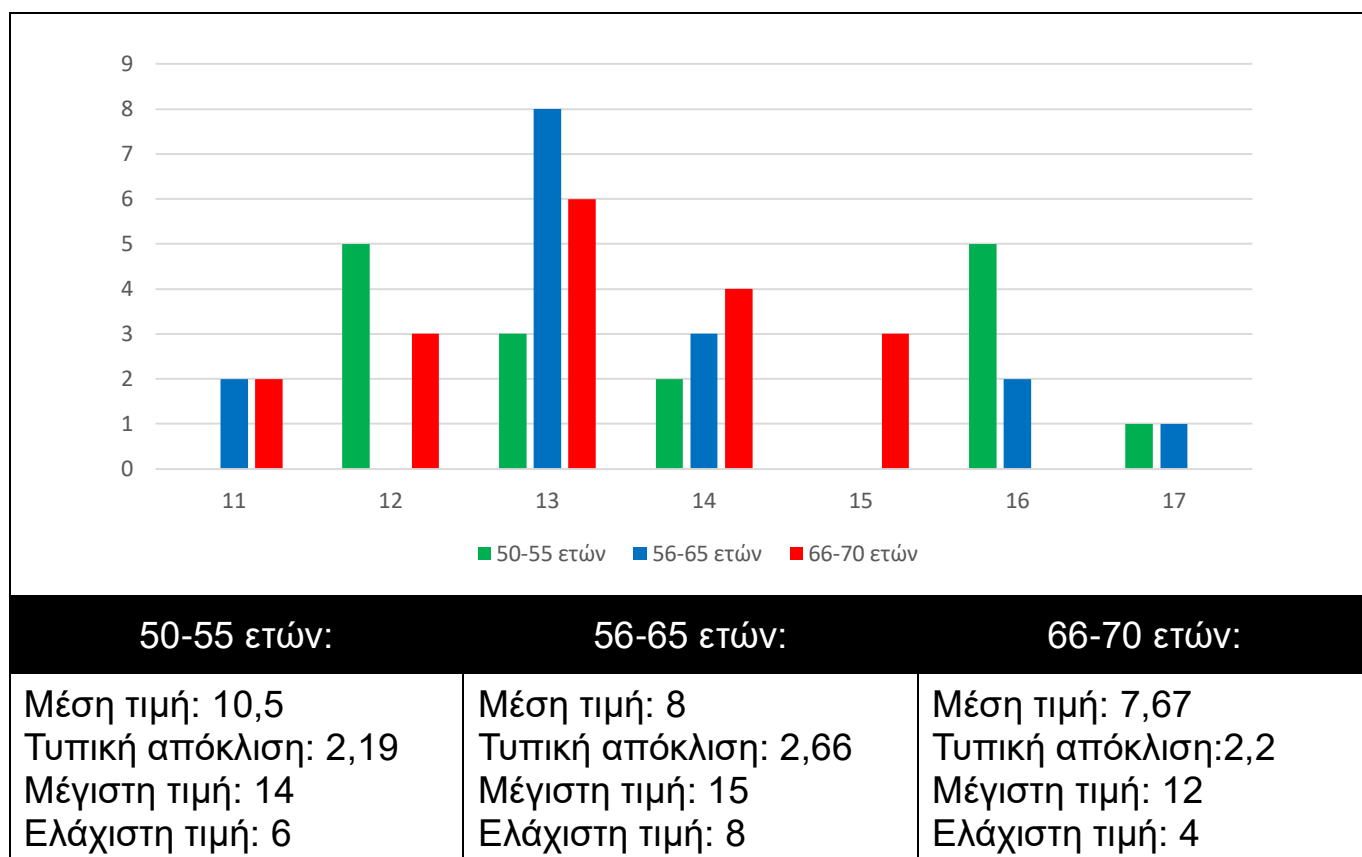
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 3: Εκτέλεση Ακολουθίας Εντολών



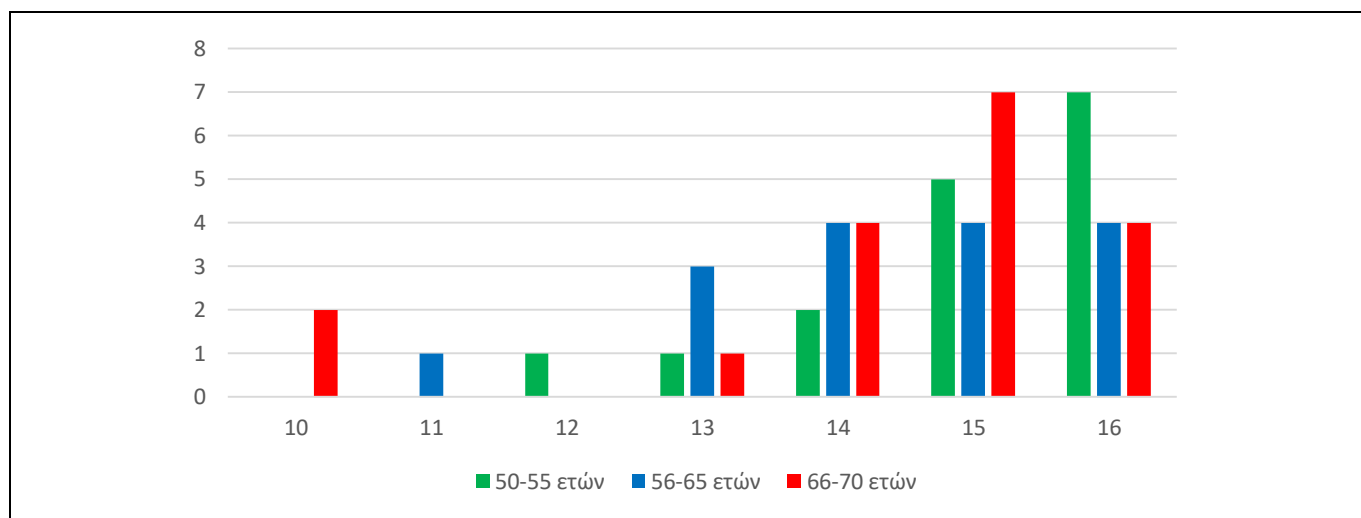
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 4: Ερωτήσεις Σύγκρισης



Αποτελέσματα Δοκιμασίας 5: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης (Καταλόγου Λέξεων)-Ελεύθερη-Ανάκληση

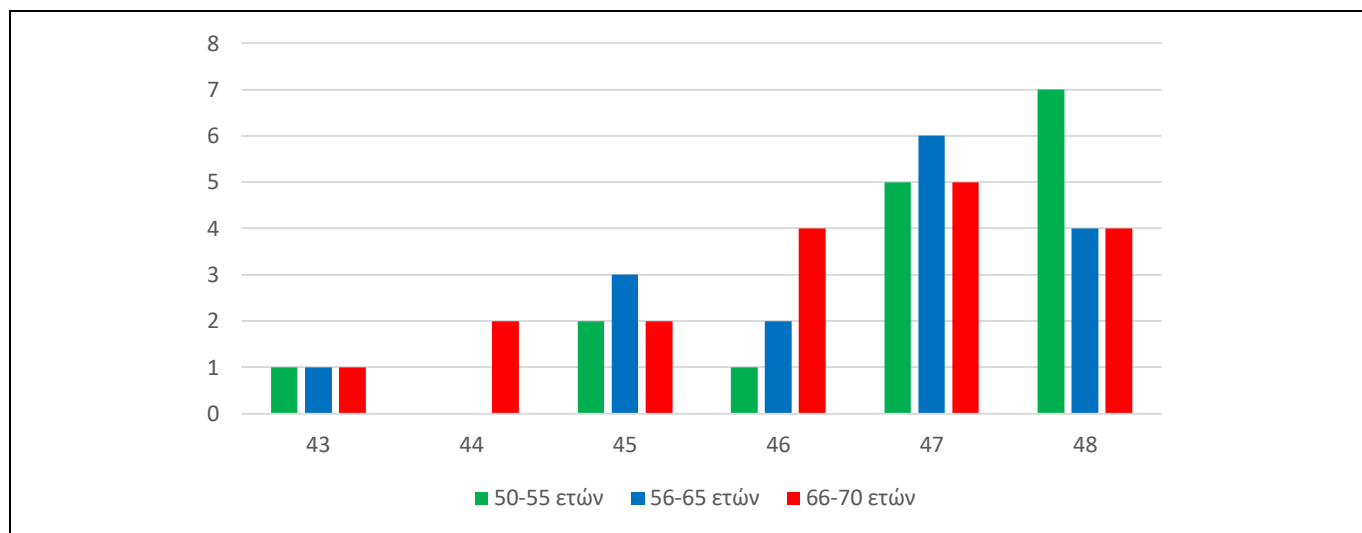


Αποτελέσματα Δοκιμασίας 6: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης
(Καταλόγου Λέξεων)-Ανάκλησης-(Ελεύθερη-Ανάκληση με Νύξη)



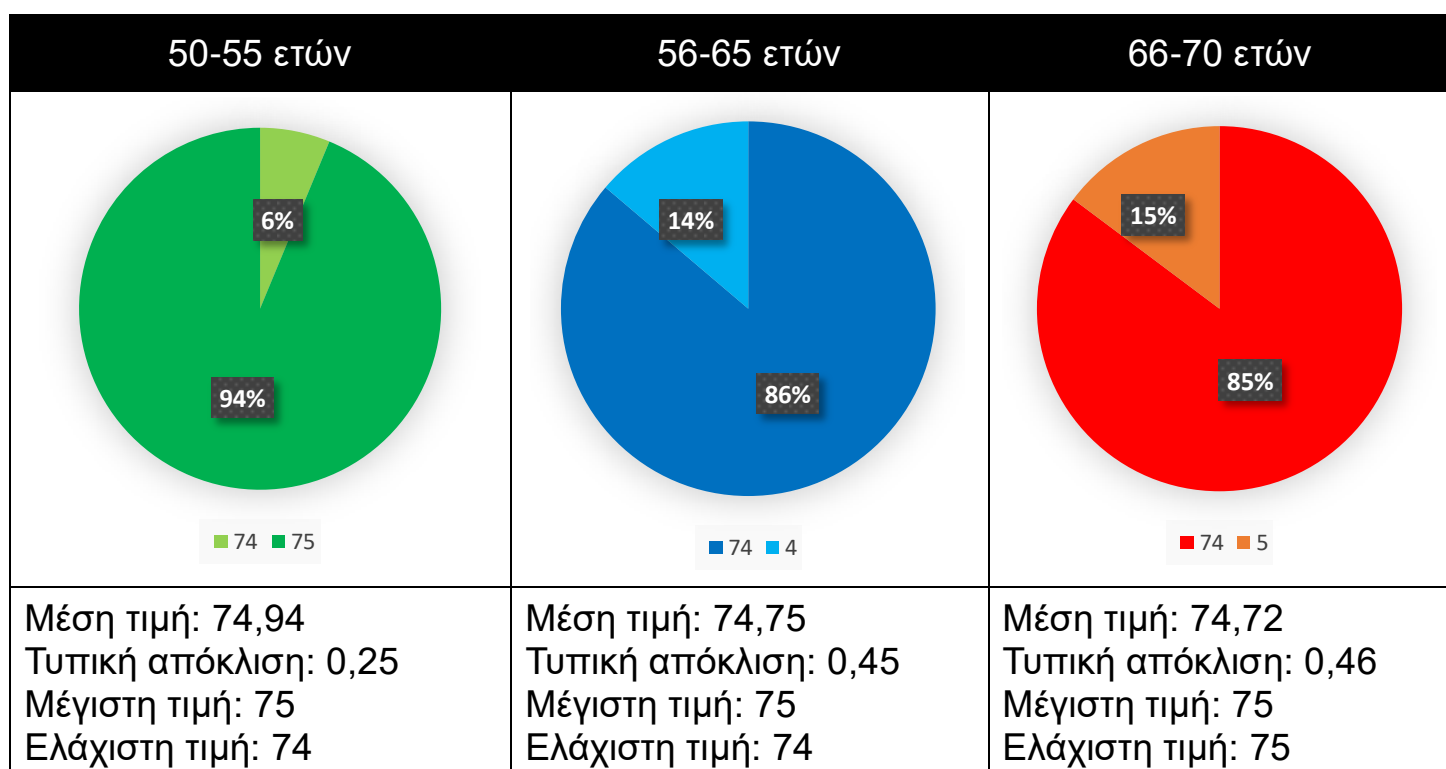
50-55 ετών	56-65 ετών	66-70 ετών
Μέση τιμή: 15 Τυπική απόκλιση: 1,21 Μέγιστη τιμή: 16 Ελάχιστη τιμή: 12	Μέση τιμή: 14,38 Τυπική απόκλιση: 1,41 Μέγιστη τιμή: 16 Ελάχιστη τιμή: 10	Μέση τιμή: 14,33 Τυπική απόκλιση: 1,78 Μέγιστη τιμή: 16 Ελάχιστη τιμή: 10

Αποτελέσματα Δοκιμασίας 7: Δοκιμασία Λεκτικής Μάθησης
(Καταλόγου Λέξεων)-Αναγνώριση

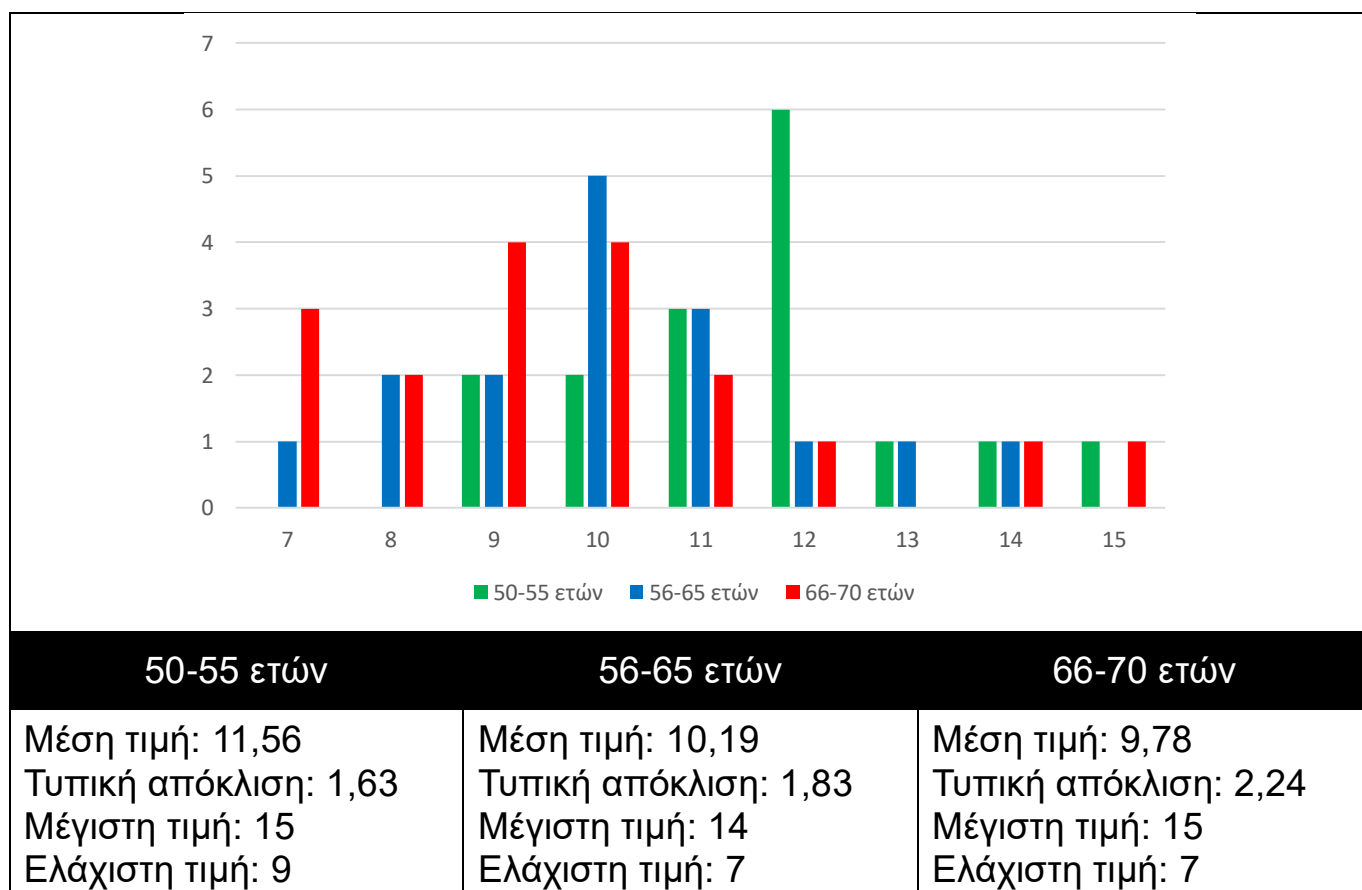


50-55 ετών	56-65 ετών	66-70 ετών
Μέση τιμή: 46,88 Τυπική απόκλιση: 1,45 Μέγιστη τιμή: 48 Ελάχιστη τιμή: 43	Μέση τιμή: 46,5 Τυπική απόκλιση: 1,41 Μέγιστη τιμή: 48 Ελάχιστη τιμή: 43	Μέση τιμή: 46,22 Τυπική απόκλιση: 1,51 Μέγιστη τιμή: 48 Ελάχιστη τιμή: 45

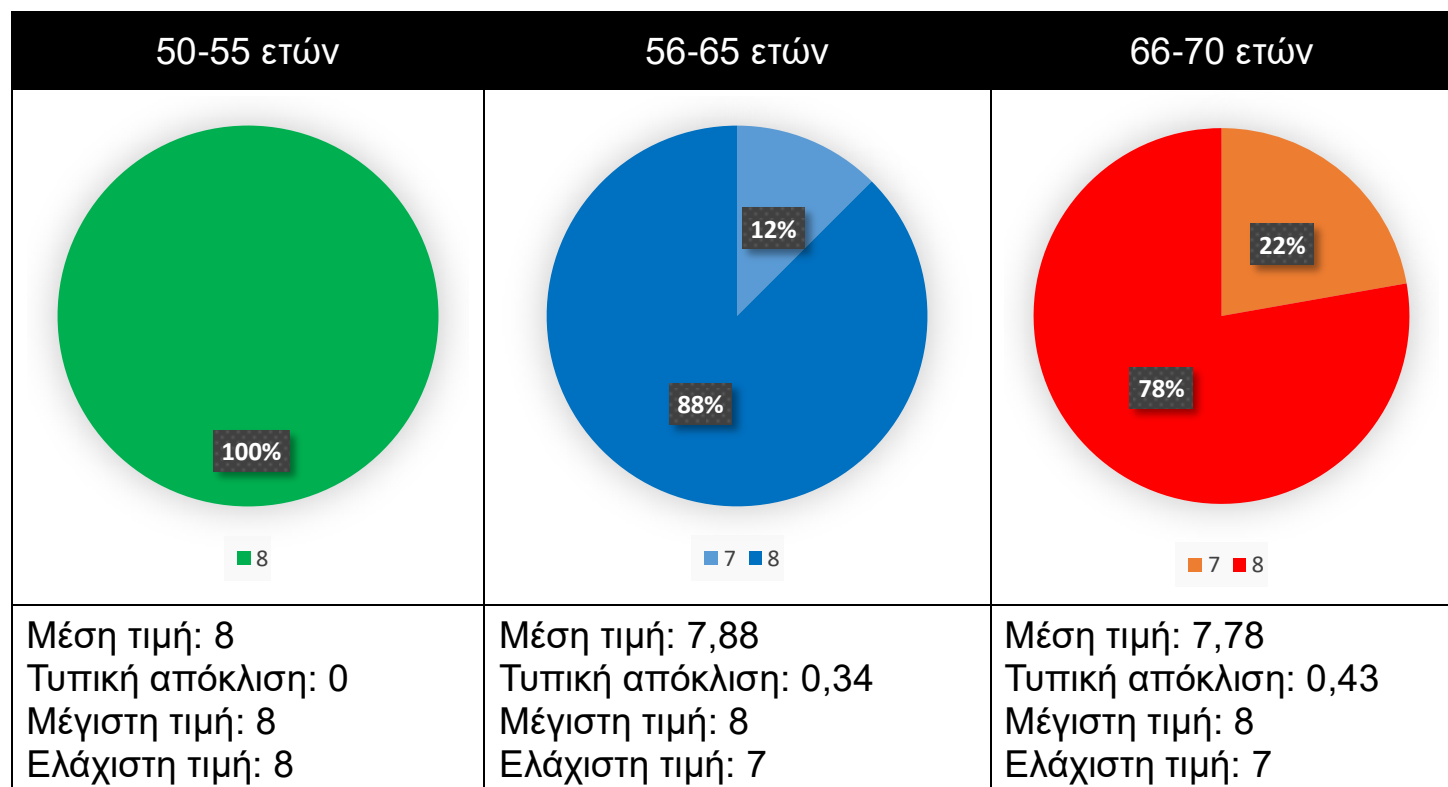
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 8: Επανάληψη



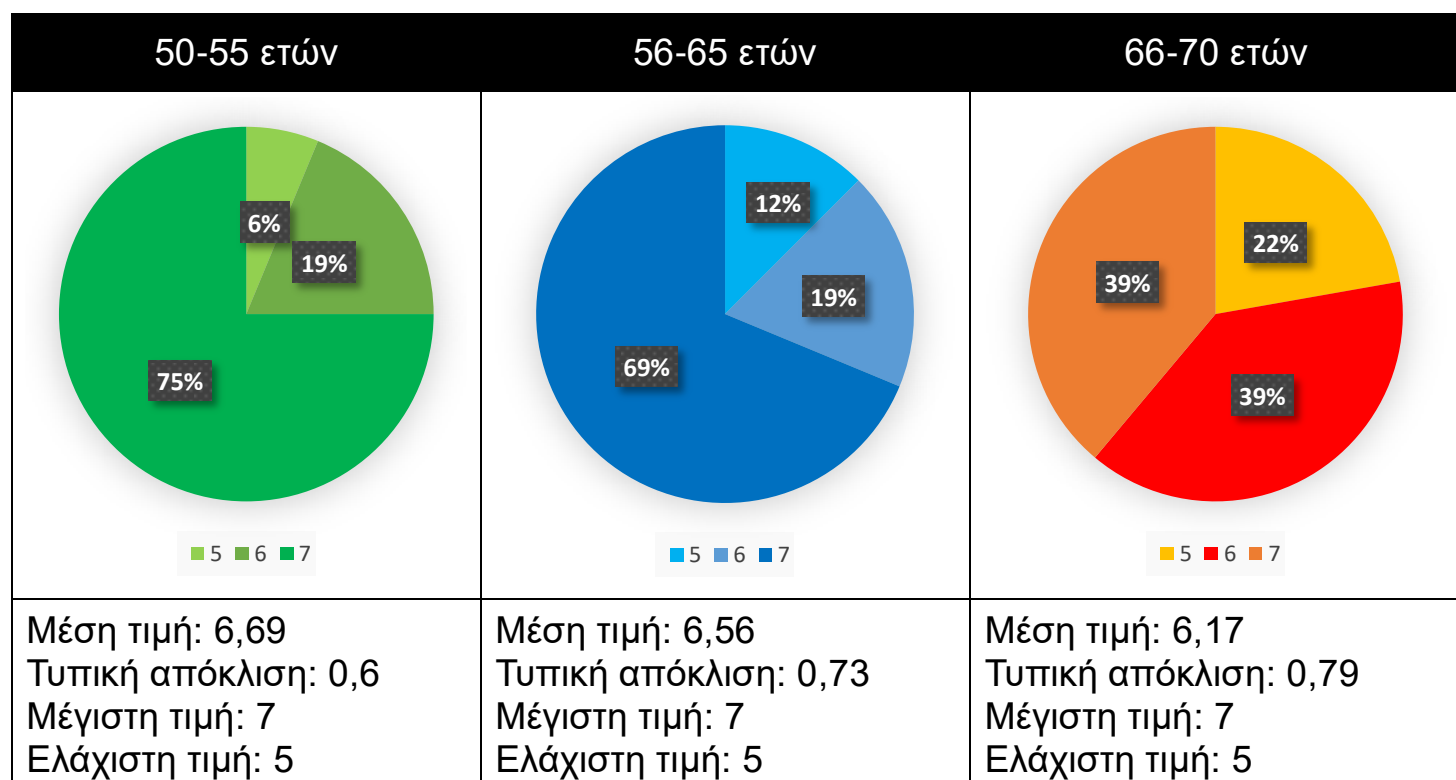
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 9: Περιγραφή Αντικειμένου



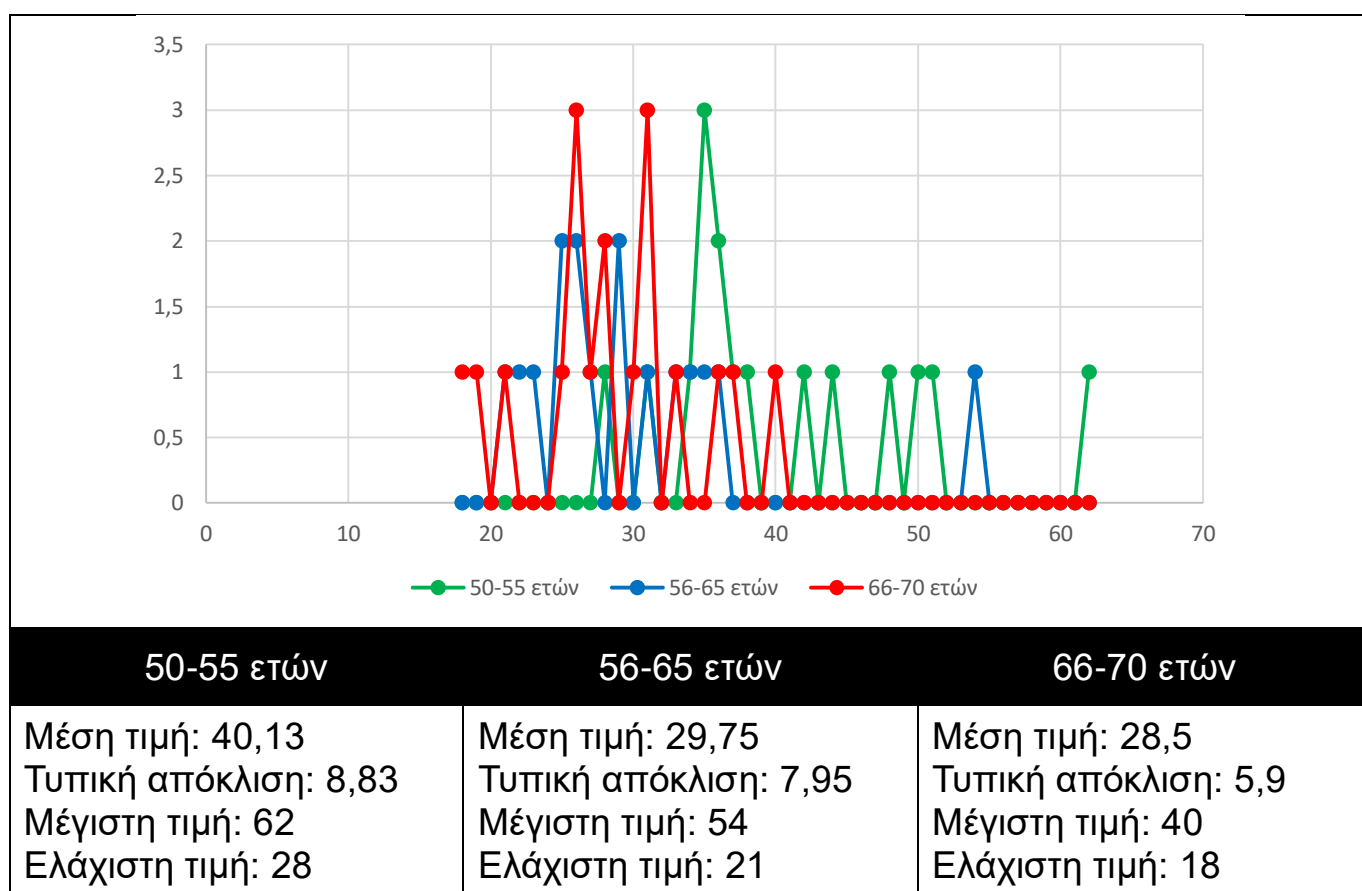
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 10: Κατανόηση ανάγνωσης σε επίπεδο λέξης



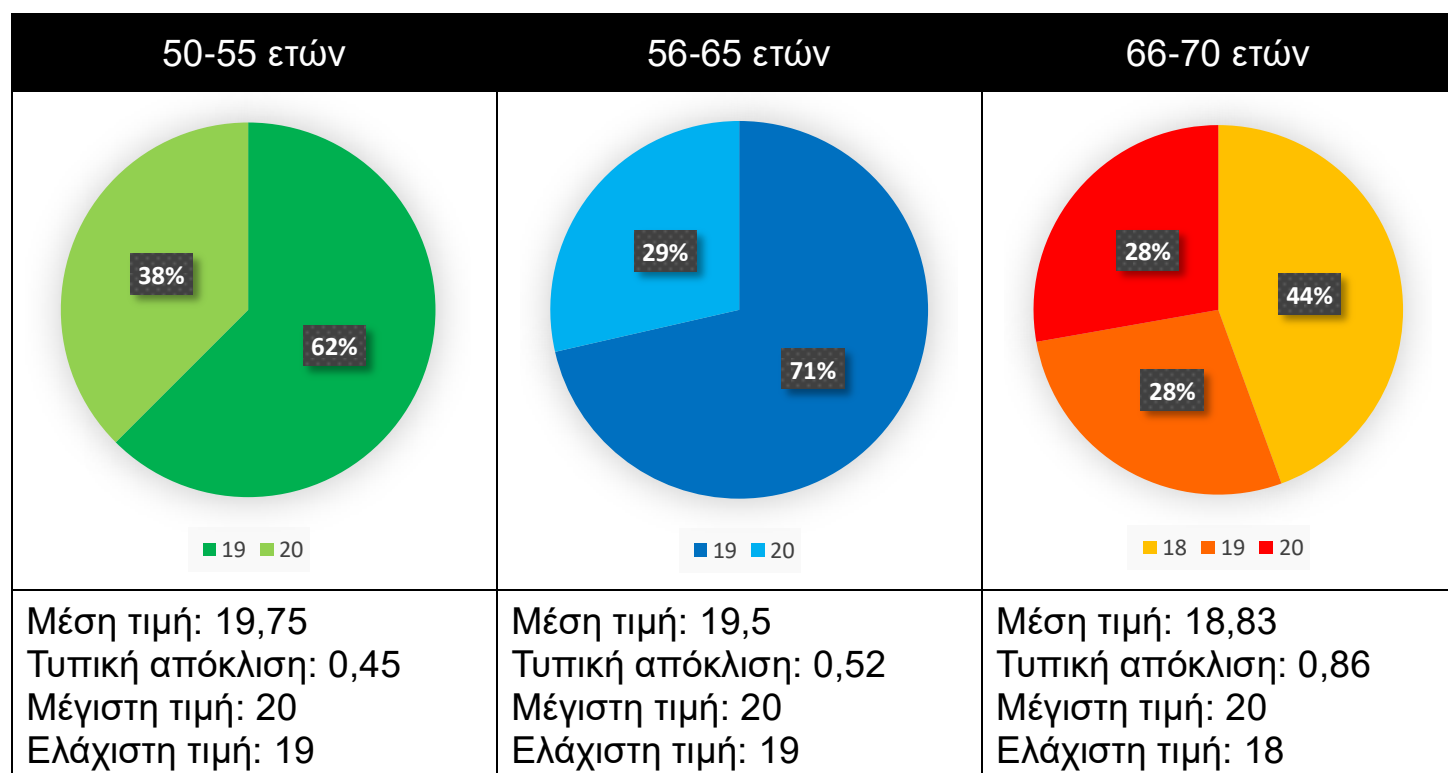
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 11: Κατανόηση ανάγνωσης σε επίπεδο λέξης



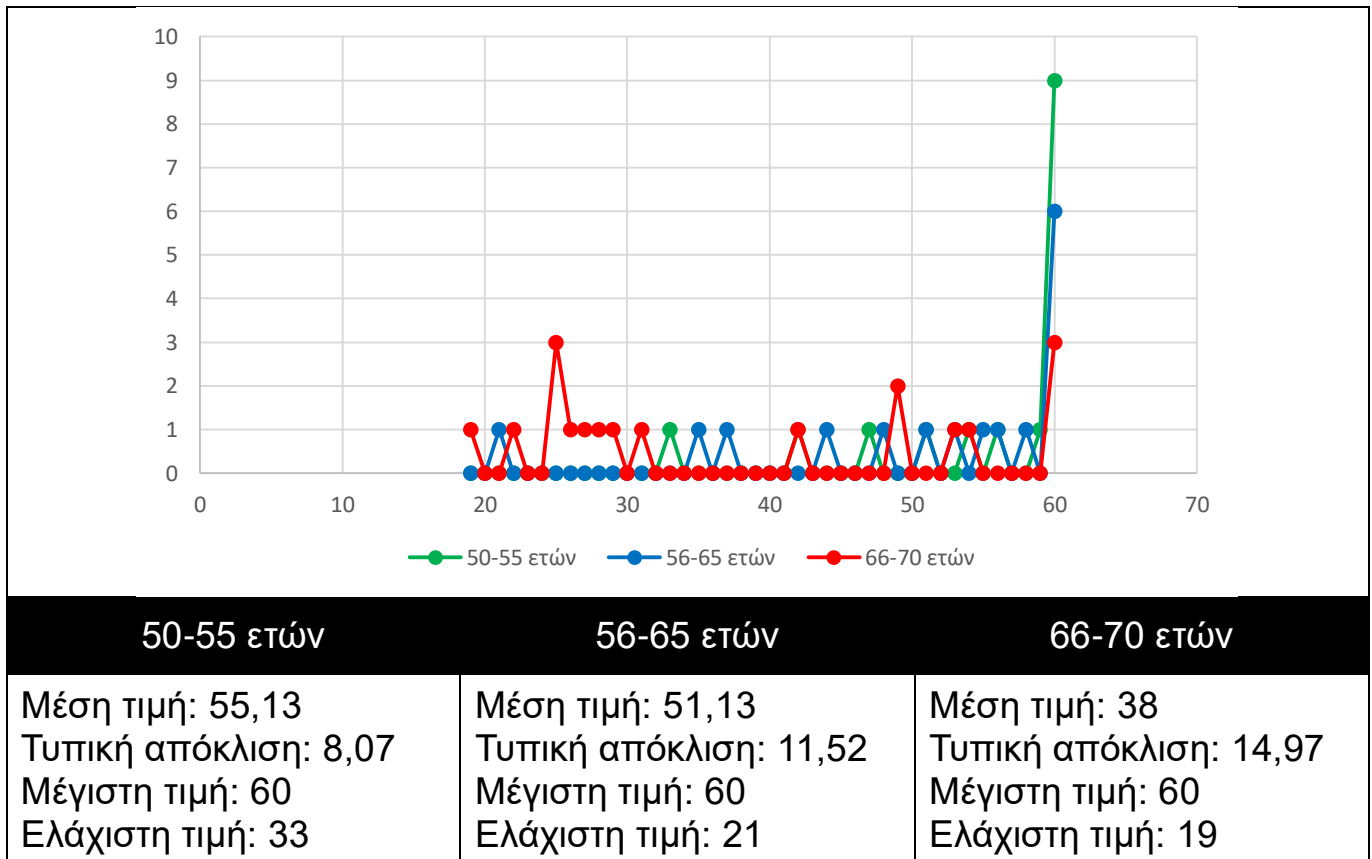
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 12: Δοκιμασία Λεκτικής Ευχέρειας



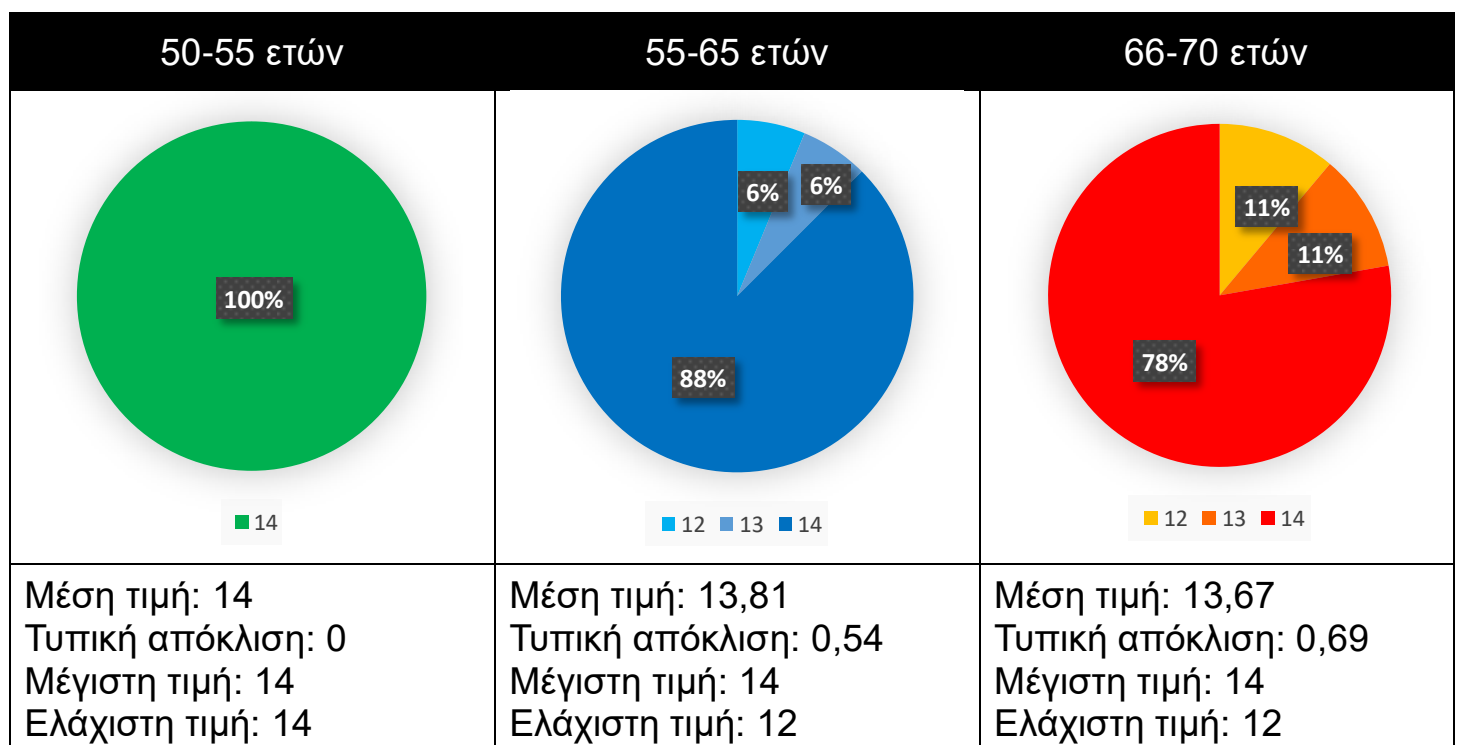
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 13: Κατονομασία Εικόνων



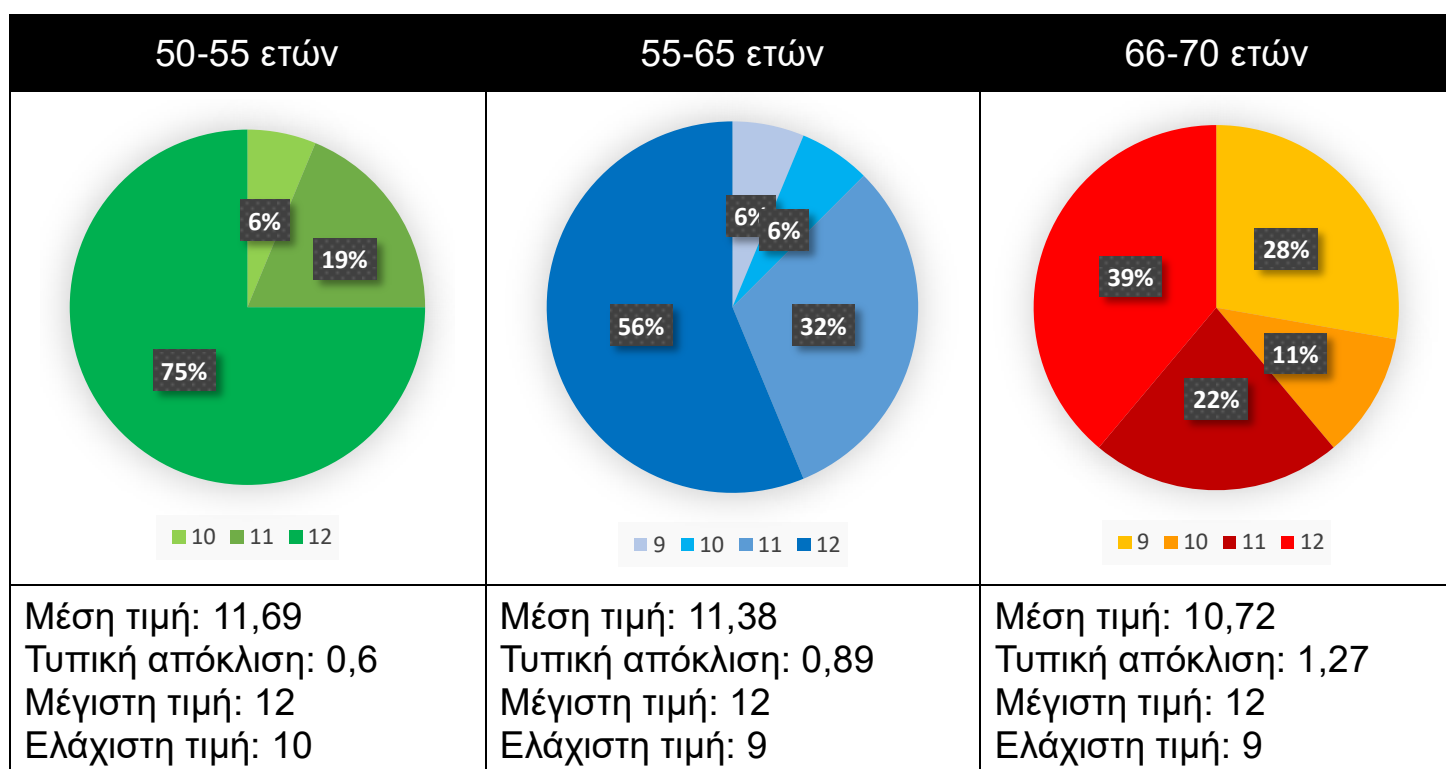
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 14: Ορισμός εννοιολογικού πλαισίου λέξεων



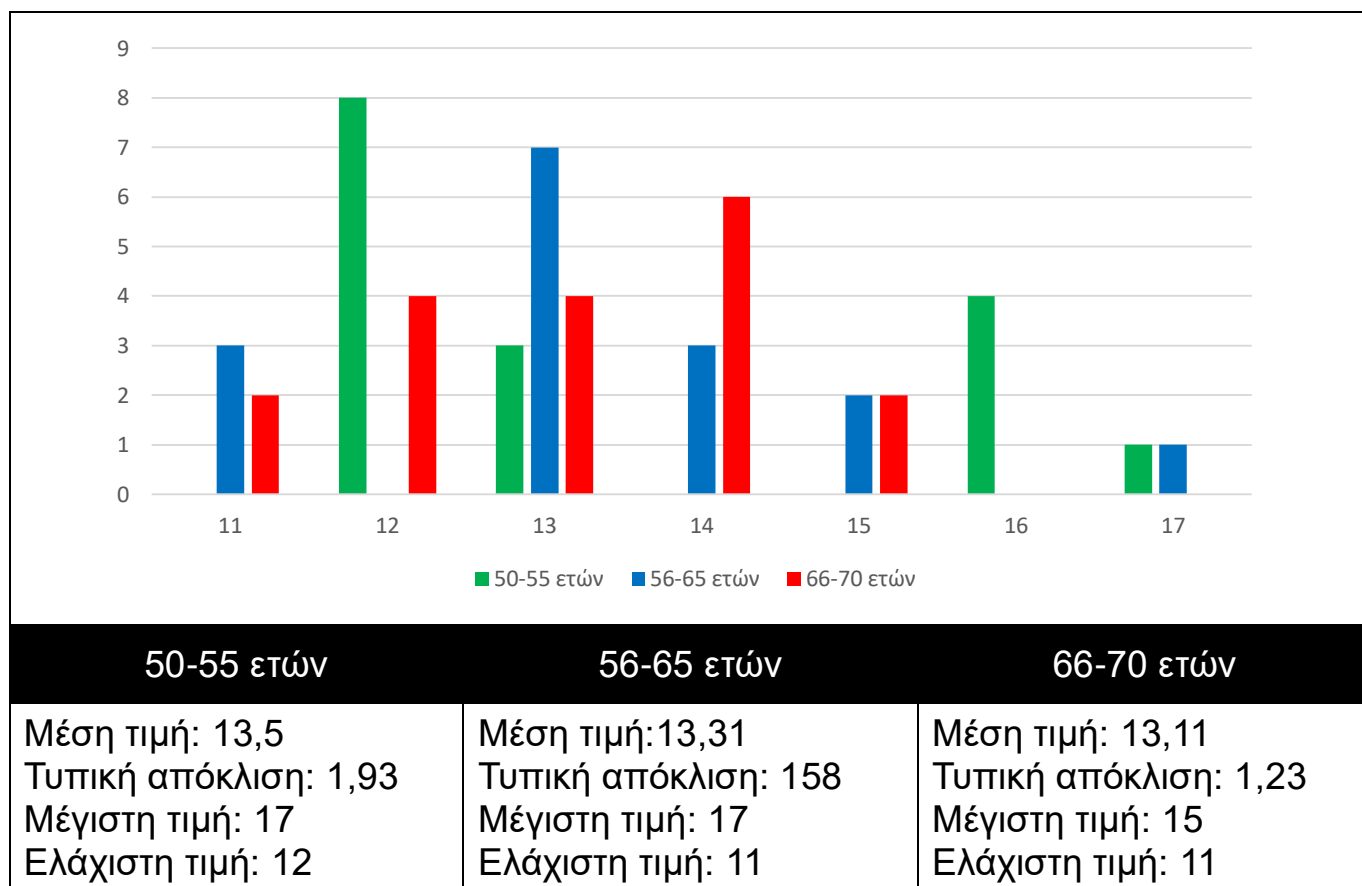
Αποτελέσματα Δοκιμασίας 15: Δοκιμασία Σχεδιασμού



Αποτελέσματα Δοκιμασίας 16: Αντιγραφή Σχήματος



Αποτελέσματα Δοκιμασίας 17: Ανάκληση Ιστορίας με Καθυστέρηση



Ποιοτικός σχολιασμός αποτελεσμάτων

Ως προς το φύλο:

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα αποτελέσματα των περισσότερων των δοκιμασιών ως προς το φύλο. Μικρές διαφοροποιήσεις σημειώθηκαν σε δοκιμασίες μνήμης, λεκτικής ευφράδειας και οπτικοχωρικής αντίληψης. Συγκεκριμένα:

- Στη Δοκιμασία 5: Λεκτική μάθηση (Κατάλογος Λέξεων)-Ελεύθερη Ανάκληση, ο μέσος όρος των γυναικών ήταν 9,55 ενώ των ανδρών 8. Να σημειωθεί ότι η μέγιστη τιμή των γυναικών ήταν 15, ενώ των ανδρών 12.
- Στη δοκιμασία 14: Ορισμός Εννοιολογικού Πλαισίου Λέξεων, ο μέσος όρος των γυναικών ήταν 48,64 ενώ των ανδρών 46,93.
- Τέλος, στη Δοκιμασία 16: Αντιγραφή Σχήματος, ο μέσος όρος των γυναικών είναι 13,86 ενώ των ανδρών 11,12.

Ως προς το μορφωτικό επίπεδο:

Οι συμμετέχοντες που είχαν περισσότερα από 12 έτη εκπαίδευσης συγκέντρωσαν υψηλότερη βαθμολογία σε δοκιμασίες μνήμης και λεκτικής ευχέρειας σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που είχαν από 6 έως 12 χρόνια εκπαίδευσης. Συγκεκριμένα:

- Στη Δοκιμασία 5: Λεκτική μάθηση (Κατάλογος Λέξεων)-Ελεύθερη Ανάκληση, ο μέσος όρος των αποφοίτων δημοτικού ήταν 8,2, των αποφοίτων μέσης εκπαίδευσης 7,8, ενώ των ατόμων με μεταδευτεροβάθμια εκπαίδευση ή τριτοβάθμια εκπαίδευση ήταν 10,31.
- Στη Δοκιμασία 9: Περιγραφή Αντικειμένου, ο μέσος όρος των αποφοίτων δημοτικού ήταν 10,01, των αποφοίτων μέσης εκπαίδευσης 10,04, ενώ των ατόμων με μεταδευτεροβάθμια εκπαίδευση ή τριτοβάθμια εκπαίδευση ήταν 11,38.
- Στη Δοκιμασία 12: Δοκιμασία Λεκτικής Ευχέρειας, ο μέσος όρος των αποφοίτων δημοτικού ήταν 28,4 με μέγιστη τιμή 37, των αποφοίτων μέσης εκπαίδευσης 30,08 με μέγιστη τιμή 54, ενώ των ατόμων με μεταδευτεροβάθμια εκπαίδευση ή τριτοβάθμια εκπαίδευση ήταν 39,06 με μέγιστη τιμή 62.
- Τέλος, στη Δοκιμασία 14: Ορισμός εννοιολογικού πλαισίου λέξεων, ο μέσος όρος των αποφοίτων δημοτικού ήταν 34,8, των

αποφοίτων μέσης εκπαίδευσης 46,17, ενώ των ατόμων με μεταδευτεροβάθμια εκπαίδευση ή τριτοβάθμια εκπαίδευση ήταν 58.

Ως προς την ηλικία:

Η ηλικιακή ομάδα 50-55 συγκέντρωσε υψηλότερη βαθμολογία σε δοκιμασίες μνήμης και λεκτικής ευφράδειας, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερα σημαντικές διαφορές μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 56-65 και 66-70 . Συγκεκριμένα:

- Στη Δοκιμασία 5: Λεκτική μάθηση (Κατάλογος Λέξεων)-Ελεύθερη Ανάκληση, ο μέσος όρος της ηλικιακής ομάδας 50-55 ήταν 10,5, της ομάδας 56-65 ήταν 8, ενώ της ομάδας 66-70 ήταν 7,67.
- Στη Δοκιμασία 9: Περιγραφή Αντικειμένου, ο μέσος όρος της ηλικιακής ομάδας 50-55 ήταν 11,56, της ομάδας 56-65 ήταν 10,19, ενώ της ομάδας 66-70 ήταν 9,78.
- Στη Δοκιμασία 12: Δοκιμασία Λεκτικής Ευχέρειας, ο μέσος όρος της ηλικιακής ομάδας 50-55 ήταν 40,13, της ομάδας 65-65 ήταν 29,75, ενώ της ομάδας 66-70 ήταν 28,5.
- Τέλος, στη Δοκιμασία 14: Ορισμός εννοιολογικού πλαισίου λέξεων, ο μέσος όρος της ηλικιακής ομάδας 50-55 ήταν 55,13, της ομάδας 65-65 ήταν 51,13, ενώ της ομάδας 66-70 ήταν 38.

Συμπερασματικά:

1. Οι επιδόσεις των συμμετεχόντων στη δεύτερη έκδοση της συστοιχίας δοκιμασιών Arizona ήταν παρόμοιες με αυτές της γνωστικής εξέτασης του Addenbrooke.
2. Η ηλικία επηρεάζει την επίδοση κυρίως σε δοκιμασίες μνήμης και λεκτικής ευχέρειας.
3. Το μορφωτικό επίπεδο επηρεάζει την επίδοση σε δοκιμασίες μνήμης και λεκτικής ευχέρειας.
4. Το φύλο δε φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την επίδοση των συμμετεχόντων, καθώς το ποσοστό των αποκλίσεων ήταν μικρό.

Περιορισμοί και αδύνατα σημεία της έρευνας

- Αν και αυτή η πιλοτική χορήγηση μας επιτρέπει την εξαγωγή μερικών αρχικών συμπερασμάτων, ο μικρός αριθμός του δείγματος δεν επιτρέπει τη γενίκευση αυτών των αποτελεσμάτων.
- Δε διενεργήθηκε νευρολογική εξέταση και δε λήφθηκε πλήρες ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων πριν τη διεξαγωγή των δοκιμασιών, οπότε ελλοχεύει ο κίνδυνος συμμετοχής ατόμων με αδιάγνωστα νευρολογικά ή άλλα ιατρικά ζητήματα που επηρεάζουν τα αποτελέσματα.
- Για εγκυρότερα αποτελέσματα προτείνεται η επανάληψη της έρευνας σε μεγαλύτερο δείγμα συμμετεχόντων, ιδιαίτερα για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων με βάση τα έτη εκπαίδευσης, όπου στο δείγμα που χρησιμοποιήθηκε οι απόφοιτοι μέσης εκπαίδευσης ήταν κατά πολύ περισσότεροι από τις άλλες 2 κατηγορίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βιβλία

1. Sternberg, R. J., & Sternberg, K. (2006). *Cognitive psychology* (p. 178). Belmont, CA: Thomson/Wadsworth.
2. American Psychiatric Association, D. S. M. T. F., & American Psychiatric Association, D. S. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5, No. 5). Washington, DC: American psychiatric association.
3. Mesulam, M. M. (2000). *Principles of behavioral and cognitive neurology*. Oxford University Press.
4. Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.

Επιστημονικά άρθρα

5. Sachdev, P., Andrews, G., Hobbs, M. J., Sunderland, M., & Anderson, T. M. (2009). Neurocognitive disorders: Cluster 1 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11: Paper 2 of 7 of the thematic section: 'A proposal for a meta-structure for DSM-V and ICD-11'. *Psychological Medicine*, 39(12), 2001-2012.
6. Sousa, R. M., Ferri, C. P., Acosta, D., Albanese, E., Guerra, M., Huang, Y., ... & Prince, M. (2009). Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *The Lancet*, 374(9704), 1821-1830.
7. Depp, C. A., & Jeste, D. V. (2006). Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(1), 6-20.
8. Harada, C. N., Love, M. C. N., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737-752.
9. Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, 103(3), 403.
10. Tamnes, C. K., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Østby, Y., Grydeland, H., Richardson, G., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Brain development and aging: overlapping and unique patterns of change. *Neuroimage*, 68, 63-74.
11. Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., ... & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex*, 15(11), 1676-1689.
12. Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and aging*, 17(2), 299.
13. Cheng, S. T. (2016). Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. *Current psychiatry reports*, 18, 1-12.
14. Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2010). Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 65(4), 405-415.
15. Sexton, C. E., Betts, J. F., Demnitz, N., Dawes, H., Ebmeier, K. P., & Johansen-Berg, H. (2016). A systematic review of MRI studies examining the relationship between physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain. *Neuroimage*, 131, 81-90.
16. Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Gamaldo, A. A., Teel, A., Zonderman, A. B., & Wang, Y. (2014). Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC public health*, 14, 1-33.

17. Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia*, 9(1), 63-75.
18. Adamis, D., Treloar, A., Martin, F. C., & Macdonald, A. J. (2007). A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of Psychiatry*, 18(4), 459-469.
19. Pandharipande, P. P., Girard, T. D., Jackson, J. C., Morandi, A., Thompson, J. L., Pun, B. T., ... & Ely, E. W. (2013). Long-term cognitive impairment after critical illness. *New England Journal of Medicine*, 369(14), 1306-1316.
20. Cole, M. G., Bailey, R., Bonnycastle, M., McCusker, J., Fung, S., Ciampi, A., ... & Bai, C. (2015). Partial and no recovery from delirium in older hospitalized adults: frequency and baseline risk factors. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2340-2348.
21. Gibb, K., Seeley, A., Quinn, T., Siddiqi, N., Shenkin, S., Rockwood, K., & Davis, D. (2020). The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study. *Age and ageing*, 49(3), 352-360.
22. Shaw, R. C., Walker, G., Elliott, E., & Quinn, T. J. (2019). Occurrence rate of delirium in acute stroke settings: systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 50(11), 3028-3036.
23. Schievelde, J. N., Leroy, P. L., van Os, J., Nicolai, J., Vos, G. D., & Leentjens, A. F. (2007). Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive care medicine*, 33, 1033-1040.
24. Oldham, M. A., Flaherty, J. H., & Maldonado, J. R. (2018). Refining delirium: a transtheoretical model of delirium disorder with preliminary neurophysiologic subtypes. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(9), 913-924.
25. Meagher, D. J., Leonard, M., Donnelly, S., Conroy, M., Adamis, D., & Trzepacz, P. T. (2011). A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *Journal of psychosomatic research*, 71(6), 395-403.
26. Girard, T. D., Thompson, J. L., Pandharipande, P. P., Brummel, N. E., Jackson, J. C., Patel, M. B., ... & Ely, E. W. (2018). Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(3), 213-222.
27. Jackson, T. A., Wilson, D., Richardson, S., & Lord, J. M. (2016). Predicting outcome in older hospital patients with delirium: a systematic literature review. *International journal of geriatric psychiatry*, 31(4), 392-399.
28. Yang, F. M., Marcantonio, E. R., Inouye, S. K., Kiely, D. K., Rudolph, J. L., Fearing, M. A., & Jones, R. N. (2009). Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. *Psychosomatics*, 50(3), 248-254.
29. Bellelli, G., Speciale, S., Barisione, E., & Trabucchi, M. (2007). Delirium subtypes and 1-year mortality among elderly patients discharged from a post-acute rehabilitation facility. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(10), 1182-1183.
30. Cole, M. G., Dendukuri, N., McCusker, J., & Han, L. (2003). An empirical study of different diagnostic criteria for delirium among elderly medical inpatients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 15(2), 200-207.
31. Ely, E., Gautam, S., Margolin, R., Francis, J., May, L., Speroff, T., ... & Inouye, S. (2001). The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive care medicine*, 27, 1892-1900.
32. Gross, A. L., Jones, R. N., Habtemariam, D. A., Fong, T. G., Tommet, D., Quach, L., ... & Inouye, S. K. (2012). Delirium and long-term cognitive trajectory among persons with dementia. *Archives of internal medicine*, 172(17), 1324-1331.

33. Silver, G., Traube, C., Gerber, L. M., Sun, X., Kearney, J., Patel, A., & Greenwald, B. (2015). Pediatric delirium and associated risk factors: a single-center prospective observational study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16(4), 303-309.
34. Smith, P. J., Attix, D. K., Weldon, B. C., Greene, N. H., & Monk, T. G. (2009, April). Executive function and depression as independent risk factors for postoperative delirium. In *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* (Vol. 110, No. 4, pp. 781-787). The American Society of Anesthesiologists.
35. Velayati, A., Shariatpanahi, M. V., Shahbazi, E., & Shariatpanahi, Z. V. (2019). Association between preoperative nutritional status and postoperative delirium in individuals with coronary artery bypass graft surgery: A prospective cohort study. *Nutrition*, 66, 227-232.
36. Inouye, S. K., Westendorp, R. G., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *The Lancet*, 383(9920), 911-922.
37. Van Rompaey, B., Elseviers, M. M., Schuurmans, M. J., Shortridge-Baggett, L. M., Truijen, S., & Bossaert, L. (2009). Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Critical care*, 13, 1-12.
38. Marcantonio, E. R. (2017). Delirium in hospitalized older adults. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1456-1466.
39. Cirbus, J., MacLulich, A. M., Noel, C., Ely, E. W., Chandrasekhar, R., & Han, J. H. (2019). Delirium etiology subtypes and their effect on six-month function and cognition in older emergency department patients. *International psychogeriatrics*, 31(2), 267-276.
40. Sampson, E. L., West, E., & Fischer, T. (2020). Pain and delirium: mechanisms, assessment, and management. *European geriatric medicine*, 11, 45-52.
41. Cole, M. G., Ciampi, A., Belzile, E., & Zhong, L. (2009). Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. *Age and ageing*, 38(1), 19-26.
42. Meagher, D., Adamis, D., Trzepacz, P., & Leonard, M. (2012). Features of subsyndromal and persistent delirium. *The British Journal of Psychiatry*, 200(1), 37-44.
43. Tijms, B. M., Wink, A. M., De Haan, W., van der Flier, W. M., Stam, C. J., Scheltens, P., & Barkhof, F. (2013). Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiology of aging*, 34(8), 2023-2036.
44. Cunningham, C., Wilcockson, D. C., Campion, S., Lunnon, K., & Perry, V. H. (2005). Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*, 25(40), 9275-9284.
45. Hennessy, E., Griffin, E., & Cunningham, C. (2014). Astrocytes are primed by chronic neurodegeneration to produce exaggerated chemokine and cell infiltration responses to acute stimulation with the cytokines IL-1 β and TNF α . *Frontiers in Neuroscience*, 8.
46. Hasel, P., Dando, O., Jiwaji, Z., Baxter, P., Todd, A. C., Heron, S., ... & Hardingham, G. E. (2017). Neurons and neuronal activity control gene expression in astrocytes to regulate their development and metabolism. *Nature communications*, 8(1), 15132.
47. Sweeney, M. D., Kisler, K., Montagne, A., Toga, A. W., & Zlokovic, B. V. (2018). The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nature neuroscience*, 21(10), 1318-1331.
48. Alagiakrishnan, K., & Wiens, C. A. (2004). An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgraduate medical journal*, 80(945), 388-393.
49. Williams, S. T., Dhesis, J. K., & Partridge, J. S. (2020). Distress in delirium: causes, assessment and management. *European Geriatric Medicine*, 11, 63-70.
50. Dharmarajan, K., Swami, S., Gou, R. Y., Jones, R. N., & Inouye, S. K. (2017). Pathway from delirium to death: potential in-hospital mediators of excess mortality. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(5), 1026-1033.
51. Pisani, M. A., Kong, S. Y. J., Kasl, S. V., Murphy, T. E., Araujo, K. L., & Van Ness, P. H. (2009). Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 180(11), 1092-1097.

52. Jackson, J. C., Mitchell, N., & Hopkins, R. O. (2009). Cognitive functioning, mental health, and quality of life in ICU survivors: an overview. *Critical care clinics*, 25(3), 615-628.
53. Meagher, D. J., Leonard, M., Donnelly, S., Conroy, M., Adamis, D., & Trzepacz, P. T. (2011). A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *Journal of psychosomatic research*, 71(6), 395-403.
54. Stokin, G. B., Krell-Roesch, J., Petersen, R. C., & Geda, Y. E. (2015). Mild neurocognitive disorder: an old wine in a new bottle. *Harvard review of psychiatry*, 23(5), 368-376.
55. Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183-194.
56. Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta psychiatrica scandinavica*, 119(4), 252-265.
57. Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D., & DeCarli, C. (2009). Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic-vs community-based cohorts. *Archives of neurology*, 66(9), 1151-1157.
58. Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia*, 9(1), 63-75.
59. Almeida, R. P., Schultz, S. A., Austin, B. P., Boots, E. A., Dowling, N. M., Gleason, C. E., ... & Okonkwo, O. C. (2015). Effect of cognitive reserve on age-related changes in cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 72(6), 699-706.
60. Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Gamaldo, A. A., Teel, A., Zonderman, A. B., & Wang, Y. (2014). Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC public health*, 14, 1-33.
61. Cheng, S. T. (2016). Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. *Current psychiatry reports*, 18, 1-12.
62. Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the national academy of sciences*, 108(7), 3017-3022.
63. Ruscheweyh, R., Willemer, C., Krüger, K., Dünig, T., Warnecke, T., Sommer, J., ... & Flöel, A. (2011). Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiology of aging*, 32(7), 1304-1319.
64. Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*, 13(8), 788-794.
65. Beckett, M. W., Arden, C. I., & Rotondi, M. A. (2015). A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. *BMC geriatrics*, 15, 1-7.
66. Boyle, C. P., Raji, C. A., Erickson, K. I., Lopez, O. L., Becker, J. T., Gach, H. M., ... & Thompson, P. M. (2015). Physical activity, body mass index, and brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 36, S194-S202.
67. Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature Reviews Neurology*, 10(11), 634-642.
68. McDonald, W. M. (2017). Overview of neurocognitive disorders. *Focus*, 15(1), 4-12.
69. MCKHANN, G. (1984). Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human service task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34, 939-944.
70. Romain, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. C., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., ... & Hofman, A. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies.

- Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43(2), 250-260.
71. Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G. C., Wu, Y. T., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends* (Doctoral dissertation, Alzheimer's Disease International).
 72. Wimo, A., Jönsson, L., Bond, J., Prince, M., Winblad, B., & International, A. D. (2013). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & dementia*, 9(1), 1-11.
 73. Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and management of dementia. *Jama*, 322(16), 1589-1599.
 74. Cairns, N. J., Ikonomic, M. D., Benzinger, T., Storandt, M., Fagan, A. M., Shah, A. R., ... & Morris, J. C. (2009). Absence of Pittsburgh compound B detection of cerebral amyloid β in a patient with clinical, cognitive, and cerebrospinal fluid markers of Alzheimer disease: a case report. *Archives of neurology*, 66(12), 1557-1562.
 75. Castellani, R. J., Rolston, R. K., & Smith, M. A. (2010). Alzheimer disease. *Disease-a-month: DM*, 56(9), 484.
 76. Jalbert, J. J., Daiello, L. A., & Lapane, K. L. (2008). Dementia of the Alzheimer type. *Epidemiologic reviews*, 30(1), 15-34.
 77. Wilson, R. S., De Leon, C. F. M., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *Jama*, 287(6), 742-748.
 78. Lyketsos, C. G., Sheppard, J. M. E., Steinberg, M., Tschanz, J. A. T., Norton, M. C., Steffens, D. C., & Breitner, J. C. (2001). Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County study. *International journal of geriatric psychiatry*, 16(11), 1043-1053.
 79. Almkvist, O. (1996). Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurologica Scandinavica*, 94(S165), 63-71.
 80. Mickes, L., Wixted, J. T., Fennema-Notestine, C., Galasko, D., Bondi, M. W., Thal, L. J., & Salmon, D. P. (2007). Progressive impairment on neuropsychological tasks in a longitudinal study of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 21(6), 696.
 81. Agüero-Torres, H., Fratiglioni, L., & Winblad, B. (1998). Natural history of Alzheimer's disease and other dementias: review of the literature in the light of the findings from the Kungsholmen Project. *International journal of geriatric psychiatry*, 13(11), 755-766.
 82. Scarmeas, N., Brandt, J., Albert, M., Devanand, D. P., Marder, K., Bell, K., ... & Stern, Y. (2002). Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology*, 58(8), 1182-1188.
 83. Jost, B. C., & Grossberg, G. T. (1996). The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(9), 1078-1081.
 84. Devanand, D. P., Brockington, C. D., Moody, B. J., Brown, R. P., Mayeux, R., Endicott, J., & Sackeim, H. A. (1992). Behavioral syndromes in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 4(4), 161-184.
 85. 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.
 86. Bierman, E. J. M., Comijs, H. C., Jonker, C., & Beekman, A. T. F. (2007). Symptoms of anxiety and depression in the course of cognitive decline. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 24(3), 213-219.
 87. Hutchinson, A. D., & Mathias, J. L. (2007). Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(9), 917-928.
 88. Becker, J. T., Huff, F. J., Nebes, R. D., Holland, A., & Boller, F. (1988). Neuropsychological function in Alzheimer's disease: pattern of impairment and rates of progression. *Archives of*

- Neurology*, 45(3), 263-268.
89. Hebert, L. E., Wilson, R. S., Gilley, D. W., Beckett, L. A., Scherr, P. A., Bennett, D. A., & Evans, D. A. (2000). Decline of language among women and men with Alzheimer's disease. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 55(6), P354-P361.
 90. Hui, J. S., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Bienias, J. L., Gilley, D. W., & Evans, D. A. (2003). Rate of cognitive decline and mortality in Alzheimer's disease. *Neurology*, 61(10), 1356-1361.
 91. Eaker, E. D., Vierkant, R. A., & Mickel, S. F. (2002). Predictors of nursing home admission and/or death in incident Alzheimer's disease and other dementia cases compared to controls: a population-based study. *Journal of clinical epidemiology*, 55(5), 462-468.
 92. Wilson, R. S., Gilley, D. W., Bennett, D. A., Beckett, L. A., & Evans, D. A. (2000). Person-specific paths of cognitive decline in Alzheimer's disease and their relation to age. *Psychology and Aging*, 15(1), 18.
 93. Mirra, S. S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S. M., Crain, B. J., Brownlee, L. M., ... & Participating CERAD Neuropathologists. (1991). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 41(4), 479-479.
 94. Arnold, S. E., Hyman, B. T., Flory, J., Damasio, A. R., & Van Hoesen, G. W. (1991). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral cortex*, 1(1), 103-116.
 95. Jagust, W. (2018). Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(11), 687-700.
 96. Castellani, R. J., Lee, H. G., Zhu, X., Perry, G., & Smith, M. A. (2008). Alzheimer disease pathology as a host response. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 67(6), 523-531.
 97. Terry, R. D., Peck, A., DeTeresa, R., Schechter, R., & Horoupian, D. S. (1981). Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 10(2), 184-192.
 98. Cacace, R., Slegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2016). Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & dementia*, 12(6), 733-748.
 99. Josephs, K. A., Dickson, D. W., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Murray, M. E., Petrucelli, L., ... & Whitwell, J. L. (2017). Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study. *The Lancet Neurology*, 16(11), 917-924.
 100. Tanzi, R. E. (2012). The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(10), a006296.
 101. Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., ... & Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of neuroscience*, 25(34), 7709-7717.
 102. Grothe, M. J., Teipel, S. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Spatial patterns of atrophy, hypometabolism, and amyloid deposition in Alzheimer's disease correspond to dissociable functional brain networks. *Human brain mapping*, 37(1), 35-53.
 103. Daianu, M., Jahanshad, N., Nir, T. M., Jack Jr, C. R., Weiner, M. W., Bernstein, M. A., & Thompson, P. M. (2015). Alzheimer's Disease Neuroimaging I: Rich club analysis in the Alzheimer's disease connectome reveals a relatively undisturbed structural core network. *Hum Brain Mapp*, 36, 3087-103.
 104. T O'Brien, J., & Thomas, A. (2015). Vascular dementia. *The Lancet*, 386(10004), 1698-

1706.

105. Román, G. C., & Tatemichi, T. K. (1993). Vascular dementia. *Neurology*, 43(10), 2160-2160.
106. O'Brien, J. T. (2006). Vascular cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(9), 724-733.
107. 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.
108. Gupta, M., Dasgupta, A., Khwaja, G. A., Chowdhury, D., Patidar, Y., & Batra, A. (2014). Behavioural and psychological symptoms in poststroke vascular cognitive impairment. *Behavioural neurology*, 2014(1), 430128.
109. Kua, E. H., Ho, E., Tan, H. H., Tsoi, C., Thng, C., & Mahendran, R. (2014). The natural history of dementia. *Psychogeriatrics*, 14(3), 196-201.
110. Pendlebury, S. T., & Rothwell, P. M. (2009). Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 8(11), 1006-1018.
111. Chabriat, H., Joutel, A., Dichgans, M., Tournier-Lasserre, E., & Bousser, M. G. (2009). Cadasil. *The Lancet Neurology*, 8(7), 643-653.
112. T O'Brien, J., & Thomas, A. (2015). Vascular dementia. *The Lancet*, 386(10004), 1698-1706.
113. Román, G. C., & Tatemichi, T. K. (1993). Vascular dementia. *Neurology*, 43(10), 2160-2160.
114. Pendlebury, S. T., & Rothwell, P. M. (2009). Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 8(11), 1006-1018.
115. Price, C. C., Jefferson, A. L., Merino, J. G., Heilman, K. M., & Libon, D. J. (2005). Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology*, 65(3), 376-382.
116. Inzitari, D., Pracucci, G., Poggesi, A., Carlucci, G., Barkhof, F., Chabriat, H., ... & Pantoni, L. (2009). Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *Bmj*, 339.
117. Fein, G., Di Sclafani, V., Tanabe, J., Cardenas, V., Weiner, M. W., Jagust, W. J., ... & Chui, H. (2000). Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology*, 55(11), 1626-1635.
118. Allan, L. M., Rowan, E. N., Firbank, M. J., Thomas, A. J., Parry, S. W., Polvikoski, T. M., ... & Kalaria, R. N. (2011). Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors. *Brain*, 134(12), 3716-3727.
119. Firbank, M. J., Teodorczuk, A., Van Der Flier, W. M., Gouw, A. A., Wallin, A., Erkinjuntti, T., ... & O'Brien, J. T. (2012). Relationship between progression of brain white matter changes and late-life depression: 3-year results from the LADIS study. *The British Journal of Psychiatry*, 201(1), 40-45.
120. Schrijvers, E. M., Schürmann, B., Koudstaal, P. J., van den Bussche, H., Van Duijn, C. M., Hentschel, F., ... & Ikram, M. A. (2012). Genome-wide association study of vascular dementia. *Stroke*, 43(2), 315-319.
121. Ho, R. C., Cheung, M. W., Fu, E., Win, H. H., Zaw, M. H., Ng, A., & Mak, A. (2011). Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(7), 607-617.
122. Yin, Y. W., Li, J. C., Wang, J. Z., Li, B. H., Pi, Y., Yang, Q. W., ... & Zhang, L. L. (2012). Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular

- dementia: a meta-analysis. *Neuroscience letters*, 514(1), 6-11.
123. Iadecola, C. (2013). The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*, 80(4), 844-866.
 124. Thal, D. R., Grinberg, L. T., & Attems, J. (2012). Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Experimental gerontology*, 47(11), 816-824.
 125. Grinberg, L. T., & Heinsen, H. (2010). Toward a pathological definition of vascular dementia. *Journal of the neurological sciences*, 299(1-2), 136-138.
 126. Deramecourt, V., Slade, J. Y., Oakley, A. E., Perry, R. H., Ince, P. G., Maurage, C. A., & Kalaria, R. N. (2012). Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*, 78(14), 1043-1050.
 127. Stephan, B., Matthews, F. E., Ma, B., Muniz, G., Hunter, S., Davis, D., ... & Brayne, C. (2012). Alzheimer and vascular neuropathological changes associated with different cognitive States in a non-demented sample. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29(2), 309-318.
 128. Jellinger, K. A., & Attems, J. (2010). Is there pure vascular dementia in old age?. *Journal of the neurological sciences*, 299(1-2), 150-154.
 129. Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2015). Non-Alzheimer's dementia 2: Lewy body dementias. *Lancet (London, England)*, 386(10004), 1683. (
 130. Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... & Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1689-1707.
 131. 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.
 132. Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., & Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*, 11(8), 697-707.
 133. Aarsland, D., Kvaløy, J. T., Andersen, K., Larsen, J. P., Tang, M. X., Lolk, A., ... & Marder, K. (2007). The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *Journal of neurology*, 254, 38-45.
 134. Mok, W., Chow, T. W., Zheng, L., Mack, W. J., & Miller, C. (2004). Clinicopathological concordance of dementia diagnoses by community versus tertiary care clinicians. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 19(3), 161-165.
 135. Rahkonen, T., Eloniemi-Sulkava, U., Rissanen, S., Vatanen, A., Viramo, P., & Sulkava, R. (2003). Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(6), 720-724.
 136. Stevens, T. I. M., Livingston, G., Kitchen, G., Manela, M., Walker, Z., & Katona, C. (2002). Islington study of dementia subtypes in the community. *The British Journal of Psychiatry*, 180(3), 270-276.
 137. Gibb, W. R., & Lees, A. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51(6), 745-752.
 138. Parkkinen, L., Pirttilä, T., & Alafuzoff, I. (2008). Applicability of current staging/categorization of α -synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta neuropathologica*, 115, 399-407.
 139. Walker, Z., Jaros, E., Walker, R. W., Lee, L., Costa, D. C., Livingston, G., ... & Katona, C. L. (2007). Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(11), 1176-1181.
 140. Silbert, L. C., & Kaye, J. (2010). Neuroimaging and cognition in Parkinson's disease

- dementia. *Brain Pathology*, 20(3), 646-653.
141. Taylor, J. P., & O'Brien, J. (2012). Neuroimaging of dementia with Lewy bodies. *Neuroimaging Clinics*, 22(1), 67-81.
 142. Filippi, M., Agosta, F., Barkhof, F., Dubois, B., Fox, N. C., Frisoni, G. B., ... & Wahlund, L. O. (2012). EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *European Journal of Neurology*, 19(12), 1487-1501.
 143. Nedelska, Z., Ferman, T. J., Boeve, B. F., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Murray, M. E., ... & Kantarci, K. (2015). Pattern of brain atrophy rates in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of aging*, 36(1), 452-461.
 144. Meeus, B., Verstraeten, A., Crosiers, D., Engelborghs, S., Van den Broeck, M., Mattheijssens, M., ... & Theuns, J. (2012). DLB and PDD: a role for mutations in dementia and Parkinson disease genes?. *Neurobiology of aging*, 33(3), 629-e5.
 145. Vieira, R. T., Caixeta, L., Machado, S., Silva, A. C., Nardi, A. E., Arias-Carrión, O., & Carta, M. G. (2013). Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH*, 9, 88.
 146. Rascofsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., ... & Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2456-2477.
 147. Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., ... & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006-1014.
 148. Burrell, J. R., Kiernan, M. C., Vucic, S., & Hodges, J. R. (2011). Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2582-2594.
 149. Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S. A. S. A., ... & Benson, D. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546-1554.
 150. Seeley, W. W., Bauer, A. M., Miller, B. L., Gorno-Tempini, M. L., Kramer, J. H., Weiner, M., & Rosen, H. J. (2005). The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 64(8), 1384-1390.
 151. Thompson, S. A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*, 61(9), 1196-1203.
 152. Rosen, H. J., Gorno-Tempini, M. L., Goldman, W. P., Perry, R. J., Schuff, N., Weiner, M., ... & Miller, B. L. (2002). Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*, 58(2), 198-208.
 153. Le Ber, I., & Guedj, E. (2006). Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain: a journal of neurology*, 129(11).
 154. Seeley, W. W., Crawford, R., Rascofsky, K., Kramer, J. H., Weiner, M., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2008). Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. *Archives of neurology*, 65(2), 249-255.
 155. Kim, E. J., Sidhu, M., Gaus, S. E., Huang, E. J., Hof, P. R., Miller, B. L., ... & Seeley, W. W. (2012). Selective frontoinsular von Economo neuron and fork cell loss in early behavioral variant frontotemporal dementia. *Cerebral cortex*, 22(2), 251-259.
 156. Baborie, A., Griffiths, T. D., Jaros, E., McKeith, I. G., Burn, D. J., Richardson, A., ... & Mann, D. M. (2011). Pathological correlates of frontotemporal lobar degeneration in the elderly. *Acta neuropathologica*, 121, 365-371.
 157. Josephs, K. A., Hodges, J. R., Snowden, J. S., Mackenzie, I. R., Neumann, M., Mann, D. M., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta neuropathologica*, 122, 137-153.
 158. Sieben, A., Van Langenhove, T., Engelborghs, S., Martin, J. J., Boon, P., Cras, P., ... & Cruts, M. (2012). The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar

- degeneration. *Acta neuropathologica*, 124, 353-372.
159. Mackenzie, I. R., Munoz, D. G., Kusaka, H., Yokota, O., Ishihara, K., Roeber, S., ... & Neumann, M. (2011). Distinct pathological subtypes of FTLD-FUS. *Acta neuropathologica*, 121, 207-218.
 160. Rohrer, J. D., Guerreiro, R., Vandrovcsa, J., Uphill, J., Reiman, D., Beck, J., ... & Rossor, M. N. (2009). The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 73(18), 1451-1456.
 161. Le Ber, I. (2013). Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an up-date and diagnosis algorithm. *Revue neurologique*, 169(10), 811-819.
 162. DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., Boxer, A. L., Baker, M., Rutherford, N. J., ... & Rademakers, R. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72(2), 245-256.
 163. Rademakers, R., Neumann, M., & Mackenzie, I. R. (2012). Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nature Reviews Neurology*, 8(8), 423-434.
 164. Woolley, J. D., Khan, B. K., Murthy, N. K., Miller, B. L., & Rankin, K. P. (2011). The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(2), 4437.
 165. Galimberti, D., Fenoglio, C., Serpente, M., Villa, C., Bonsi, R., Arighi, A., ... & Scarpini, E. (2013). Autosomal dominant frontotemporal lobar degeneration due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: late-onset psychotic clinical presentation. *Biological psychiatry*, 74(5), 384-391.