



**ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ  
Τ.Ε.Ι. ΗΠΕΙΡΟΥ**

---

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
“ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ”**

**Πτυχιακή Εργασία:  
ALZHEIMER ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ**



**Σπουδάστριες:**

Ζούπα Άντζελα  
Καψάλη Περσεφόνη

**Εισηγήτρια:**  
Βαρβάρα Πάκου

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017**

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
SYMMARY.....	5
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	7
3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	8

### **Α΄ ΜΕΡΟΣ**

1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	11
1.1 ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑΤΗΣ ΜΝΗΜΗΣ.....	11
1.2 ΣΥΣΩΡΕΥΣΗ Β ΑΜΥΛΟΕΙΔΟΥΣ.....	13
2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	14
3. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ.....	15
3.1 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ .....	15
3.2 ΠΑΘΟΛΟΓΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ .....	15
4. ΑΙΤΙΑ .....	16
5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ .....	21
6. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ .....	22
7. ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....	24
7.1 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ .....	26
7.1.1 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΝΟΗΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ .....	26
7.2 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....	28
8. ΠΡΟΛΗΨΗ .....	29

9.ΠΡΟΓΝΩΣΗ .....30

10. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ..... 31

## **Β΄ ΜΕΡΟΣ**

1. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ ..... 36

2. ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ALZHEIMER ..... 39

3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....42

3.1 ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ..... 42

3.2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ..... 45

## **Γ΄ ΜΕΡΟΣ**

ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ .....46

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**..... 66

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Περίληψη:** Η παρούσα εργασία είναι μια προσπάθεια ολιστικής προσέγγισης της νόσου Alzheimer έχοντας ως κεντρικό άξονα τον Νοσηλευτή και τον ρόλο του. Συγκεκριμένα πρόκειται για μία έρευνα η οποία ξεκινάει με την ιστορία γύρω από την νόσο «ξεθάβοντας» τις ρίζες του Alzheimer. Έπειτα από την ιστορική αναδρομή αναλύεται η ανατομία, η φυσιολογία και η παθολογία της νόσου. Υπογραμμίζεται η σημασία της πρόγνωσης, όταν αυτή είναι δυνατή και στο βαθμό που είναι, της πρόληψης και τέλος παρουσιάζονται αναλυτικά οι τρόποι θεραπείας μέσα από τη συντηρητική αγωγή.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σωστή ενημέρωση όσον αφορά την νόσο Alzheimer τόσο στους επιστήμονες υγείας όσο και στο ευρύτερο κοινό. Από τα 70 και πλέον αίτια που μπορούν να προκαλέσουν άνοια, η νόσος Alzheimer είναι υπεύθυνη για το 60% των ανοικών συνδρόμων. Έτσι η νόσος Alzheimer επηρεάζει όλες τις πληθυσμιακές ομάδες, ανεξάρτητα από την κοινωνική τάξη, φύλο, ή γεωγραφικό χώρο που μπορεί να εμφανιστεί και σε μικρότερης ηλικίας άτομα κάτω των 65 ετών. Παγκοσμίως έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες έρευνες, προκειμένου να δοθεί μια πιο σαφή εικόνα της νόσου., δίνοντας έτσι την ευκαιρία της εξάλειψης του κοινωνικού στίγματος που συνοδεύει η εκφυλιστική αυτή νόσος.

**Αποτελέσματα:** Για να καταλήξουμε σε ένα υγιές αποτέλεσμα μελετήθηκε ο αριθμός συγκεκριμένων άρθρων με διάφορα θέματα που αφορούν την ασθένεια. Τα θέματα των άρθρων κάνουν λόγο για τη συμβολή ορισμένων φαρμάκων στην νόσο, για ενδεχόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις της ασθένειας, επίσης για την αρνητική επίδραση ορισμένων παθολογικών παραγόντων της ασθένειας και κυρίως του άγχους. Σημαντικό και κύριο κομμάτι της εργασίας, αποτέλεσε ο ρόλος του νοσηλευτή στα διάφορα στάδια της ασθένειας. Ρίχνοντας μια γρήγορη ματιά στο περιεχόμενο της παρούσας εργασίας, ο καθένας μπορεί να αντιληφθεί την βαρύτητα της νόσου και ειδικότερα να κατανοήσει τα συμπτώματα, τα προληπτικά μέτρα αλλά και την θεραπεία της.

**Συμπεράσματα:** Δεδομένου όλων των παραπάνω πληροφοριών συμπεραίνουμε ότι, ο ρόλος του Νοσηλευτή φαίνεται να είναι καταλυτικής σημασίας κατά την εκτίμηση της κατάστασης του αρρώστου, στη διάγνωση της ασθένειας και στη θεραπεία του. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα της νόσου Alzheimer οδηγούμαστε

στο συμπέρασμα ότι πέραν των πολύτιμων ερευνών, χρίζει ιδιαίτερης σημασίας η συστηματική ενημέρωση.

**Λέξεις ευρητηρίου:** νόσος Alzheimer, άνοια, νοσηλευτής, γήρας.

## **SUMMARY**

**Summary:** This paper is an attempt to a holistic approach to Alzheimer disease and the nurse's role in the disease. Specifically it is an investigation that begins with the story surrounding the disease "unearthing" the roots of Alzheimer. The anatomy, physiology and pathology of the disease continues after the historical extensive reference. The importance of the prognosis of the disease is underlined when it is possible, and to the extent that this is feasible , and finally it is presented the treatment modalities through only conservative methods.

**Aim:** The purpose of this paper is to provide with the correct information on Alzheimer's disease both to health professionals and the general public. More than 70 causes have been found that may trigger dementia, Alzheimer's disease is responsible for 60% of dementia. Thus, Alzheimer can affect all population groups, regardless of social class, gender, or geographical area and may also occur in younger individuals below 65 years old. Worldwide, numerous surveys have conducted in order to be clarified a clearer picture of the disease., allowing the removal of the stigma that accompanies this degenerative disease.

**Results:** In order to reach a healthy outcome we have studied a number of specific articles on various topics related to the disease. The topics of the articles refer to the contribution of certain medicines in the disease, possible therapeutic approaches of the disease and also the negative influence of some pathological factors of the disease especially anxiety. A significant, major piece of work was the role of the nurse in the various stages of the illness. Looking briefly at the contents of this study, anyone can understand the severity of the disease and especially comprehend the symptoms, preventive measures and treatment of Alzheimer.

**Conclusions:** Taking into account all the above information, we conclude that the role of the nurse appears to be of great importance when assessing the condition of the patient, the diagnosis of the disease and its treatment. Finally, considering the

complexity of Alzheimer's disease, we reach to the conclusion that in addition to valuable research, it is adamantly underlined the importance of the systematic renewal of information concerning the specific disease.

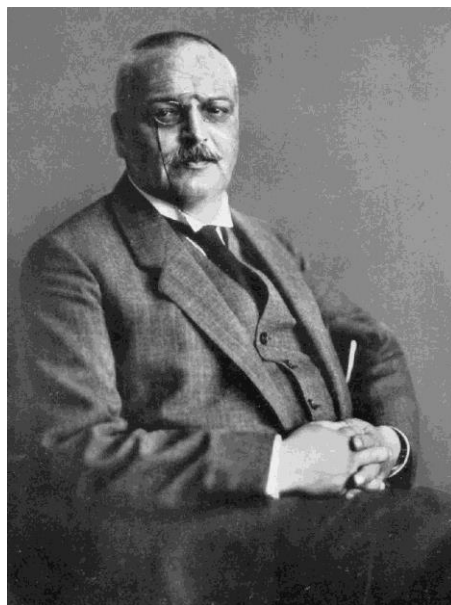
**Keywords:** Alzheimer disease, dementia, nurse, senility.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πιο συχνή μορφή άνοιας είναι η άνοια τύπου Alzheimer, η γνωστότερη ονομαστικά και συχνότερη κατά αναλογία πληθυσμού. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περισσότερες από εκατό (100) άνοιες, που οφείλονται σε διαφορετικά αίτια. Έτσι άνοια είναι μία διαταραχή του εγκεφάλου που επηρεάζει την ικανότητα του ανθρώπου να εκτελεί τις καθημερινές δραστηριότητες. Η νόσος Alzheimer είναι η πιο κοινή μορφή άνοιας που παρατηρείται στους ηλικιωμένους ανθρώπους. Η νόσος αυτή είναι μία πολυπαραγοντική νόσος που οφείλεται σε γενετικούς, περιβαλλοντικούς, και μεταβολικούς παράγοντες. Ανήκει στις εκφυλιστικές νόσους, κατά τις οποίες αργά και προοδευτικά καταστρέφει τα εγκεφαλικά κύτταρα. Προσβάλλει τα μέρη του εγκεφάλου που ελέγχουν τις λειτουργίες της σκέψης, της μνήμης και του λόγου.

Τα συμπτώματα της νόσου είναι η διαταραχή στη μνήμη και η απώλεια των νοητικών λειτουργιών. Καθώς η νόσος εξελίσσεται τα συμπτώματα γίνονται εμφανή και αρχίζουν να δυσκολεύουν το άτομο στην καθημερινή ρουτίνα της ζωής του. Με την πάροδο του χρόνου το άτομο εξαρτάται ολοκληρωτικά από τα γύρω του άτομα για την κάλυψη και των πιο μικρών ατομικών του αναγκών. Στην εργασία αυτή θα γίνει ανάλυση για την αιτιολογία-την παθοφυσιολογία τα συμπτώματα και τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου. Το υλικό έχει χωριστεί σε διάφορα μέρη ώστε η σύνθεση να είναι ένα σύνολο με σημασία. Ο ορισμός, τα συμπτώματα, η αιτιολογία, τα κλινικά χαρακτηριστικά, οι κλινικές μορφές της νόσου, η φαρμακευτική αντιμετώπιση καθώς και η νοσηλευτική παρέμβαση δίνουν την ολοκληρωτική εικόνα του πάζλ της νόσου Alzheimer.

## 2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ



Εικόνα 1. Alois Alzheimer 1864-1915

Ο Alois Alzheimer (1864-1915) (Εικόνα. 1) περιέγραψε σε επιστημονικό συνέδριο την περίπτωση μιας γυναίκας ηλικίας 51 ετών, το 1904. Η γυναίκα αυτή νοσηλεύτηκε επί 4 χρόνια από τον Alzheimer και πέθανε το 1906. Στη συνέχεια, το 1907, ο Alzheimer δημοσίευσε μια σύντομη περιγραφή της περίπτωσης στην οποία αναφερόταν ως εξής: «Γυναίκα, ηλικίας 51 ετών, (Augusta D.), παρουσίασε ως πρώτο σύμπτωμα της πάθησης, έντονη ζήλια για τον σύζυγό της. Ακολούθησε προϊούσα απώλεια μνήμης. Δεν μπορούσε να βρει το δρόμο της μέσα στο ίδιο της το διαμέρισμα, περιοδικά ήταν σε παραλήρημα και είχε ακουστικές ψευδαισθήσεις. Ενώ η νεκροψία έδειξε περιέργες βλάβες των νευρίνιδίων, ατροφικό εγκέφαλο χωρίς μακροσκοπικές βλάβες (Τσολάκη & Κάζης, 2005).

Ο όρος «Alzheimer's disease» εισήχθη το 1910 από τον Emil Kraepelin, καθηγητή του Alzheimer, ο οποίος βασίστηκε στην περιγραφή της πρώτης περίπτωσης του Alzheimer και κατέληξε να περιλάβει την πάθηση στις προγεροντικές άνοιες, μια άποψη την οποία δεν δεχόταν πλήρως ο Alzheimer. Το 1911 ο Alzheimer δημοσίευσε λεπτομερή περιγραφή ενός άνδρα ηλικίας 56 ετών (Johann F.) ο οποίος δεν είχε νευροϊνιδικά τολύπια αλλά «μόνο πλάκες». Τα ευρήματα αυτά καθώς και της προηγούμενης περίπτωσης δημοσιεύτηκαν το 1997 (Τσολάκη & Κάζης, 2005).



Ο Alzheimer παντρεύτηκε, απέκτησε τρία παιδιά, περνούσε πολλές ώρες με το μικροσκόπιό του, μιλώντας με φοιτητές και καπνίζοντας πάνω από 20 πούρα τη μέρα. Τον ίδιο χρόνο που έγινε καθηγητής της ψυχιατρικής, δηλαδή το 1912, έπαθε και καρδιακό επεισόδιο. Το 1915 πέθανε από χρόνια ρευματική καρδίτιδα. Σήμερα 100 χρόνια αργότερα, οι πλάκες του αβ αμυλοειδούς και τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα της α-πρωτεΐνης εξακολουθούν να αποτελούν τα τυπικά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου (Τσολάκη & Κάζης, 2005).

### 3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η άνοια χαρακτηρίζει κατ' εξοχήν τα άτομα της τρίτης ηλικίας και συνεπάγεται την πρόκληση ποικίλων ιατροκοινωνικών προβλημάτων, οι επιπτώσεις των οποίων επιβαρύνουν τόσο τους ίδιους τους πάσχοντες και το άμεσο οικογενειακό περιβάλλον, όσο και ευρύτερα το κοινωνικό σύνολο. Από το σύνολο των ανοιών το ήμισυ και πλέον των περιπτώσεων οφείλεται την ΑΤΑ, ενώ μεταξύ άλλων παθολογικών καταστάσεων, οι οποίες συνδέονται με την άνοια, συγκαταλέγονται η αρτηριοσκλήρωση, η νόσος του Parkinson και οι κατώσεις του εγκεφάλου (Μεντονόπουλος & Μπούρας, 2002).

Η συχνότητα εκδήλωσης της άνοιας και ιδιαίτερα της ΑΤΑ συναρτάται κυρίως από την ηλικία. Οι ειδικότερες διαπιστώσεις επιδημιολογικών ερευνών για την επικράτηση της νόσου κατά ομάδες ηλικιών αφορά στα εξής (Μεντονόπουλος & Μπούρας, 2002):

1. Δεν υπάρχουν αξιόπιστες και ευρέως αποδεκτές εκτιμήσεις για άτομα ηλικίας μικρότερης των 60 ετών.
2. Η συχνότητα σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών κυμαίνεται ε ποσοστό 8-10% και εξαρτάται από τον πληθυσμό και την εφαρμοσμένη μέθοδο εκτίμησης.
3. Η συχνότητα ε ηλικίες άνω των 75 ετών αυξάνει περαιτέρω και κυμαίνεται σε ποσοστό 18-20%, σε ηλικίες άνω των 85 ετών αγγίζει το 40%,ενώ πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι σε άτομα ηλικίας άνω των 90 ετών η συχνότητα δεν υπερβαίνει το 40%, υποδηλώνοντας την ύπαρξη ηλικιακού ορίου επικινδυνότητας και την πιθανότητα να υπάρχουν άτομα μη εύαλωτα στη νόσο.

Η επίπτωση της ΑΤΑ συναρτάται, όπως και ο επιπολασμός, από την ηλικιακή παράμετρο. Ειδικότερα, έχει διαπιστωθεί, ότι ε άτομα ηλικίας κυμαινόμενης από 65-75 έτη η επίπτωση ανέρχεται στο 2,5% ή 0,25% διπλασιαζόμενη ανά δεκαετία, ώστε την ηλικία των 85 ετών να αγγίζει το 10% (Μεντονόπουλος & Μπούρας, 2002).

Η άνοια αγγειακής αιτιολογίας κατέχει την δεύτερη κατά σειρά συχνότητας θέση μετά την ΑΤΑ και υπολογίζεται ότι στις δυτικές χώρες ευθύνεται για ποσοστό 5-10% των ανοϊκών ασθενών, οι οποίοι έχουν παραπέμφθει στα νοσοκομεία. Επιπλέον, παθολογοανατομικά ευρήματα εγκεφάλων ασθενών με ΑΤΑ πιστοποιούν εγκεφαλικά έμφρακτα, τα οποία συνέβαλαν στην εκτύπωση των νοητικών λειτουργιών, προσδιορίζοντας μια μορφή άνοιας μικτού τύπου. Η συχνότητα εκδήλωσης άνοιας αυξάνει σημαντικά με την πρόοδο της ηλικίας και ότι έχουν επισημανθεί συγκεκριμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου (Μεντονόπουλος & Μπούρας, 2002).

Επιδημιολογική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (1987), προτείνονται οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου για τη ΝΑ (Μεντονόπουλος & Μπούρας, 2002).

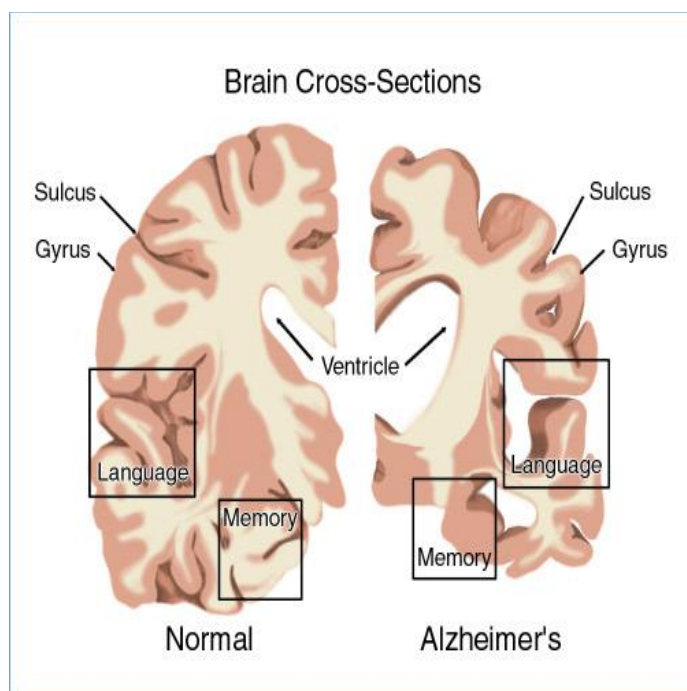
- Ηλικία
- Γυναικείο φύλο
- Εθνικότητα
- Κοινωνική τάξη και μόρφωση
- Γενετική
- Σύνδρομο Down
- Λέμφωμα συγγενείς
- Ιστορικό νόσων και συν νοσηρότητα
- Αγγειακή άνοια
- Θυροϊδική νόσο
- Τραύματα κεφαλής
- Ιστορικό ψυχικής διαταραχής
- Συνθήκες θανάτου

Στη ηλικία των 90 ετών κάθε χρόνο 10% προσβάλλονται από τη νόσο στον ίδιο βαθμό άνδρες και γυναίκες. Αναφέρεται ότι οι γυναίκες προσβάλλονται περισσότερο αλλά αυτό είναι στατιστικό λάθος διότι οι γυναίκες ζουν κατά μέσο όρο 6 χρόνια περισσότερο από τους άνδρες. Λαμβάνοντας υπόψη το στοιχείο αυτό, ο κίνδυνος

άνοιας σε γυναίκες 65 ετών είναι 35% ενώ για τους άνδρες 15%. Ο Reisberg (1994) αναφέρει ότι στις ΗΠΑ οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με άνοια αποτελούν το 50% περίπου του συνόλου των νοσηλευόμενων ασθενών σε όλα τα νοσηλευτικά ιδρύματα της χώρας (Μεντονόπουλος & Μπούρας, 2002).

Υπολογίζεται ότι στο Ηνωμένο Βασίλειο υπάρχει ένας αριθμός 750.000 ατόμων πασχόντων από άνοια. Ανάλογα στοιχεία φέρονται και στην Γαλλία. Σύμφωνα με την Haut comite de la Sante Publique (1998) η ετήσια επίπτωση στη Γαλλία υπολογίζεται σε 140.000 για τις άνοιες από τις οποίες 100.000 για τη ΝΑ (Μεντονόπουλος & Μπούρας, 2002).

## 1. ANATOMIA ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ



Εικόνα 2. Alzheimer's Brain (Πηγή: Bright Focus Alzheimer)

Το νευρικό σύστημα μεταδίδει μηνύματα. Στις αρχέγονες μορφές ζωής αυτή η λειτουργία πραγματοποιείται μέσω αισθητικών κυττάρων αυτών κάθε αυτών. Τα σπονδυλωτά επιπρόσθετα του φυτικού συστήματος, έχουν ένα σωματικό σύστημα, το οποίο αποτελείται από το κεντρικό νευρικό σύστημα ΚΝΣ (εγκέφαλο και νωτιαίο μυελό) και από το περιφερικό νευρικό σύστημα ΠΝΣ (τα νεύρα και τα γάγγλια τα οποία νευρώνουν την κεφαλή, τον κορμό και τα άκρα. Αμφότερες οι μοίρες εξυπηρετούν την ενσυνείδητη αντίληψη, την εκούσια κινητικότητα και την επεξεργασία των μηνυμάτων, δηλαδή την ολοκλήρωση ή την απαρτίωση. Το ΚΝΣ αναπτύσσεται από την μυελική πλάκα του εξωδέρματος, η οποία μετατρέπεται σε νευρική αύλακα και μετά σε νευρικό σωλήνα. Τελικά, ο νευρικός σωλήνας διαφοροποιείται τον νότιο μυελό και στον εγκέφαλο (Kahle & Frotscher, 2010)

Το νευρικό σύστημα, ο οργανισμός και το περιβάλλον είναι λειτουργικά αλληλοεξαρτώμενα. Τα ερεθίσματα από το περιβάλλον μεταδίδονται μέσω των αισθητικών κυττάρων στα αισθητικά προσαγωγά νεύρα και μετά στο ΚΝΣ. Το ΚΝΣ απαντά στέλνοντας οδηγίες μέσω των κινητικών απαγωγών νεύρων στους μυς. Ο έλεγχος και η ρύθμιση των μυϊκών απαντήσεων πραγματοποιείται μέσω αισθητικών

κυττάρων στους μυς, τα οποία παρέχουν μια ανατροφοδότηση μέσω των αισθητικών νεύρων προς το κεντρικό νευρικό σύστημα (Kahle & Frotscher, 2010)

Το κεντρικό νευρικό σύστημα ΚΝΣ διαιρείται στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό. Ο εγκέφαλος βρίσκεται μέσα στην κρανιακή κοιλότητα περιβαλλόμενος από την οστέινη κάψα, ο νωτιαίος μυελός βρίσκεται μέσα στον σπονδυλικό σωλήνα περιβαλλόμενος από την οστέινη σπονδυλική στήλη. Ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός καλύπτονται από τις κρανιακές ή νωτιαίες μήνιγγες οι οποίες περικλείουν ένα χώρο γεμάτο με εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Κατά αυτόν τον τρόπο το ΚΝΣ περιβάλλεται πανταχόθεν από οστέινα τοιχώματα και από ένα υδάτινο μαξιλαράκι (Kahle & Frotscher, 2010)

Τα περιφερικά νεύρα περνούν μέσα από τμήματα της βάσης του κρανίου (εγκεφαλικά νεύρα) και μέσω των μεσοσπονδύλιων τρημάτων (νωτιαία νεύρα), και οδεύουν προς τους μυς και το δέρμα. Στις περιοχές των άκρων αρχικά σχηματίζουν νευρικά πλέγματα, το βραχιόνιο πλέγμα και το οσφυοϊερό πλέγμα, στα οποία οι ίνες των νωτιαίων νεύρων αναμιγνύονται ούτως ώστε τα νεύρα των άκρων περιέχουν ίνες από διάφορα νωτιαία νεύρα. Στις θέσεις εισόδου των προσαγωγών νευρικών ινών υπάρχουν τα γάγγλια, μικρά ωοειδή σώματα τα οποία περιέχουν τα νευρικά σώματα των αισθητικών ινών (Kahle & Frotscher, 2010)

## 1.1 ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΜΝΗΜΗΣ

Για την κατανόηση των μηχανισμών της μνήμης υπάρχει η εξής σχηματοποίηση (Βασιλόπουλος, 2008):

- **Καταγραφή:** Η απόκτηση μίας πληροφορίας γίνεται με την αισθητική-αισθητητηριακή της πρόσληψη, την αρχική καταγραφή της και την περαιτέρω σταθεροποίηση της. Ακολουθώντας το κλασικό πρότυπο διάκρισης της μνήμης σε βραχυπρόθεσμη, πιστεύεται ότι η υποδοχή των πληροφοριών γίνεται στο φλοιό όπου υπάρχει μια πρόσκαιρη εναποθήκευση.
- **Σταθεροποίηση:** Ουσιαστικό ρόλο στην διεργασία αυτή, ιδιαίτερα της αναφορικής μνήμης, φαίνεται να διαδραματίζεται ο μέσος κροταφικός λοβός (περιοχή ιππόκαμπου). Ο αριστερός μέσος κροταφικός λοβός εγγράφει λεκτικό-ρηματικό υλικό, ενώ ο δεξιός πρόσωπα, μελωδίες και δεδομένα του χάρου.

- **Εναποθήκευση:** Η διεργασία αυτή γίνεται σε μεγάλες περιοχές του φλοιού, όπως προκύπτει από δυναμικές απεικονιστικές μεθόδους (PET) ή από καταστροφικές βλάβες συγκριμένων περιοχών. Η εναποθήκευση της διαδικαστικής μνήμης πραγματοποιείται στα βασικά γάγγλια και την παρεγκεφαλίδα, αλλά σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει ο μετωπιαίος λοβός.
- **Ανάκληση:** Είναι η επαναφορά στη συνείδηση και η χρησιμοποίηση όλων των εναποθηκευμένων πληροφοριών. Πρόσφατες μελέτες (PET) έδειξαν ότι η ανάκληση πραγματοποιείται σε άλλη περιοχή από αυτή της εναποθήκευσης. Η ανάκληση της επεισοδιακής μνήμης γίνεται στο δεξιό μετωπιαίο λοβό, της βιογραφικής μνήμης με το συναισθηματικό της φορτίο στις ακραίες περιοχές του κροταφικού λοβού και η ανάκληση της παλαιάς μνήμης στα κατώτερες πλάγιες μετωπιαίες και ακραίες κροταφικές περιοχές.

## 1.2 ΣΥΣΩΡΕΥΣΗ Β ΑΜΥΛΟΕΙΔΟΥΣ

Το β-αμυλοειδές (Αβ) είναι μία πεπτιδία με 40-42 αμινοξέα, που προέρχονται από μία πολύ μεγαλύτερη, την πρόδρομο πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (APP). Κατά τη φυσιολογική γήρανση και πολύ περισσότερο σε ΑΤΑ σχηματίζονται αδιάλυτα ιζήματα του β αμυλοειδούς στο παρέγχυμα και τα αγγεία του εγκεφάλου. Μεγάλα ιζήματα (0.1-0.5mm) καλούνται γεροντικές πλάκες. Διακρίνονται δύο είδη πλακών: ο διάχυτος τύπος που δεν συνοδεύεται από νευρωνική εκφύλιση και ο συμπαγής ινώδης τύπος που συνοδεύεται από εκφύλιση των νευρώνων. Η αύξηση των πρωτεολυτικών διεργασιών και του οξειδωτικού στρες, που χαρακτηρίζουν την γήρανση, καθώς και διαταραχές του ενεργειακού μεταβολισμού πιθανώς προάγουν την αυξημένη παραγωγή Αβ και τον σχηματισμό ινιδίων. Το Αβ προκαλεί βλάβη και θάνατο των νευρικών κυττάρων μέσω διευκόλυνσης της υπεροξειδωσίας των λιποειδών της κυτταρικής μεμβράνης και της δημιουργίας της τοξικής αλδεϋδης 4-υδροξυνοενάλης. Κατά τη φυσιολογική γήρανση μειώνεται το πρωτεϊνικό περιεχόμενο του εγκεφάλου και πιθανώς αυτό ευθύνεται για μεγάλο μέρος της συνολικής μείωσης του βάρους του εγκεφάλου που παρατηρείται με τη γήρανση. Εν τούτοις αυξάνεται η όξινη ινιδιακή πρωτεΐνη των νευρογλοιακών κυττάρων. Τα λιποειδή της μυελίνης μειώνονται με τη γήρανση με τα επίπεδα της εγκεφαλοσίδης, φωσφοριδικής χολίνης, φωσφοριδικής αιθανολαμίνης και σφιγγομυελίνης να

μειώνονται προοδευτικά μετά τα 60 έτη. Στην ίδια περίοδο αυξάνεται η εναπόθεση κοκκίων λιποφουσκίνης στα νευρικά κύτταρα. Τελικά, το Αβ συμβάλλει σε πρόκληση βλάβης στα εγκεφαλικά αγγεία, με αποτέλεσμα διαταραχές στη μεταφορά θρεπτικών ουσιών στα νευρικά κύτταρα. Εκτεταμένη εναπόθεση Αβ στα εγκεφαλικά αγγεία παρατηρείται σε ΑΤΑ ( Wold, 2011).

## **2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Όπως είναι γνωστό, ο ρόλος του νευρικού συστήματος είναι (Βασιλοπούλος, 2008):

- Να συλλέγει πληροφορίες για τις συνθήκες του περιβάλλοντος
- Να αξιολογεί τη σημασία των πληροφοριών αυτών
- Να απαντά με κατάλληλους «τρόπους συμπεριφοράς»

Οι νευρώνες ποικίλουν σε μέγεθος και πολυπλοκότητα. Οι κινητικοί νευρώνες είναι συνήθως μεγαλύτεροι από τους αισθητικούς νευρώνες. Το νευρικό σύστημα αποτελείται από δύο ανατομικά ανεξάρτητες, αλλά λειτουργικά συνυφασμένες οντότητες το κεντρικό και περιφερικό σύστημα. Το ΚΝΣ απαρτίζεται από επτά ευδιάκριτους σχηματισμούς, που η αναλογία τους προς τις εμβρυικές καταβολές του νευρικού συστήματος είναι προφανής (Βασιλοπούλος, 2008).

Μεταξύ των νευρώνων υπάρχουν υπάρχον συνδέσεις, οι οποίες ονομάζονται συνάψεις και επιτρέπουν την επικοινωνία μεταξύ τους. Ορισμένες συνάψεις είναι διεγερτικές και άλλες είναι ανασταλτικές. Υπό ευρεία έννοια υπάρχουν δύο αδρού ανατομικοί τύποι συνάψεων, οι ηλεκτρικές συνάψεις και η χημική σύναψη. Ένας μεγάλος αριθμός μορίων ενεργούν ως νευροδιαβιβαστές στις χημικές συνάψεις. Ορισμένα προσυναπτικά νεύρα απελευθερώνουν περισσότερους από έναν νευροδιαβιβαστές. Οι διαφορές στη συχνότητα διέγερσης του νεύρου ελέγχουν ποιος νευροδιαβιβαστής θα απελευθερωθεί (Waxman, 2010)

## **3. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ**

### **3.1 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

Η νόσος Alzheimer παρουσιάζει μακροσκοπικές και μικροσκοπικές ανατομικές βλάβες. Μακροσκοπικώς παρατηρείται ατροφία κροταφικού και βρεγματικού λοβού. Οι ατροφίες που υπάρχουν συνάδουν με τα κλινικά συμπτώματα που παρουσιάζονται την νόσο. Η ατροφία του κροταφικού λοβού, του οποίου περιοχή με ιδιαίτερη λειτουργική σημασία είναι ο ιππόκαμπος, αποτελεί την αιτία της αδυναμίας καταγραφής νέων πληροφοριών, με αποτέλεσμα τις διαταραχές της λεγόμενης “πρόσφατης μνήμης”. Η ατροφία του βρεγματικού λοβού έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή των κατασκευαστικών δεξιοτήτων, που θεωρείται ένα από τα πιο σημαντικά συμπτώματα της νόσου. Σε όψιμα στάδια της νόσου παρατηρείται διάχυτη φλοιώδης και κεντρική ατροφία. Μικροσκοπικώς παρουσιάζονται δύο ειδών βλάβες, οι γεροντικές πλάκες και οι νευροϊνδιακοί θύσανοι. Οι γεροντικές πλάκες κατανέμονται κυρίως στον ιππόκαμπο και στο βρεγματικό λοβό. Χαρακτηριστικό της νόσου Alzheimer είναι η μεγάλη απώλεια νευρώνων διάφορων νευρομεταβιβαστικών συστημάτων. Τις μεγαλύτερες απώλειες παρουσιάζουν οι χολινεργικοί νευρώνες και ακολουθούν οι σεροτονινεργικοί και οι νοραδρενεργικοί. Η μεγάλη έλλειψη ακετυλχολίνης ώθησε στην ιδέα της χρησιμοποίησης φαρμάκων για ενίσχυση της ακετυλχολίνης (Βασιλόπουλος, 2008).

### **3.2 ΠΑΘΟΛΟΓΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**

Όλες οι μορφές άνοιας οφείλονται το θάνατο νευρικών κυττάρων και την απώλεια επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων. Χαρακτηριστικά ευρήματα στους εγκεφάλους ασθενών με νόσο Alzheimer είναι η απώλεια νευρώνων και η απουσία νευριτικών πλακών, θυσάνων νευρικών ινιδίων και αμυλοειδική αγγειοπάθεια. Οι νευριτικές πλάκες είναι ομάδες νευρικών κυττάρων που εκφυλίζονται και συσσωρεύονται γύρω από έναν αμυλοειδή πυρήνα, σχηματίζοντας μια πλάκα στους διάμεσους χώρους μεταξύ των νευρώνων του εγκεφάλου. Αναπτύσσονται πρώτα σε περιοχές που χρησιμεύουν για την αντίληψη και την μνήμη, όπου και διακόπτουν τη μεταβίβαση των νευρικών ώσεων. Οι πλάκες αποτελούνται κυρίως από αδιάλυτα ιζήματα β-αμυλοειδούς. Πολλοί επιστήμονες πιστεύουν ότι το β-αμυλοειδές είναι το κριτικό στοιχείο για την ανάπτυξη της ΝΑ (Porth & Matfin, 2009).

Οι θύσανοι νευρικών ινιδίων εντοπίζονται το κυτταρόπλασμα των παθολογικών νευρώνων και αποτελούνται από ινώδεις πρωτεΐνες που διαπλέκονται η μία γύρω από



την άλλη ελικοειδή μορφή. Οι ινώδεις αυτές πρωτεΐνες περιέχουν μια άλλη πρωτεΐνη την tau. Η πρωτεΐνη την tau φυσιολογικά διαδραματίζει ρόλο στην ακεραιότητα των μικροσωλινίσκων, οι οποίοι οδηγούν θρεπτικές ουσίες και άλλα μόρια προς τους νευράξονες. Καθώς οι πρωτεΐνες tau δεν συντηρούν πλέον την ακεραιότητα του συστήματος μεταφοράς, η επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων χάνεται και ακολουθεί ο θάνατος τους που συμβάλει στην εκδήλωση της άνοιας. Η αιματική ροή προς τις προσβεβλημένες περιοχές του εγκεφάλου ατροφεί και αντιστοίχως διευρύνονται οι κοιλίες και οι αύλακες. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, προσβάλλονται ολοένα και περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου. Η απώλεια νευρώνων και νευροδιαβιβαστών σχετίζεται με τον αριθμό των νευριτικών πλακών και τη βαρύτητα της ΝΑ. Η ΝΑ χαρακτηρίζεται από ατροφία της φλοιώδους περιοχής του εγκεφάλου και από απώλεια νευρώνων, ιδίως τους βρεγματικούς και κροταφικούς λοβούς. Ως συνέπεια της σημαντικής ατροφίας και της απώλειας νευρώνων, οι κοιλίες του εγκεφάλου διευρύνονται (μια μορφή υδροκέφαλου) (Lemone & Burke, 2008).

#### **4. ΑΙΤΙΑ**

Η αιτία της νόσου Alzheimer δεν είναι γνωστή. Ανακύπτει το ερώτημα αν πρόκειται για μια μονήρη νόσο ή αν υπάρχουν και άλλες μορφές. Εκτεταμένη έρευνα λαμβάνει χώρα παγκοσμίως, προκειμένου να προσδιοριστεί η αιτία, ώστε να βρεθεί η κατάλληλη θεραπεία. Η γενετική προδιάθεση πιστεύεται ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου Alzheimer. Τυχόν μεταλλάξεις στα γονίδια (χρωμόσωμα 1,14 και 21 ) έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη εναπόθεση του β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο. Το β-αμυλοειδές 21 είναι μία νευροτοξική ουσία που ενεργοποιεί τη διαδικασία της «απόπτωσης», δηλαδή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (ή, αλλιώς, της «κυτταρικής αυτοκτονίας») και έχει ως αποτέλεσμα τον θάνατο των νευρικών κυττάρων. Ένα άλλο γονίδιο που μάλλον προδιαθέτει για τη νόσο Alzheimer εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 και είναι επίσης υπεύθυνο για την αυξημένη εναπόθεση του β-αμυλοειδούς. Με τη διαπίστωση της νευροχημικής βλάβης στο επίπεδο των νευροδιαβιβαστών αρχίζουν να διαφαίνονται σοβαρές ελπίδες για διαλεύκανση της αιτίας της νόσου. Υπάρχουν ενδείξεις για κληρονομική προδιάθεση (ή τουλάχιστον ότι μια μορφή της νόσου είναι οικογενής), αλλά οι περισσότερες περιπτώσεις στην κλινική πράξη είναι σποραδικές. Οι δύο επικρατέστερες πάντως θεωρίες πάνω στην αιτιολογία της νόσου επικεντρώνονται η μία σε γενετικό παράγοντα και η άλλη σε περιβαλλοντικό. Οι περισσότερες πάντως

περιπτώσεις είναι πιθανόν πολυγονικές (προκαλούνται από πολλά διαφορετικά γονίδια) και σχετίζονται επιπρόσθετα με περιβαλλοντικούς παράγοντες και με την ηλικία (Λογοθέτη, 2004).

Τα τέκνα των ατόμων που πάσχουν από αυτήν εμφανίζουν τέσσερις φορές περισσότερο κίνδυνο να αναπτύξουν την νόσο. Εκτιμάται ότι περίπου το 15% του πληθυσμού φέρει τον γενετικό τύπο της Apo E, ο οποίος αυξάνει τον κίνδυνο για τη νόσο. Το γεγονός ότι το άτομο φέρει το προσβεβλημένο γονίδιο δεν σημαίνει απαραίτητα ότι το άτομο θα αναπτύξει το νόσημα, αλλά ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος. Άλλοι εμπλεκόμενοι παράγοντες στη νόσο Alzheimer περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις διαδικασίες, ανοσολογικές αλλαγές. Υψηλά επίπεδα γλυκόζης αντίστοιχα με των διαβητικών, σοβαρή υπέρταση και τραυματισμούς στο κεφάλι (Wold, 2011).

Αν και δεν υπάρχουν συγκεκριμένα αίτια υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου που ίσως τελικά να αποτελούν και αιτία εκδήλωσης της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί οι οποίοι είναι γενικά αποδεκτοί είναι οι εξής (Τσολάκη, 2008:Μεντονόπουλος & Μπουρας, 2002):

- **Ηλικία:** Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου είναι η προχωρημένη ηλικία, καθώς οι περισσότεροι που πάσχουν από την νόσο είναι ηλικίας άνω των 65 ετών, ενώ η νόσος είναι σπάνια σε άτομα ηλικίας κάτω των 50ετών. Όσο αυξάνεται η ηλικία αυξάνεται και ο κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου. Ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από τη νόσο διπλασιάζεται για κάθε πέντε έτη μετά τα 65, ενώ το 50% σχεδόν των ηλικιωμένων πάνω από την ηλικία των 85 ετών πάσχουν από τη νόσο. Η άνοια είναι ένα από τα πιο συχνά προβλήματα υγείας του ηλικιωμένου πληθυσμού. Είναι γνωστό σε όλους μας ότι ο επιπολασμός της άνοιας αυξάνεται με την ηλικία. Πρόσφατη ανάλυση του επιπολασμού και της επίπτωσης της ΝΑ στην Ευρώπη έδειξε ότι αυξάνεται η επίπτωση με την ηλικία, έτσι ώστε στην ηλικία των 90 ή και περισσότερο ο αριθμός των νέων ασθενών να είναι 63,5 ανά 1000 άτομα τον χρόνο.
- **Οικογενειακό ιστορικό:** Από τις δεκαετίες του '20 και του '30 έχουν περιγραφεί οικογένειες στις οποίες αναφέρονται πολλά μέλη με ΝΑ. Στις πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με ΝΑ έχουν πιο συχνά έναν τουλάχιστον συγγενή με ΝΑ -γονέα, αδελφό, γιο ή θυγατέρα- απ' ό,τι οι ηλικιωμένοι χωρίς άνοια. Οι παρατηρήσεις αυτές αποτέλεσαν τη βάση της

γενικής αποδοχής ότι ηλικιωμένοι με ιστορικό συγγενών που πάσχουν από ΝΑ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τους ηλικιωμένους με ελεύθερο κληρονομικό ιστορικό. Αυτό βέβαια δε σημαίνει ότι εάν κάποιος έχει συγγενή με ΝΑ πρόκειται οπωσδήποτε να πάθει ΝΑ. Η παρατήρηση ότι πολλά μέλη μιας οικογένειας πάσχουν από ΝΑ θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει στη σκέψη ότι τα μέλη αυτής της οικογένειας εκτέθηκαν στους ίδιους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες ή στη σκέψη της γενετικής αιτιοπαθογένειας, η οποία και τροφοδοτεί την έρευνα της ΝΑ τα τελευταία χρόνια με πολλά και θαυμαστά αποτελέσματα. Είναι πολύ ενδιαφέρον ότι μελέτες που γίνονται για να εξετάσουν άτομα υψηλού κίνδυνου επικεντρώνουν την ερευνητική τους σκέψη σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό και θετικό APOE ε4 αλληλόμορφο γονίδιο. Μελέτη στην Ελλάδα -Case control study για την ανεύρεση παραγόντων κίνδυνου αποκάλυψε ότι το οικογενειακό ιστορικό είναι ένας σημαντικός παράγοντας κίνδυνου, παρατήρηση που συμφωνεί με παρόμοιες μελέτες σε άλλες χώρες της Ευρώπης, της Αμερικής ή της Ανατολής, στις οποίες εξετάστηκαν ασθενείς με πρώιμη έναρξη της ΝΑ. Το οικογενειακό ιστορικό είναι επίσης ένας παράγοντας κίνδυνου και στη ΝΑ με όψιμη έναρξη. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί παράγοντα κίνδυνου.

- Γενετική: Πρόσφατες έρευνες στη μοριακή γενετική έδειξαν ότι αρκετά γονίδια είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση της οικογενούς μορφής της νόσου. Μερικές οικογένειες με ΝΑ παρουσιάζουν την εικόνα μιας κληρονομούμενης νόσου. Από μελέτες σε τέτοιες οικογένειες οι ερευνητές βρήκαν περιοχές τεσσάρων χρωμοσωμάτων που σχετίζονται με τη ΝΑ, όπως είναι τα χρωμοσώματα 21, 14, 19 και 1. Αν και τα προβλήματα στα χρωμοσώματα 21 και 14 παρουσιάζονται σε μέλη σχετικά σπάνιων οικογενειών με πρώιμη έναρξη, φαίνεται ότι δεν ενοχοποιούνται για τη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με ΝΑ που παρατηρείται σε ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών (όψιμη έναρξη). Μεταλλάξεις σε οποιοδήποτε γονίδιο από τα τρία υπεύθυνα χρωμοσώματα, 1, 14 και 21, μπορεί να προκαλέσει αυτοσωματική, κυρίαρχη, πρώιμης έναρξης προγεροντική-ΝΑ. Τα τρία γονίδια είναι το γονίδιο της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (Amyloid Precursor protein-APP) στο χρωμόσωμα 21, το γονίδιο της προσενιλίνης 1 στο χρωμόσωμα 14 και το γονίδιο της προσενιλίνης 2 στο χρωμόσωμα 1. Μεταλλάξεις σε οποιοδήποτε σημείο αυτών των γονιδίων προκαλούν διαταραχές του μεταβολισμού της APP, έτσι ώστε να παράγεται

περισσότερο Αβ 42 αμυλοειδές. Τα ένζυμα που προκαλούν τη διάσπαση της APP είναι οι α, β και γ σεκρετάσες. Η σεκρετάση α είναι καλή σεκρετάση, διότι διασπά το β-αμυλοειδές σε κομμάτια διαλυτά που απομακρύνονται από τον εγκέφαλο, ενώ οι σεκρετάσες β και γ απομονώνουν το Αβ-42 αμυλοειδές, που είναι αδιάλυτο και εναποτίθεται στο μεσοκυττάριο χώρο. Το πεπτίδιο αυτό εναποτίθεται στις πλάκες του εγκεφάλου των ασθενών. Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στην κύρια υπόθεση για την παθογένεια της ΝΑ που είναι η «Amyloid cascade hypothesis» -η υπόθεση του αμυλοειδούς η οποία υποστηρίζει την υπερπαραγωγή ή την αδυναμία αποδόμησης του Αβ 42 αμυλοειδούς. Τον Αύγουστο του 1995 περιγράφεται για πρώτη φορά συσχέτιση της πρώιμης μορφής της ΝΑ με ένα νέο γονίδιο (E5-1) στο χρωμόσωμα 1 που έχει την ίδια ακολουθία αμινοξέων με το γονίδιο S182 στο χρωμόσωμα 14.

- Οι παρατηρήσεις αυτές συνηγορούν στο ότι και το γονίδιο E5-1 στο χρωμόσωμα 1 και το γονίδιο S182 στο χρωμόσωμα 14 είναι μέλη μιας οικογένειας γονιδίων (προσενιλίνες) με ανάλογες λειτουργίες. Οι δύο αυτές προσενιλίνες φαίνεται ότι παίζουν τον ρόλο εκείνων των σεκρετασών που απελευθερώνουν το αδιάλυτο β-αμυλοειδές, το οποίο εναποτίθεται στον εγκέφαλο των ασθενών. Πρόσφατα, οι επιστήμονες ανακάλυψαν ότι το γονίδιο της Απολιποπρωτεΐνης Ε (APOE) και μάλιστα το αλληλόμορφο ε4 είναι πολύ πιο συχνό στους ασθενείς με όψιμη έναρξη της νόσου. Η ανακάλυψη αυτή αφορά τις οικογενείς όσο και τις σποραδικές μορφές της νόσου. Πολλά εργαστήρια γενετικής στον κόσμο έχουν επιβεβαιώσει αυτή την αλήθεια και όλη η πρόσφατη έρευνα περιστρέφεται γύρω από το γεγονός αυτό. Το γονίδιο της APOE στο χρωμόσωμα 19 αναγνωρίζεται ως ο κύριος γενετικός παράγοντας κινδύνου για τη γεροντική και τη σποραδική μορφή της ΝΑ. Πρόσφατη ανακοίνωση έδειξε ότι το αλληλόμορφο γονίδιο ε4 της APOE δεν σχετίζεται μόνο με τη ΝΑ αλλά και με την Ήπια Νοητική Διαταραχή (Mild Cognitive Impairment) όπως και με την κατάθλιψη με όψιμη εμφάνιση. Δεν βρέθηκε, ωστόσο, τέτοια συσχέτιση σε ασθενείς με αγγειακή άνοια, με Ήπια Νοητική Διαταραχή αγγειακής προέλευσης ή με κατάθλιψη πρώιμης έναρξης. Με άλλα λόγια, η παρουσία Ήπιας Νοητικής Διαταραχής ή όψιμης έναρξης κατάθλιψης σε ασθενείς με αλληλόμορφο γονίδιο ε4 θέτει την υποψία πρώιμης φάσης της ΝΑ. Πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι η παρουσία τουλάχιστον ενός αλληλόμορφου ε4 αυξάνει τον κίνδυνο για ΝΑ σε πρώτου βαθμού συγγενείς, ανεξάρτητα της κατάστασης υγείας των συγγενών.

- Σύνδρομο Down: Εκτός από τους ανωτέρω αναφερθέντες γενετικούς παράγοντες, πρέπει να σημειωθεί ότι άτομα με σύνδρομο Down διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να πάθουν ΝΑ και μάλιστα πάνω από την ηλικία των 35 ετών.
- Αγγειακό Εγγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ): Υπάρχουν ενδείξεις ότι το Αγγειακό Εγγκεφαλικό Επεισόδιο επιδεινώνει σημαντικά τις νοητικές λειτουργίες στα πρώιμα στάδια της ΝΑ.
- Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση: Από όλους τους δυνητικούς προδιαθετικούς παράγοντες για τη ΝΑ, η Σοβαρή Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση (ΣΚΕΚ) έχει μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλο παράγοντα σε όλο τον κόσμο. Είναι γνωστό ότι η ΣΚΕΚ μπορεί από μόνη της να προκαλέσει νοητικές διαταραχές και μερικές φορές και άνοια. Υπάρχουν, ωστόσο, ενδείξεις ότι άτομα με ένα μεμονωμένο επεισόδιο ΣΚΕΚ με απώλεια συνειδήσεως διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν ΝΑ.
- Ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Alzheimer είτε γιατί προκαλεί βλάβες στα αγγεία του εγκεφάλου, επιτείνοντας έτσι τα συμπτώματα της νόσου Alzheimer που εμφανίζονται πιο νωρίς λόγω των αγγειακών βλαβών που έχουν ήδη προκληθεί στον εγκέφαλο, είτε γιατί υπάρχει κάποια άγνωστη μέχρι στιγμής αιτιολογική σύνθεση της νόσου Alzheimer με ελαττωμένα επίπεδα ινσουλίνης. Υπάρχουν μάλιστα ενδείξεις ότι η νόσος Alzheimer αποτελεί ένα είδος διαβήτη (διαβήτη τύπου 3).

## 5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η σωστή αξιολόγηση των συμπτωμάτων για την κλινική διάγνωση εμποδίζεται συνήθως από την ελλιπή γνώση, την υποτίμηση ή τη μεγαλοποίηση τους. Το σύμπτωμα πρέπει να ερευνάτε με προσοχή διότι μπορεί να έχει πολλές ερμηνείες και αν παραμελείται η αναζήτηση του μηχανισμού του, είναι δυνατό να υποτιμηθεί η σημασία του. Απαιτείται να γίνει σωστή εκτίμηση των ικανοτήτων του ανοϊκού που μπορούν ακόμη να χρησιμοποιηθούν για μια κοινωνική ένταξη ή επανένταξη, έστω και παροδική. Να μην αρκείται ο κλινικός να παρατηρεί τον ασθενή μέσα το γραφείο

του, αλλά να μελετάει την συμπεριφορά του μέσα στον καθημερινό χώρο της ζωής του σε σχέση με την οικογένεια ή το περιβάλλον του, ή εάν νοσηλεύεται, τις σχέσεις του με το νοσηλευτικό προσωπικό και τους άλλους ασθενείς. Οι δυσχέρειες που εμφανίζονται στην κλινική εκτίμηση είναι (Guo et al., 1996).

- Η αποδιοργάνωση των λειτουργιών του κεντρικού νευρικού συστήματος στη ΝΑ γίνεται αρχικά σε ψυχολογικό επίπεδο. Η ΝΑ χαρακτηρίζεται από το γεγονός ότι ο ασθενής διέρχεται από στάδια που έχουν σχέση με την οντογένεση των νοητικών λειτουργιών, όπου κάθε ισορροπία στη συμπεριφορά του ατόμου προέρχεται από ένα προηγούμενο σύστημα που στην περίπτωση της νόσου οργανώνεται διαφορετικά.
- Αποδιοργάνωση σε νευροψυχολογικό επίπεδο. Οι διαταραχές στο επίπεδο αυτό αφορούν ένα μεγάλο φάσμα των λειτουργιών ενός ατόμου με Alzheimer. Αρχικά το βασικότερο κλινικό σημείο της ΝΑ είναι διαταραχή στην μνήμη και τον προσανατολισμό. Αποτελεί πρώτο σύμπτωμα της έναρξης της ΝΑ. Έπειτα ο ασθενής θα εμφανίσει αφύσικες διαταραχές. Οι διαταραχές αυτές αποτελούνται από δυσλειτουργία τον προφορικό και στον γραπτό λόγο. Μετά από λίγο χρονικό διάστημα ή και ταυτόχρονα με τις άλλες διαταραχές, εμφανίζονται και οι απρακτικές διαταραχές. Υπάρχει διαταραχή στην εκούσια επιτέλεση πράξεων σε άτομα στα οποία ο εκτελεστικός μηχανισμός είναι ανέπαφος, δηλαδή δεν υπάρχει παράλυση και το άτομο έχει πλήρη συνείδηση της πράξης που πρέπει να επιτελεσθεί. Μία ακόμα λειτουργία που επηρεάζεται από την ΝΑ είναι και η οπτική λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα εμφανίζονται αγνωστικές διαταραχές που αφορούν κυρίως την αναγνώριση εικόνων, αντικειμένων και την ταξινόμηση των χρωμάτων (Guo et al., 1996).

Αποδιοργάνωση σε νευρολογικό επίπεδο. Σε αυτό το επίπεδο η νευρολογική σημειολογία και η αποδιοργάνωση της λειτουργικότητας περιγράφονται κυρίως σε αντιδιαστολή με τα διάφορα στάδια της ωρίμανσης του ΚΚΝΣ. Χάνεται ο εκούσιος χαρακτήρας της κίνησης και εμφανίζονται αρχέγονα αντανακλαστικά. Το πρόσωπο είναι ανέκφραστο καθώς επίσης διαταράσσεται και η βάδιση. Σε πρώιμα στάδια της ΝΑ υποστηρίζεται διαταραχή στο συνειρμικό επίπεδο της αισθητηριακής πληροφορίας της γεύσης. Η διαταραχή του οπτικού συστήματος στη νόσο Alzheimer είναι γνωστή και μπορεί να παρουσιασθεί συγχρόνως με την έναρξη της νόσου. Οι διαταραχές είναι σε σχέση με ορισμένα σημεία του οπτικού συστήματος. Ένα ακόμα σημείο που δρά αρνητικά η ΝΑ είναι στην αρτηριακή πίεση. Η υπέρταση είναι ο

βασικότερος παράγων κινδύνου των αγγειακών ανοιτών. Έχει βρεθεί ότι οι ανοϊκοί έχουν χαμηλότερη πίεση (Guo et al., 1996).

Ερευνητές κάνοντας μια ειδική στατιστική εκτίμηση βρήκαν ότι ο κίνδυνος να εμφανισθεί άνοια μεταξύ 79 και 85 ετών αυξάνει ανάλογα με τον βαθμό της αύξησης της πίεσης (Guo et al., 1996).

## **6. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ**

Η νόσος Alzheimer ταξινομείται σε 3 στάδια, ανάλογα με τις εκδηλώσεις του ασθενούς και τις λειτουργικές του ικανότητες. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η εξέλιξη της νόσου διαφέρει από άτομο σε άτομο και μπορεί να μην ακολουθεί ακριβώς την παρακάτω πορεία (Lemone & Burke, 2004).

### **ΣΤΑΔΙΟ 1<sup>ο</sup>**

Στο πρώτο στάδιο ο ασθενής τυπικώς εμφανίζεται σωματικός υγιής και σε εγρήγορση. Οι διαταραχές των νοητικών λειτουργιών του μπορεί να περνούν απαρατήρητες, εκτός αν υποβάλλεται περιοδικά σε ενδεδειγμένες αξιολογήσεις. Συνήθως, τα μέλη της οικογένειας είναι εκείνα που διαπιστώνουν τα πρώτα κενά της μνήμης, μερικές μεταβολές την προσωπικότητα ή τα προβλήματα κατά την εκτέλεση απλών αριθμητικών πράξεων. Οι ασθενείς με την νόσο του Alzheimer και οι οικογένειες τους μπορεί συνειδητά ή ασυνείδητα να αντιρροπούν τα γνωστικά προβλήματα αυτά, προσαρμόζοντας το καθημερινό τους πρόγραμμα και συνήθειες. Ο ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν ανησυχία, αψηρημάδα ή έλλειψη συντονισμού των κινήσεων (Lemone & Burke, 2004).

### **ΣΤΑΔΙΟ 2<sup>ο</sup>**

Στο δεύτερο στάδιο οι διαταραχές της μνήμης είναι περισσότερο εμφανείς και ο ασθενής είναι λιγότερο ικανός να δράσει αυθόρμητα. Μπορεί να περιφέρεται άσκοπα και να χάνεται ακόμη και μέσα στο σπίτι του. Αν και η πρόοδος των εκδηλώσεων της νόσου συνεχίζεται και ο προσανατολισμός στο χώρο και τον χρόνο επιδεινώνεται, οι ασθενείς με την νόσο Alzheimer μπορεί ακόμη να εμφανίζουν περιόδους πνευματικής διαύγειας και να συμμετέχουν σε προσανατολισμένες στον χρόνο συζητήσεις. Παρουσιάζουν ολοένα και περισσότερη σύγχυση και χάνουν την αίσθηση του

χρόνου, οδηγούμενοι σε διαταραχές ύπνου, διέγερση και στρες. Είναι ανίκανοι να λάβουν ακόμη και απλές αποφάσεις και να προσαρμοσθούν σε μεταβολές του περιβάλλοντος. Μερικοί εκδηλώνουν σοβαρές συγχυτικές κρίσεις ακόμη και μετά από φαινομενικά ασήμαντα περιστατικά. Η αντίδραση αυτή μπορεί να οφείλεται σε έναν προοδευτικώς μειούμενο ουδό του στρες. Το φαινόμενο «sundowning» είναι μια ακόμη διαταραχή της συμπεριφοράς αυτών των ασθενών, χαρακτηριζόμενη από αυξημένη διεγερσιμότητα, διαταραχή του προσανατολισμού τον χρόνο και τάση για άσκοπη περιπλάνηση κατά τις απογευματινές και βραδινές ώρες. Οι διαταραχές του λόγου είναι πιο συχνές στο στάδιο αυτό και περιλαμβάνουν (Lemone & Burke, 2004):

- Παραφασία (λανθασμένη χρήση των λέξεων)
- Ηχολαλία (επανάληψη λέξεων ή φράσεων)
- Κόμπιασμα κατά την ομιλία. Κατά την οποία ο ασθενής σταματά για να ψάξει τις λέξεις.
- Καθολική αφασία (ενδέχεται να αναπτυχθεί αυτή η διαταραχή, κατά την οποία υπάρχει πλήρης αδυναμία ομιλίας).

Η απογοήτευση και η κατάθλιψη είναι συνήθεις μεταξύ των ασθενών με την νόσο του Alzheimer, καθώς με την πάροδο του χρόνου συνειδητοποιούν την έκταση και τις επιπτώσεις της νόσου. Ο ασθενής με νόσο Alzheimer σταδιακά χάνει την ικανότητα να εκτελεί ακόμη και τις απλές ενέργειες που απαιτούνται για την υγιεινή και τη διατροφή του, καθώς αδυνατεί να οργανώσει τις κινήσεις του σε μία σωστή αλληλουχία. Ως εκ τούτου, η προαγωγή της ασφάλειας του ασθενή με νόσο Alzheimer δεύτερου σταδίου αποτελεί ύψιστη προτεραιότητα. Οι αθητικοκινητικές διαταραχές στο δεύτερο σταδίου περιλαμβάνουν (Lemone & Burke, 2004):

- Απραξία (την αδυναμία πραγματοποίησης σκόπιμων κινήσεων και σωστής χρήσης των αντικειμένων)
- Στερεογνωσία (την ανικανότητα αναγνώρισης των αντικειμένων δια της υφής)
- Αγραφία (την αδυναμία χρήσης του γραπτού λόγου)

Είναι πιθανό να αναπτυχθούν προβλήματα λόγω κακής διατροφής και μειωμένης λήψης υγρών, όπως αναιμία και δυσκοιλιότητα. Διαταραχές του ύπνου είναι επίσης συχνές και σχετίζονται με την απώλεια του προσανατολισμού στο χρόνο, το φαινόμενο «sundowning» και την κατάθλιψη (Lemone & Burke, 2004).

### **ΣΤΑΔΙΟ 3<sup>ο</sup>**



Το τρίτο στάδιο συνεπάγεται αύξηση της εξάρτησης του ασθενούς από άλλους, με δυσχέρεια επικοινωνίας, αδυναμία ελέγχου των σφικτήρων και προοδευτική απώλεια των γνωσιακών λειτουργιών. Συνήθεις επιπλοκές είναι η πνευμονία, η αφυδάτωση, η κακή διατροφή, οι πτώσεις, η κατάθλιψη, οι παραληρηματικές ιδέες και οι παρανοϊκές αντιδράσεις. Η πρόγνωση του ασθενούς με νόσο του Alzheimer είναι πτωχή, με μέσο όρο επιβίωσης 7 ετών από την στιγμή της διάγνωσης. Ο θάνατος συχνά επέρχεται από πνευμονία λόγω εισρόφησης (Lemone & Burke, 2004).

## **7. ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Παρόλο ότι η νόσος του Alzheimer έχει περιγραφεί περίπου ένα αιώνα νωρίτερα η έγκαιρη διάγνωση της παραμένει ακόμη δυσχερής. Η μεγάλη πρόοδος που έγινε τα τελευταία 20 χρόνια στην έρευνα της νόσου δεν οδήγησε μέχρι τώρα τον καθορισμό βιολογικών δεικτών που να επιτρέπουν την πρόωπη διάγνωση ή να διευκολύνουν τη διαφορική διάγνωση. Εάν λάβουμε υπόψη ότι το ποσοστό διαγνωστικού λάθους στην άνοια μέχρι και πριν από λίγα ακόμη χρόνια ήταν πάνω από 30%, γίνεται εμφανής η δυσκολία του διαγνωστικού προβλήματος. Η σωστή αξιολόγηση των συμπτωμάτων για την κλινική διάγνωση εμποδίζεται συνήθως από την ελλιπή γνώση, την υποτίμηση ή την μεγαλοποίηση τους. Το σύμπτωμα πρέπει να ερευνάζεται με προσοχή διότι μπορεί να έχει πολλές ερμηνείες και αν παραμελείται η αναζήτηση του μηχανισμού του, είναι δυνατόν να υποτιμηθεί η σημασία του. Ο τρόπος με τον οποίο αντιδρά ο ηλικιωμένος απέναντι στη νόσο, προκαλεί συχνά μια πρόσθετη συμπτωματολογία η οποία πρέπει να ελέγχεται ώστε να μην καθυστερούν ή παίρνουν λανθασμένο δρόμο ορισμένες κλινικές ανατομικές ή βιολογικές ή θεραπευτικές έρευνες. Η μόνη μέθοδος οριστικής διάγνωσης είναι η μετά θάνατο νεκροτομική εξέταση του εγκεφαλικού ιστού. Η διαγνωστική προσέγγιση ξεκινά από το ερωτηματολόγιο προς τον ασθενή και το περιβάλλον του. Θα πρέπει επίσης να επιβεβαιώνονται τα λεγόμενα του ασθενή από τους συγγενείς. Ο γιατρός όμως θα πρέπει να προσέξει κάθε αλλαγή στη συμπεριφορά του ασθενή, την προσωπικότητά του και τις δραστηριότητες της καθημερινής του ζωής. Θα πρέπει να δοθεί επίσης η δέουσα προσοχή στο οικογενειακό ιστορικό, ιδίως εάν σχετίζεται με άνοιες, καθώς και σε θεραπείες που έλαβε ο ασθενής αυτός στο παρελθόν, ιδίως ψυχοτρόπα φάρμακα (Μεντενόπουλος, 2002).

Από τις εξετάσεις συνιστάται (Μεντενόπουλος, 2002):

- Η αιματολογική και βιοχημική εξέταση του αίματος, ο προσδιορισμός θυροειδικών ορμονών.
- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), το οποίο μπορεί να αποκαλύψει μια εικόνα βραδέων κυμάτων στα τελευταία στάδια της νόσου.
- Μαγνητική ή αξονική τομογραφία του εγκεφάλου, η οποία δείχνει συρρίκνωση του ιππόκαμπου, καθώς και αλλαγές σε άλλες δομές του εγκεφάλου.
- Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η οποία επιτρέπει την οπτική απεικόνιση της δραστηριότητας και των αλληλεπιδράσεων των διαφόρων τμημάτων του εγκεφάλου μεταξύ τους, καθώς αυτά χρησιμοποιούνται κατά την διάρκεια των νοητικών διεργασιών, συμμετέχοντας στην επεξεργασία των πληροφοριών.
- Ψυχομετρική εκτίμηση, η οποία χρησιμοποιεί το ερωτηματολόγιο Folstein Mini Mental Status Examination, η οποιοδήποτε άλλο παρόμοιο εργαλείο, για να εκτιμήσει τον βαθμό απώλειας της μνήμης και των άλλων γνωσιακών δεξιοτήτων με την πάροδο του χρόνου.

Περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις μπορεί να πραγματοποιηθούν ανάλογα με τις εκδηλώσεις του ασθενούς. Προκειμένου να αποκλεισθούν οι αναστρέψιμες ανοϊκές διαταραχές, όπως είναι ο έλεγχος της θυροειδικής λειτουργίας και οι μετρήσεις των επιπέδων των ηλεκτρολυτών και των βιταμινών (Μεντενόπουλος, 2002)

## **7.1 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

### **7.1.1 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΝΟΗΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ**

Η διάγνωση της ΝΑ προκαλεί μερικές φορές πρόκληση. Δεν υπάρχουν ειδικές διαγνωστικές δοκιμασίες, επαρκείς δοκιμασίες ανίχνευσης ούτε βιολογικοί δείκτες για τη ΝΑ. Η υποκειμενική ενόχληση της μνημονικής εξασθένησης δεν αναδεικνύεται ως χρήσιμο ανιχνευτικό εργαλείο μιας και αυτή είναι κοινή σε ηλικιωμένα άτομα. Προοπτικές μελέτες ατόμων ηλικίας 65 ετών, που παραπονιούνται για απώλεια μνήμης δείχνουν ότι η άνοια ουσιαστικά προσβάλλει λιγότερους από το 9% του συνόλου κατά την διάρκεια μιας 5μελούς παρακολούθησης. Παρόλα αυτά η άνοια

προσβάλλει κατά τη διάρκεια 5μελούς παρακολούθησης το 50% των ασθενών ηλικίας 85 ετών που δεν παραπονιούνται για απώλεια μνήμης και παρακολουθούνται στο πλαίσιο προοπτικών μελετών (Netter, 2010).

Συνεπώς οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να είναι σε εγρήγορση, ιδιαίτερα σε ασθενείς 85 ετών ή άνω, όταν θα εκτιμούν την νοητική λειτουργία. Οι ασθενείς είναι πιθανό να παρουσιάσουν ενδεικτικά σημεία που θα εγείρουν υποψίες για προβλήματα μνήμης, συμπεριλαμβανομένων του «ασφαλούς» ιστορικού, της μη συμμόρφωσης τη φαρμακευτική αγωγή ή της στροφής του βλέμματος τους προς τους συγγενείς αναζητώντας απαντήσεις στις ερωτήσεις που τους υποβάλλονται. Στα πρώτα στάδια είναι δυνατό να μην αναφέρεται απώλεια της λειτουργικότητας. Ωστόσο μια σοβαρή απώλεια μνήμης είναι δυνατόν να υπάρχει χωρίς άλλα σημαντικά γνωσιακά ελλείμματα. Αυτή η κλινική εκδήλωση ονομάζεται *ήπια νοητική διαταραχή* για να διαχωριστεί από την άνοια αλλά και να καθορίσει ότι οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας. Η πλειονότητα των ασθενών με ήπια νοητική διαταραχή, πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της άνοιας κατά τη διάρκεια 5ετούς παρακολούθησης. Τέτοιοι ασθενείς χρήζουν πλήρους νευρολογικού ελέγχου. Αν ο έλεγχος δεν αποδώσει αυτά τα άτομα χρειάζονται τουλάχιστον 1 χρόνο παρακολούθησης για να εξακριβωθεί εάν η κατάσταση τους εξελίσσεται (Netter, 2010).

Η εξέταση στα πρώτα στάδια είναι δυνατό να μην αποκαλύψει άλλα νευρολογικά ελλείμματα εκτός από τη νοητική έκπτωση. Στα επόμενα στάδια σε ασθενείς με συνυπάρχουσα νευροπαθολογία, όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, είναι πιθανό να υπάρχουν στην κλινική εξέταση κινητικά ελλείμματα ή άλλα εστιακά ευρήματα από το ΚΝΣ. Η εξέταση της νοητικής κατάστασης πρέπει να αξιολογεί πλήρως όλους τους μείζονες νοητικούς τομείς περιλαμβάνοντας την προσοχή, τον προσανατολισμό, το λόγο, τη μνημονική εγγραφή, την κατασκευαστική ικανότητα, την ικανότητα υπολογισμών και την εκτελεστική λειτουργία (Netter, 2010).

Μειωμένη ικανότητα κωδικοποίησης πληροφοριών, πτωχή ταυτοποίηση ονομάτων, κατασκευαστική αδυναμία και αποπροσανατολισμός χαρακτηρίζουν την απώλεια μνήμης στη ΝΑ. Η ανικανότητα κωδικοποίησης πληροφοριών αναγνωρίζεται όταν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να ανακαλέσουν πληροφορίες ακόμα και μετά από εξάσκηση ή αφού τους δοθούν υποδείξεις ή βοηθητικά στοιχεία. Ο εξεταστής μπορεί να το ελέγξει παρουσιάζοντας στον ασθενή μια λίστα 4 άσχετων μεταξύ τους λέξεων προς απομνημόνευση. Στο τέλος ζητείται από αυτούς να

επαναλάβουν τις λέξεις μετά από πάροδο 7 έως 10 λεπτών. Εάν ο ασθενής δεν κατορθώσει να ανακαλέσει όλες τις λέξεις αυθόρμητα, θα πρέπει να δοθούν βοηθητικά στοιχεία που θα διευκολύνουν την ανάκληση των λέξεων (Netter, 2010).

Ζητώντας από τον ασθενή να παραθέσει όσα περισσότερα ονόματα μπορεί, που θα ανήκουν σε μια κατηγορία, μέσα σε ένα λεπτό εξετάζουμε την ευχέρεια λόγου του. Η σχεδίαση ρολογιού είναι χρήσιμη όταν ελέγχεται η κατασκευαστική και εκτελεστική λειτουργία. Ζητείται από τους ασθενείς να ζωγραφίσουν ένα ρολόι που θα δείχνει 3:25 σε μια λευκή σελίδα χαρτιού. Η επίδοσή τους παρακολουθείται από την αρχή μέχρι το τέλος, συμπεριλαμβανομένου του σχήματος και του μεγέθους του κύκλου, της τοποθέτησης των αριθμών, της τοποθέτησης των δεικτών κοκ. Όταν οι ασθενείς τελειώσουν, ζητείται από αυτούς να αντιγράψουν ένα ρολόι που ο εξεταστής ζωγραφίζει μπροστά τους. Τα νούμερα 12, 6, 3 και 9 τοποθετούνται πρώτα και μετά οι δείκτες ζωγραφίζονται με ακρίβεια. Εάν υπάρχει κατασκευαστικό πρόβλημα, οι ασθενείς θα συναντήσουν δυσκολία στην αντιγραφή και προφανώς και στην προηγούμενη δοκιμασία. Ο έλεγχος 7 λεπτών είναι ένα άλλο σχετικά σύντομο και χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση ασθενών με πιθανή ΝΑ. Περιλαμβάνει σχετικά σύντομες δοκιμασίες για τον προσανατολισμό, την μνημονική λειτουργία, την ευχέρεια λόγου και την σχεδίαση ρολογιού. Αυτά τα εργαλεία μπορούν να προσφέρουν ένα πιο ευαίσθητο μέσο για την ανίχνευση άνοιας τύπου Alzheimer (Netter, 2010).

## **7.2 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Η έκπτωση της μνήμης συμβαίνει εξίσου στην άνοια και στο παραλήρημα. Η κλινική εικόνα μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση άνοιας και παραληρήματος. Τυπικά, τα συμπτώματα στο παραλήρημα μεταβάλλονται και τα συμπτώματα στην άνοια είναι σχετικά σταθερά. Το παραλήρημα μπορεί να επιπροστεθεί σε μία άνοια, στην περίπτωση εκείνη που και οι δύο διαταραχές μπορούν να διαγνωσθούν. Στις περιπτώσεις εκείνες που είναι αβέβαιο εάν τα γνωστικά ελλείμματα οφείλονται σε παραλήρημα ή σε άνοια, είναι χρήσιμο να τεθεί η προσωρινή διάγνωση του παραληρήματος και να παρατηρηθεί προσεκτικά ο ασθενής, ενώ θα συνεχίζονται οι προσπάθειες ταυτοποίησης της φύσης της διαταραχής. Εάν ο κλινικός έχει καθορίσει ότι η άνοια οφείλεται σε πολλαπλή αιτιολογία, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν πολλαπλές διαγνώσεις που θα βασίζονται στις επιμέρους άνοιες (Τσολάκη, 2008).

Στην αγγειακή άνοια είναι παρόντα εστιακά νευρολογικά σημεία και εργαστηριακά ευρήματα της αγγειακής νόσου που εκτιμάται ότι σχετίζονται με την άνοια. Η κλινική εικόνα της αγγειακής άνοιας ποικίλλει και τυπικά εξελίσσεται σταδιακά. Η παρουσία άνοιας, οφειλόμενης σε άλλες γενικές παθολογικές καταστάσεις, προϋποθέτει στοιχεία από ιστορικό, τη φυσική εξέταση και κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις που να αποδεικνύουν ότι μια γενική παθολογική κατάσταση συνδέεται αιτιολογικά με την άνοια (Τσολάκη, 2008).

Στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες υπάρχουν ελλιπή στοιχεία για να καταδείξουν ένα η άνοια οφείλεται σε μια γενική παθολογική κατάσταση ή στη χρήση μιας ουσίας, θα πρέπει να τίθεται η διάγνωση άνοιας μη προσδιοριζόμενης αλλιώς. Η διανοητική καθυστέρηση δεν συσχετίζεται κατ' ανάγκη με την έκπτωση της μνήμης. Η σχιζοφρένεια μπορεί, επίσης να συσχετισθεί με πολλαπλά νοητικά ελλείμματα, αλλά αντίθετα με την άνοια, έχει γενικά έναρξη σε νεότερη ηλικία και στερείται μιας ειδικής αιτιολογικής κατάστασης ή χρήσης μίας ουσίας (Τσολάκη, 2008).

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή μπορεί να σχετίζεται με διαταραγμένη μνήμη, δυσκολία συγκέντρωσης και μια συνολική ελάττωση των πνευματικών ικανοτήτων. Ειδικότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς, είναι συχνά δύσκολο να καθορίσει κανείς αν τα συμπτώματα από τη σφαίρα των νοητικών λειτουργιών μπορούν να αποδοθούν την άνοια ή στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Η άνοια θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από την υπόκριση και την ακατανόητη προσποιητή διαταραχή (Τσολάκη, 2008).

## **8. ΠΡΟΛΗΨΗ**

Εφ' όσον η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη δεν υπάρχουν ειδικές συμβουλές για την πρόληψη της. Χρήσιμες είναι οι συμβουλές για τους συγγενείς ώστε να αντιμετωπίζουν όσο το δυνατόν καλύτερα τα προβλήματα συμπεριφοράς του πάσχοντος. Δεδομένων των διαταραχών της πρόσφατης μνήμης, θα πρέπει τα αντικείμενα στο σπίτι του πάσχοντος να μην αλλάζουν θέση και να μην του αναθέτονται εργασίες που απαιτούν ιδιαίτερες μνημονικές ικανότητες. Οι καθημερινές ασχολίες είναι καλό να προγραμματίζονται σε μια συγκεκριμένη ώρα κάθε μέρα. Αυτό ισχύει και για το βραδινό ύπνο ώστε να αποφευχθεί το ενδεχόμενο

της αϋπνίας. Σε πιο προχωρημένο στάδιο οι διαταραχές της συμπεριφοράς είναι έκδηλες και ο ασθενής μπορεί να επιμένει σε ορισμένες ιδέες ή σκέψεις οι οποίες δεν είναι αναγκαστικά ορθές. Η περίπτωση αυτή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με κατανόηση και υπομονή. Βέβαια σε περιπτώσεις ψυχοκινητικής διέγερσης θα πρέπει να απευθύνονται στον ιατρό του. Σε προχωρημένο στάδιο οι διαταραχές μνήμης είναι πλέον σοβαρές και ο ασθενής μπορεί να μην αναγνωρίζει ακόμη και τα παιδιά του. Παρόλα αυτά η αντιμετώπιση με αγάπη και κατανόηση είναι σημαντική για τον ασθενή. Σε τελικό στάδιο δεν υπάρχει πλέον δυνατότητα αυτοεξυπηρέτησης και ο ασθενής έχει ανάγκη μόνιμης φροντίδας είτε κατ' οίκων είτε σε ειδικό ίδρυμα (Μεντενόπουλος, 1997).

## **9. ΠΡΟΓΝΩΣΗ**

Νωρίς κατά τη διάρκεια της νόσου, οι ασθενείς μπορούν συνήθως να παραμείνουν στο σπίτι και να συνεχίσουν τις κοινωνικές, ψυχαγωγικές και ορισμένες επαγγελματικές τους δραστηριότητες. Η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να δώσει το χρόνο στους ασθενείς να προγραμματίσουν την τακτική αποχώρηση από την εργασία, να τακτοποιήσουν τη διαχείριση των οικονομικών τους και να συζητήσουν με παθολόγους και τα μέλη της οικογένειάς τους για την αντιμετώπιση των μελλοντικών ιατρικών τους προβλημάτων. Οι ασθενείς σε προχωρημένα στάδια της νόσου μπορεί να χρειαστούν νοσηλευτική φροντίδα και χρήση ψυχοδραστικών φαρμάκων. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να προστατευθούν και να αποτραπούν από τον τραυματισμό των ίδιων και των οικογενειών τους με τις απερίσκεπτες ενέργειες ή αποφάσεις τους. Ο θάνατος από ασитία ή λοίμωξη εμφανίζεται γενικά σε 5 -10 χρόνια μετά από τα πρώτα συμπτώματα (Greenberg, 2004).

Τα βασικότερα «σημάδια» για την αρχή της νόσου που μας βοηθάνε στη πρόγνωση της συγκεντρωτικά μπορούμε να πούμε πως είναι τα εξής (Μαδιάνος, 2000):

- Προβλήματα της πρόσφατης μνήμης (όχι απώλεια).
- δυσκολία σε συνηθισμένες ασχολίες στην ολοκλήρωσή τους.

- Προβλήματα λόγου και προφορικής έκφρασης, της κατάλληλης λέξης κάποιες φορές.
- Αποπροσανατολισμός ως προς τον τόπο και τον χρόνο.
- Μειωμένη κρίση (ακατάλληλο ντύσιμο, άκριτες αγορές)
- Προβλήματα στην αφαιρετική σκέψη (αδυναμία κατανόησης αφηρημένων εννοιών).
- Μεταβολές της διάθεσης ή της συμπεριφοράς (μεταπτώσεις διάθεσης).
- Αλλαγή της προσωπικότητας (από φυσιολογική σε καχύποπη).
- Απώλεια πρωτοβουλιών-παθητικότητα
- Τοποθέτηση αντικειμένων σε λάθος θέση

## 10. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η φαρμακευτική θεραπεία της ΝΑ είναι συμπτωματική. Μια πιο ειδική αγωγή δεν είναι μέχρι σήμερα διαθέσιμη. Αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης –δονεζεπίλη, ριβαστιγμίνη και γαλανταμίνη- εμποδίζουν την έκπτωση σε δοκιμασίες καλύτερα σε σχέση με το placebo όταν χρησιμοποιούνται για 6 με 12 μήνες αλλά δεν επιβραδύνουν την εκφυλιστική διαδικασία. Συνεπώς, αν διακοπεί η αγωγή οι ασθενείς είναι δυνατό να περιπέσουν απότομα στο στάδιο της νόσου, στο οποίο θα βρίσκονταν χωρίς την αγωγή. Επιπρόσθετα αυτές οι θεραπείες είναι κυρίως αποτελεσματικές σε υψηλές δόσεις (Netter, 2010).

Η ριβαστιγμίνη είναι πιο αποτελεσματική σε δόση 4,5 ή 6 mg δύο φορές ημερησίως. Η δονεζεπίλη είναι αποτελεσματική σε δόση 5mg ημερησίως, αλλά μεγαλύτερο όφελος παρουσιάζει στα 10mg. Εάν οι ασθενείς δεν μπορούν να δεχτούν ένα από αυτά τα φάρμακα σε χαμηλή δόση, θα ήταν φρόνιμο να δοκιμαστεί κάποιο άλλο. Είναι ασύνηθες για κάποιον ασθενή να μην μπορεί να ανεχτεί κανένα από αυτά τα φάρμακα. Συνήθεις παρενέργειες είναι οι χολινεργικές επιδράσεις, όπως ο έμετος και μαλακές κενώσεις (Netter, 2010).

Στα μακροπρόθεσμα οφέλη αυτών των φαρμάκων συγκαταλέγεται η καθυστέρηση στην ανάγκη εισαγωγής σε μονάδα φροντίδας ηλικιωμένων. Παραδείγματος χάρη, η

χρήση της donepezίλης για 9 με 12 μήνες πιθανόν να καθυστερήσει την εισαγωγή σε μονάδα φροντίδας για 20 μήνες. Παρά ταύτα η λειτουργική έκπτωση συνεχίζεται και θα πρέπει να εξηγηθεί στους ασθενείς και στις οικογένειές τους ποιες ρεαλιστικές απαιτήσεις πρέπει να έχουν από αυτά τα φάρμακα. Αυτή η θεραπεία σχετίζεται με μείωση των συμπεριφορικών προβλημάτων και μπορεί να μειώσει την ανάγκη για λήψη ηρεμιστικών. Όταν ο ασθενής λαμβάνει πια τη μέγιστη δόση, η επανεξέταση ανά έτος στα πλαίσια του μακροχρόνιου ελέγχου θα είναι ωφέλιμη (Netter, 2010).

Η επανάληψη της προτυποποιημένων εξετάσεων νοητικής κατάστασης είναι χρήσιμη. Παραδείγματος χάρη, ο μέσος όρος μείωσης της επίδοσης στο MMSE είναι περίπου 3 βαθμοί ανά έτος. Όταν ένας ασθενής παρουσιάσει μείωση μικρότερη από 3 βαθμούς, σημαίνει ότι η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να ωφελεί. Αυτή η μέθοδος προσεγγίζει τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμασιών για την εκτίμηση της φαρμακευτικής αποτελεσματικότητας στη ΝΑ. Αυτές οι δοκιμασίες, σε συνδυασμό με τις υποκειμενικές εντυπώσεις των φροντιστών των ασθενών με ΝΑ, βοηθούν στο να καθοριστεί εάν πρέπει να συνεχιστεί ή να αλλάξει η αγωγή (Netter, 2010).

Η μεμαντίνη ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της Ν-μέθυλο-D-ασπαρτάσης, έχει εγκριθεί για χρήση σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΝΑ. Αυτό το φάρμακο μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου, δεδομένου του τρόπου δράσης του, και είναι αρκετά υποσχόμενο σε συνδυασμό με αναστολείς της χολινεστεράσης (Netter, 2010).

Η αντιμετώπιση της ασθένειας βασίζεται σε σκευάσματα που επιβραδύνουν την εκφυλιστική πορεία του εγκεφάλου και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στα πρώιμα στάδια. Δεν υπάρχουν φάρμακα που να προλαμβάνουν ή να ανακόπτουν τελείως την εξέλιξη της νόσου. Στόχος λοιπόν των ειδικών φαρμάκων για την νόσο Alzheimer είναι να ενισχύσουν την δραστηριότητα της ακετυλοχολίνης –μίας ουσίας που ανήκει στους νευροδιαβιβαστές του εγκεφάλου, δηλαδή στην πλειάδα των ουσιών με τις οποίες επικοινωνούν τα κύτταρα του εγκεφάλου μεταξύ τους, επιτελώντας την λειτουργία της μνήμης (Netter, 2010).

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται μη φαρμακευτικές μέθοδοι, κυρίως σε ασθενείς που βρίσκονται στο αρχικό ή μέσο στάδιο της νόσου και εφαρμόζονται σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή. Κύριος στόχος των μη φαρμακευτικών θεραπειών είναι η κινητοποίηση του ασθενούς, η ενίσχυση της καθημερινής λειτουργικότητάς του και η βελτίωση της ποιότητας ζωής τόσο του ίδιου όσο και των περιθαλπόντων. Της θεραπείες αυτές περιλαμβάνονται: (α) η ψυχοθεραπεία (β) η γνωστική παρέμβαση (γ) η τροποποίηση της συμπεριφοράς (δ) η πρόκληση



ευχάριστων αναμνήσεων (ε) η λογοθεραπεία (στ) η εργοθεραπεία (ζ) η μουσικοθεραπεία και (η) η σωματική άσκηση (Τσολάκη, 2008).

Οι αναστολές της χολινεστεράσης σήμερα αποτελούν τη μοναδική εγκεκριμένη συμπτωματική θεραπεία της ΝΑ. Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας αλλά και η Διεθνής Ψυχογηριατρική Εταιρεία (International Psychogeriatric Association) συμφωνούν ότι οι αναστολές της χολινεστεράσης ωφελούν της ασθενείς με ΝΑ. Η τακρίνη, αν και έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα της νοητικές λειτουργίες και της 24 εβδομάδες και για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 24 εβδομάδων από το δεύτερο αναστολέα που κυκλοφόρησε στον κόσμο, την ντονεπεξίλη, δεν χρησιμοποιείται ευρέως, εξαιτίας της ηπατοτοξικότητας, της πιθανής αλληλοεπίδρασης με άλλα φάρμακα, της διακοπής του φαρμάκου σε μεγάλο ποσοστό ασθενών κατά την εξέλιξη της θεραπείας και της ημερήσιας χορήγησης σε τέσσερις δόσεις. Από της μελέτες που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα φαίνεται ότι η ριβαστιγμίνη βελτιώνει της νοητικές λειτουργίες, της διαταραχές συμπεριφοράς καθώς της και της δραστηριότητας στην καθημερινή ζωή ασθενών με ΝΑ. Χορηγείται μόνο δυο φορές την ημέρα και οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες –η ναυτία και ο εμετός- είναι παροδικές, ήπιας ή μέσης βαρύτητας και συνήθως εμφανίζονται με την αύξηση της δόσης. Ελαχιστοποιούνται όταν το φάρμακο χορηγείται με το φαγητό και η αύξηση της δόσης γίνεται κάθε μήνα. Δεν υπάρχουν αλληλοεπιδράσεις τουλάχιστον με 22 κατηγορίες φαρμάκων (Τσολάκη, 2008).

Επίσης το άτομο με την νόσο αυτή χάνει την ικανότητα να αναγνωρίζει πότε πρέπει να πάει στην τουαλέτα ή όχι. Πρέπει λοιπόν, να δημιουργήσουμε ένα πρόγραμμα για το πότε θα πηγαίνει στην τουαλέτα, ή να αφήνουμε την πόρτα της τουαλέτας ανοιχτή, ή εν τέλει τοποθετούμε ένα δοχείο για τα ούρα δίπλα στο κρεβάτι. Όσον αφορά το μαγείρεμα , το άτομο χάνει την ικανότητα να μαγειρεύει και μπορεί να οδηγηθεί σε αυτοτραυματισμό. Για αυτό το λόγο το μαγείρεμα μπορεί να γίνεται απόλαυση σαν μία κοινή δραστηριότητα με ένα αγαπημένο πρόσωπο. Επίσης μπορεί να παρέχουμε γεύματα που να εξασφαλίζουν επαρκή ποσότητα θρεπτικών συστατικών (Ράγια, 2001).

Το φαγητό αποτελεί απόλαυση του κάθε ανθρώπου. Τα άτομα με την νόσο αυτή ξεχνούν να φάνε ή αν το άτομο βρίσκεται σε τελικό στάδιο πρέπει να ταϊστεί και να φροντιστεί ιδιαίτερα. Έτσι το φαγητό για αυτούς δεν είναι μία ευχάριστη εμπειρία. Δίνουμε στο άτομο λίγο χρόνο, καθώς του δημιουργούμε μία ήρεμη ατμόσφαιρα με

την μουσική για να χαλαρώσει. Τα γεύματα δίνουν μία καλή ευκαιρία στον ασθενή να βοηθήσει για να αισθανθεί ότι είναι ενεργός και ότι μπορεί να αισθάνεται χρήσιμος. Έτσι το καθημερινό πρόγραμμα της διατροφής, τα σκεύη και η διαρρύθμιση του φαγητού και το είδος του φαγητού που σερβίρεται πρέπει να γίνονται με τέτοιο τρόπο ώστε να προσελκυστεί από όλη την γοητεία του θεάματος για να βοηθήσει αλλά και να φάει με το αγαπημένο του πρόσωπο. Επιπλέον η συμβολή του γιατρού όταν ο ασθενής έχει απώλεια όρεξης αλλά και η καθημερινή κατανάλωση ποσότητας υγρών μας δίνουν την δυνατότητα να συμπληρωθεί σωστά το «παζλ» της νοσηλευτικής αντιμετώπισης της νόσου αυτής (Ράγια, 2001).

Η οδήγηση, το αλκοόλ και τα τσιγάρα για τα άτομα που πάσχουν από τη ΝΑ πρέπει να καταναλώνονται με μέτρο ή πριν κάνουν κάτι από αυτά καλύτερα είναι να το συζητήσουν με ένα αγαπημένο τους πρόσωπο (Netter, 2010).

Οι δυσκολίες στον ύπνο και η επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά είναι συχνά φαινόμενα που ταλαιπωρούν τον ασθενή με αυτή την νόσο. Για αυτό το λόγο προτείνουμε στον ασθενή να κάνει βόλτες και να αποθαρρύνουμε με κάθε τρόπο τον ασθενή να κοιμάται στην διάρκεια της ημέρας. Για την επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά προσπαθούμε να την λύσουμε μιλώντας του αργά και καθαρά κοιτάζοντας τον ή αγκαλιάζοντας το άτομο και διαβεβαιώστε το με ζεστασιά αν αυτό που λέει είναι αλήθεια και αν θα γίνει (Netter, 2010).

Επίσης η προσκόλληση και το χάσιμο πραγμάτων είναι κάτι που τα άτομα με απώλεια μνήμης τα πραγματοποιούν. Το άτομο συχνά ξεχνάει που βρίσκονται τα διάφορα αντικείμενα που έχει βάλει ή προσκολλάται επίμονα σε ένα πράγμα και θέλει να το κατακτήσει με κάθε τρόπο. Για αυτό το λόγο πρότείνε του μία αγαπημένη κρυψώνα για να βρίσκει πιο εύκολα τα αντικείμενα που θέλει και συζητήσε το θέμα αυτό ευγενικά και χωρίς φωνές (Netter, 2010).

Το παραλήρημα και οι παραισθήσεις, οι σεξουαλικές σχέσεις και η ανάρμοστη σεξουαλική συμπεριφορά δεν είναι ασυνήθιστα για ένα άτομο που πάσχει από αυτή την νόσο. Το άτομο μπορεί να έχει τη λανθασμένη αντίληψη ότι απειλείται από τον συγγενή ή από αυτούς που το φροντίζουν. Έτσι το άτομο θεωρεί το παραλήρημα πραγματικό και του προκαλεί φόβο που μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες συμπεριφορές αυτοπροστασίας. Αν πάλι το άτομο έχει παραισθήσεις, τότε αυτός /η μπορεί να βλέπει ή να ακούει πράγματα που δεν υπάρχουν π.χ. να βλέπει κάποιον να στέκεται δίπλα στο κρεβάτι ή να ακούει ομιλίες ατόμων μέσα στο δωμάτιο. Η λύση

είναι να αποσπάσουμε την προσοχή του ατόμου και να την κατευθύνουμε κάπου αλλού. Στις σεξουαλικές σχέσεις δεν αλλάζει η συμπεριφορά το άτομο. Τα απαλά χάρδια και οι αγκαλιές μπορούν να προσφέρουν αμοιβαία ικανοποίηση ή κάποια άτομα να ζητήσουν βοήθεια από γιατρό για να συζητήσουν το θέμα και να πάρουν μία διαφορετική γνώμη. Τέλος η ανάρμοστη σεξουαλική συμπεριφορά επηρεάζει σπανίως τα άτομα με τέτοια νόσο. Αλλά αν εμφανιστεί η εκδήλωση μπορεί να είναι, το γδύσιμο στους δημόσιους χώρους, το χάιδεμα των γεννητικών οργάνων, ή το χάιδεμα τρίτου προσώπου με ανάρμοστο τρόπο. Μην ξεχνάμε ότι δεν ευθύνεται το ίδιο το άτομο αλλά η νόσος (Kittle, 2010).

Τέλος η περιπλάνηση, η βία και η επιθετικότητα καθώς η κατάθλιψη και το άγχος συμπληρώνουν το «παζλ» της νόσου Alzheimer. Η ασφάλεια αποτελεί πρώτη προτεραιότητα για το άτομο αυτό. Η διαμόρφωση του χώρου, η εξασφάλιση επαρκή φωτισμού μέσα στο σπίτι δίνουν λύση στο αίσθημα της περιπλάνησης. Επιπλέον η αίσθησης απώλειας του κοινωνικού ελέγχου και της κρίσης, αντιμετωπίζεται με την υποστήριξη και την συζήτηση που θα εκφράσει ο ασθενής σε ένα πρόσωπο εμπιστοσύνης. Τέλος το άτομο με τη νόσο Alzheimer, παθαίνει κατάθλιψη, μιλά, ενεργεί και σκέφτεται αργά. Για αυτό λοιπόν το λόγο χρειάζεται να του δώσουμε περισσότερη αγάπη και υποστήριξη, χωρίς φωνές και άσκοπες συζητήσεις (Kittle, 2010).

Απλά χρειάζεται να παραδεχτούμε τη νόσο και να ζήσουμε με αυτή αντιμετωπίζοντας τη καθημερινά. Έτσι αυτά που διακατέχουν τον ασθενή με αυτή την νόσο και πρέπει να αντιμετωπισθούν είναι: η παράλογη σκέψη, το συναίσθημα, και η συμπεριφορά που πρέπει να αντιμετωπισθούν με κάθε τρόπο διαφορετικά το καθένα. Δυστυχώς έως σήμερα δεν υπάρχει κάποιος μόνιμος τρόπος αντιμετώπισης της νόσου Alzheimer. Στην ουσία δεν υπάρχει κάποιος σίγουρος τρόπος αντιμετώπισης της νόσου ακόμα και μέσα από τη συντηρητική αγωγή. Αν και γίνονται έρευνες, δεν υπάρχει κανείς που να υποστηρίζει πως μέσω μιας χειρουργικής παρέμβασης θα βρισκόταν και η λύση του προβλήματος. Για το Alzheimer και τους παθόντες τα πάντα είναι «φρευστά» κανείς δεν μπορεί να εγγυηθεί πως αν ακολουθήσουν σωστά τη φαρμακευτική αγωγή θα υποφέρουν λιγότερο ή θα απομακρύνουν την ιδέα του θανάτου. Ένα είναι το μόνο που είναι σίγουρο και αυτό είναι πως το Alzheimer δεν θεραπεύεται (Kittle, 2010).

## **Β΄ ΜΕΡΟΣ**

### **1. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ**

Οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις μπορούν να επηρεάσουν πολλές πλευρές της ζωής και της λειτουργικότητας του αρρώστου. Ο θεμέλιος λίθος της αποτελεσματικής φροντίδας είναι η εκτίμηση, η οποία εστιάζεται στις ανάγκες και τα προβλήματα των αρρώστων, στις ανάγκες διαπαιδαγώγησης και ανακούφισης της οικογένειας, ειδικά των ατόμων που φροντίζουν τον άρρωστο, καθώς και στην πρόβλεψη ασφαλούς περιβάλλοντος. Ως προς την εκτίμηση του αρρώστου η αξιολόγηση εστιάζεται κύριος εάν υπάρχουν νοητικές αλλαγές, αλλαγή της προσωπικότητας, προβληματική συμπεριφορά, προβλήματα σχετικά με την καθημερινή λειτουργικότητα καθώς και ψυχιατρικά προβλήματα. Το σχέδιο της νοσηλευτικής φροντίδας του αρρώστου στρέφεται κυρίως προς τις εξής κατευθύνσεις (Μεντενόπουλος, 2008):

- Την εξασφάλιση ήρεμου και άνετου περιβάλλοντος.
- Την κοινωνική του δραστηριότητα.
- Την κατάλληλη διατροφή.
- Τη φυσική του άσκηση.
- Τη χορήγηση φαρμάκων για τη μείωση της επιθετικότητας και του άγχος εάν υπάρχουν.

- Την ανακούφιση ή την ύφεση τυχόν συμπτωμάτων της κατάθλιψης.
- Την εξασφάλιση ύπνου και
- Την βελτίωση της συμπεριφοράς και των γνωσιακών λειτουργιών.

Ειδικότερα οι νοσηλευτές θα πρέπει να έχουν υπόψη τους ότι ανάμεσα στις τόσες απώλειες που υφίστανται οι ασθενείς από τη νόσο άνοια, η απώλεια της ικανότητας επικοινωνίας ίσως είναι η μεγαλύτερη. Η ανάγκη για επικοινωνία με τους άλλους είναι τόσο αναγκαία, όσο η τροφή και το νερό. Η κατανόηση της επικοινωνίας των ασθενών με άνοια πολλές φορές μεταφέρεται από την ομιλούμενη γλώσσα, σαν μη λεκτική συμπεριφορά. Οι νοσηλευτές επιτυγχάνουν περισσότερο όταν κάνουν ερωτήσεις που χρειάζονται μονολεκτικές απαντήσεις, παρά όταν οι ερωτήσεις απαιτούν 58 πολύπλοκες απαντήσεις, οι οποίες απογοητεύουν τον ασθενή. Συναισθηματικά φορτισμένες καταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν έξαρση των συμπτωμάτων και το αποτέλεσμα πολλές φορές είναι αντίσταση και επιθετικότητα. Οι προσεγγίσεις πρέπει να είναι ήρεμες, ουσιαστικές και να βασίζονται σε ρεαλιστικές προσδοκίες όσον αφορά στις ικανότητες του αρρώστου. Έτσι το φιλικό και ευγενικό πλησίασμα ανακουφίζει τον ασθενή. Αντίθετα, το εκνευρισμένο και βιαστικό τον κάνει αγχώδη και αντιδραστικό. Λόγω της άνοιας οι ασθενείς παραμελούν πολλές φορές την προσωπική τους υγιεινή. Αυτό είναι ένα σημαντικό κομμάτι στην εκτίμηση της κατάστασης του ασθενή από τον νοσηλευτή. Η διατήρηση του αρρώστου καθαρού και περιποιημένου τον καθιστά κοινωνικά παραδεκτό. Επιπρόσθετα τα παραληρήματα και οι ψευδαισθήσεις θεωρούνται πραγματικές εμπειρίες για τον άρρωστο. Γι' αυτό δεν πρέπει να εμπλεκόμαστε σε συζητήσεις γι' αυτές. Μπορεί να εκφραστούν κάποιες διορθώσεις με πολύ ευγένεια και διάκριση. Στην παρούσα φάση, που οι νοητικές ικανότητες και η κινητικότητα είναι μειωμένες, κρίνεται σκόπιμη η εφαρμογή απλών δραστηριοτήτων που άρεσαν στον ασθενή. Έτσι ένα πρόγραμμα, βασισμένο στη λειτουργική κατάσταση του ασθενή, θα μειώσει τη πιθανότητα να βρεθεί αντιμέτωπος με δραστηριότητες ή και εργασίες που θα τον οδηγήσουν σε απογοήτευση και αισθήματα αποτυχίας. Τέλος, η εκτίμηση των αναγκών της οικογένειας για διαπαιδαγώγηση και ενθάρρυνση του αρρώστου τονίζεται ιδιαίτερα, επειδή η διαδικασία της παροχής φροντίδας αφήνει την οικογένεια ευάλωτη σε ποικιλία αρνητικών επιπτώσεων. Τα μέλη της οικογένειας υφίστανται κόπωση στην προσπάθεια τους να ανταποκριθούν στις απαιτήσεις της φροντίδας, η οποία αρχίζει από απλές καθημερινές εργασίες, όπως είναι το πλύσιμο,

ντύσιμο, τάισμα, μέχρι τη συνεχή φύλαξη του αρρώστου. Γι' αυτό καθήκον των νοσηλευτών είναι να ενημερώνουν τους συγγενείς του αρρώστου για τα χαρακτηριστικά της νόσου, να τους παρέχουν βοήθεια όπου είναι ανάγκη για την κάλυψη των ποικίλων αναγκών του αρρώστου, να παρέχουν ψυχολογική υποστήριξη και ενθάρρυνση για να συνεχίσουν το τόσο κοπιώδες αλλά σημαντικό έργο που επιτελούν. Πρέπει να τονιστεί ότι απαραίτητη θεωρείται η ανάπτυξη στρατηγικού σχεδίου το οποίο θα περιλαμβάνει την παροχή ειδικής εκπαίδευσης στους 59 λειτουργούς υγείας, για την παροχή εξατομικευμένης νοσηλευτικής φροντίδας των ασθενών με άνοια, την εκπαίδευση του οικογενειακού του περίγυρου που παρέχει φροντίδα και τη δημιουργία κοινωνικών υποστηρικτικών δομών, όπως κέντρα ημερήσιας φροντίδας, συμβουλευτικές υπηρεσίες κ.λ.π. Τα παραπάνω θα συμβάλλουν στη στήριξη τόσο του αρρώστου όσο και της οικογένειας, ώστε να αντέξουν στη χρόνια αρρώστια και στη νοητική απώλεια. Εκτίμηση της Κατάστασης και Παρεμβάσεις Ασφαλείας για τον Ασθενή με τη νόσο Alzheimer (Μεντενόπουλος ,2008):

- Μείωση κινδύνου πτώσεων: Εκτιμάμε το σύνηθες περιβάλλον του ασθενούς για παράγοντες κινδύνου, όπως ευκίνητα χαλιά, ηλεκτρικά καλώδια και ολισθηρά δάπεδα, Ελέγχουμε τους χώρους υψηλού κινδύνου όπως είναι το λουτρό, η κουζίνα, οι σκάλες και τροποποιήστε τα ανάλογα με τις ανάγκες. Για παράδειγμα, μπορούμε να φροντίσουμε για την προμήθεια αντιολισθητικών επιφανειών και να σημάνουμε τα σκαλοπάτια για να φαίνεται το βάθος τους. Αξιολογούμε τη μυϊκή ισχύ και το βάδισμα του ασθενούς. Συμβουλευόμαστε έναν φυσικοθεραπευτή ο οποίος θα σχεδιάσει ασκήσεις βελτίωσης της μυϊκής ισχύος και της ισορροπίας. Ελέγχουμε τα υποδήματα ώστε να είναι εφαρμοστά και να παρέχουν ασφαλή στήριξη, ερευνούμε για χρήση αλκοόλ και φαρμάκων που επηρεάζουν την ισορροπία ή προκαλούν κινητικά προβλήματα. Για παράδειγμα, τα αντιυπερτασικά είναι δυνατόν να προκαλέσουν ζάλη κατά τις αλλαγές θέσεων. Χρησιμοποιούμε φώτα το βράδυ και αυξάνουμε τον φωτισμό κατά τη διάρκεια της ημέρας σε σκοτεινούς χώρους, όπως είναι οι διάδρομοι, διατηρείτε τους χώρους όπου κυκλοφορεί ο ασθενείς ελεύθερους από διάσπαρτα αντικείμενα.

- Μείωση των ατυχημάτων: Σχετίζονται με διαταραχές της αντίληψης φυλάσσουμε σε ασφαλή χώρο τα αντικείμενα που μπορεί να καταπιούν κατά λάθος, όπως είναι τα υγρά καθαρισμού και τα φυτά εσωτερικού χώρου. Τροποποιούμε δυνητικά επικίνδυνους χώρους, όπως μη περιφραγμένες βεράντες. Τοποθετούμε διπλές

κλειδαριές στις εξωτερικές πόρτες και σε πόρτες που οδηγούν σε χώρους όπου είναι επικίνδυνο να έχει πρόσβαση ο ασθενής. Ελαττώνουμε τον κίνδυνο πυρκαγιάς. Για παράδειγμα, βάζουμε τα σπίρτα και τα τσιγάρα σε μέρη τέτοια που να μην είναι προσιτά στον ασθενή. Εγκαθιστούμε περίφραξη στην αυλή και κλειδώνουμε την πόρτα, ώστε να εξουδετερώσετε τον κίνδυνο φυγής του ασθενούς. Τροποποιούμε τους διακόπτες της κουζίνας ή του φούρνου. Ρυθμίζουμε το θερμοσίφωνο σε μια ασφαλή θερμοκρασία.

## **2. ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ALZHEIMER**

Οι ασθενείς με νόσο Alzheimer συχνά χρειάζονται εντατική υποστήριξη με νοσηλευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην αντιμετώπιση των σωματικών και ψυχοκοινωνικών επιδράσεων της νόσου. Εξίσου σημαντικός είναι ο ρόλος του νοσηλευτή στην μακροχρόνια υποστήριξη των ασθενών αυτών παρέχοντας τους στους αρμόδιους φορείς και υπηρεσίες για συνέχιση της φροντίδας τους στα πλαίσια της κοινότητας (Lemone et al., 2011).



Εικόνα. 3 Alzheimer disease (Πηγή: [www.irtces.com](http://www.irtces.com))

Η νοσηλευτική διεργασία θα διευκολύνει την ολική προσέγγιση υποστήριξης του ασθενούς και του φροντιστή καθ' όλη την διάρκεια της νόσου. Η προστασία του ασθενούς από τραυματισμό, η αντιμετώπιση δυσλειτουργικών συμπεριφορών και η

υποστήριξη του ασθενή και του φροντιστή στις δραστηριότητες της καθημερινής τους ζωής είναι ο κύριος στόχος της νοσηλευτικής φροντίδας. Οι νοσηλευτές πρέπει να είναι έτοιμοι να βοηθήσουν τους οικογενειακούς φροντιστές στη διαχείριση της άρνησης, του θυμού, της ενοχής, του θρήνου ή της κλινικής κατάληξης καθώς ο ασθενής επιδεινώνεται με σκοπό να βοηθήσει ο φροντιστής να προσαρμοστεί στις αλλαγές που σχετίζονται με τα στάδια εξέλιξης (Kittle, 2010).

Στην αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης, σε συνεργασία με τον ασθενή καταστρώνει ο νοσηλευτής ένα ρεαλιστικό πρόγραμμα για την κάλυψη των καθημερινών αλλαγών. Ενθαρρύνοντας έτσι την μέγιστη ανεξαρτητοποίησή του μέσα στους περιορισμούς της κινητικότητας που έχουν τεθεί. Για αυτό και διατηρεί ο νοσηλευτής τα αναγκαία αντικείμενα του ασθενή κοντά του, βοηθάει τον ασθενή να εκτελέσει όλες τις ενέργειες που δεν μπορεί από μόνος του. Ακόμη εφαρμόζει μέτρα για την διατήρηση του καλύτερου δυνατού επίπεδου κινητικότητας και τέλος ενημερώνει τους οικείους για τις ικανότητες του ασθενούς να αυτοεξυπηρετείται. Να είναι συγκαταβατικό το περιβάλλον σχετικά με την κατάσταση της υγείας και την ηλικία και να επιτρέπουν να διατηρεί ένα βαθμό ανεξαρτησίας όπως και να του επιτρέπεται να ικανοποιεί τις προσωπικές του ανάγκες με το δικό του ρυθμό (Lemone & Burke, 2004).

Η διαταραχή της μνήμης είναι μια νοσηλευτική διάγνωση που αφορά το στάδιο I της νόσου. Στο στάδιο αυτό, τεχνικές αντιμετώπισης θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην διδασκαλία τόσο του ασθενούς, όσο και του ατόμου που το φροντίζει. Ο νοσηλευτής υποδεικνύει συμπληρωματικές θεραπείες όπως είναι ο διαλογισμός, οι μαλάξεις, η γυμναστική. Οι δραστηριότητες αυτές είναι δυνατό να βοηθήσουν για την μείωση του στρες, το οποίο μπορεί να επιδεινώσει την απώλεια της μνήμης. Επίσης συστήνει στον ασθενή να χρησιμοποιεί ημερολόγιο, να συντάσσει ημερολόγιο με το τι έχει να κάνει, να ζητήσει από κάποιον τρίτο να του υπενθυμίζει τα ραντεβού ή τις υποχρεώσεις του. Οι γραπτές ή προφορικές υπενθυμίσεις μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά τον ασθενή με διαταραγμένη μνήμη. Ενώ συστήνει την χρήση ενός κουτιού για τα φάρμακα με σημειωμένες τις ημέρες και ώρες λήψης τους. Αυτό είναι καλό για να θυμάται κανείς να παίρνει τα φάρμακά του (Lemone & Burke, 2004).

Σε ασθενείς με νόσο Alzheimer υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για τραυματισμό που σχετίζεται με φτωχή μνήμη, διορατικότητα, κρίση και αυτοέλεγχο. Ο ρόλος του νοσηλευτή σε αυτή την περίπτωση είναι η ενθάρρυνση για χρήση γυαλιών οράσεως,



βοηθημάτων ακοής. Η καλή όραση και ακοή θα βοηθήσουν τον ασθενή να έχει καλύτερη επίγνωση του περιβάλλοντος (Kittle, 2010).

Οι ασθενείς με νόσο Alzheimer συχνά εμφανίζουν διαταραχές της μνήμης που δυσχεραίνουν την λειτουργία τους σε μη γνώριμο περιβάλλον. Πολλές από τις νοσηλευτικές παρεμβάσεις για τη διάγνωση αυτή θα χρειαστούν τροποποιήσεις με τον καιρό καθώς η γνωστική λειτουργία του ασθενούς συνεχίζει να επιδεινώνεται. Για αυτό συνίσταται η τοποθέτηση ετικετών σε πράγματα αλλά και σε συρτάρια ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η οπτικές υπενθυμίσεις προάγουν στον υψηλότερο δυνατό βαθμό την ανεξαρτησία του ασθενούς (Kittle, 2010).

Η αντιμετώπιση συμπεριφορών του ασθενούς με νόσο Alzheimer που σχετίζονται με άγχος, νευρικότητα και σύγχυση αποτελεί μεγάλη πρόκληση για τους νοσηλευτές και τους φροντιστές. Τις πρωινές ώρες οι ασθενείς είναι συχνά ήρεμοι και υπάρχουν εκρήξεις εκνευρισμού κατά τις απογευματινές και βραδινές ώρες. Ο ασθενής με Alzheimer μπορεί να ξυπνήσει την νύχτα με κρίση φόβου και πανικού. Η απομάκρυνση του ασθενή από καταστάσεις που του προκαλούν άγχος, όπως οι θορυβώδεις δραστηριότητες είναι μια αξιόλογη παρέμβαση. Καλό είναι να διατηρείται τις καθημερινές συνήθειες με συνέπεια και αυτό γιατί παρέχοντας στον ασθενή μια αυστηρά δομημένη μέρα δημιουργείται μια αίσθηση οικειότητας και εξαλείφεται το άγχος του (Lemone et al., 2011).

Εξαιτίας της γνωστικής έκφρασης ο ασθενής με νόσο Alzheimer εμφανίζει ακατάλληλες αντιδράσεις, δυσλειτουργική συμπεριφορά, ψευδαισθήσεις και παράνοια. Κατά την επικοινωνία με τον ασθενή η προσέγγιση του γίνεται με ευγενικό τρόπο για να μην αιφνιδιαστεί ή τρομάξει. Η επικοινωνία, συνίσταται να γίνεται με την χρήση σύντομων, απλών προτάσεων και απλών ερωτήσεων. Η αρνητική ανατροφοδότηση οδηγεί σε αυξημένη σύγχυση και εκνευρισμό. Ακόμη, καλό είναι να γίνεται απλοποίηση των οδηγιών σε σύντομα και απλά βήματα, διότι υπάρχει ανικανότητα να ακολουθήσει πολύπλοκες οδηγίες (Lemone et al., 2011).

Η παρακολούθηση μη λεκτικών συμπεριφορών, όπως γκριμάτσες ή αυξημένη ανησυχία μπορεί να υποδηλώνουν πόνο ή δυσφορία, τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον εκνευρισμό. Παράλληλα για την εξάλειψη του θορύβου και της ακαταστασίας προτείνεται η δημιουργία ενός ήρεμου περιβάλλοντος ενώ τόσο η παροχή στοιχείων για τον προσανατολισμό συμπεριλαμβανομένων και των λεκτικών στοιχείων

ρολογίων, ημερολογίων, όσο και η ένδειξη εικόνων, αναμνηστικών και η ενθάρρυνση αναπολήσεων, συμβάλουν στον επαναπροσανατολισμό του ασθενή στην πραγματικότητα και στην και στην πυροδότηση των αναμνήσεων αντίστοιχα (Kittle, 2010).

### **3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

#### **3.1 ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις όσον αφορά τη θεραπεία του ασθενή, είναι δύσκολο να περιγραφούν και τούτο γιατί οι νοσηλευτές αντιμετωπίζουν ένα μακροχρόνιο νόσημα με ποικιλία συμπτωμάτων τα οποία διαφοροποιούνται από άτομο σε άτομο και μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου. Παρ' όλα αυτά ρόλος του νοσηλευτή στη θεραπεία των ασθενών με άνοια είναι καθοριστικός μιας και οι ίδιοι γίνονται η «μνήμη» των παθόντων. Το σημαντικότερο έργο των νοσηλευτών στο κομμάτι της θεραπείας είναι να παρακολουθούν τη σωστή λήψη φαρμάκων από τους ασθενείς. Ένα βασικό πρόβλημα όσον πάσχουν από Alzheimer είναι η έλλειψη συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή. Εκεί ακριβώς έγκειται η σημαντικότητα της παρουσίας ενός νοσηλευτή για την καλή ροή της θεραπευτικής αγωγής. Το σχέδιο της νοσηλευτικής φροντίδας του ασθενούς περιλαμβάνει: τη χορήγηση κατάλληλων φαρμάκων για τη μείωση του άγχους, τη βελτίωση του ύπνου, την ανακούφιση από τα καταθλιπτικά συμπτώματα ή την επιθετικότητα, τη φυσική άσκηση, την κοινωνική δραστηριότητα την κατάλληλη διατροφή, τον έλεγχο του εντέρου και της κύστεως και την εξασφάλιση ήρεμου και άνετου περιβάλλοντος. Ειδικότερα οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις στρέφονται προς τις ακόλουθες κατευθύνσεις (Ραγιά, 2005):

1. Επικοινωνία με τον ασθενή και τους οικείους του.
2. Προαγωγή της ανεξαρτησίας του σε κάποια δυνητικώς εξαρτημένη κατάσταση.

3. Παρότρυνση της οικογένειας να συμμετέχει στη φροντίδα, την ασφάλεια από ατυχήματα και την τάση φυγής από την οποία συνήθως τα άτομα αυτά κατέχονται.

Καθήκον του νοσηλευτή είναι (Ραγιά, 2005):

- Να ενημερώνει τους συγγενείς του ασθενή για τα χαρακτηριστικά και την πορεία της νόσου.
- Να παρέχει οδηγίες για την αποφυγή του καθημερινού άγχους.
- Να παρέχει βοήθεια -όπου είναι ανάγκη- για την κάλυψη των ποικίλων αναγκών του ασθενή.
- Να ενθαρρύνει τους συγγενείς να συνεχίσουν το τόσο κοπιώδες αλλά και τόσο σημαντικό έργο της νοσηλείας του ασθενή.
- Να παρέχει ψυχολογική στήριξη, με σκοπό τη μείωση της συγκινησιακής και της σωματικής έντασης.

Το έργο του δεν είναι καθόλου εύκολο μιας και οι ασθενείς εξαιτίας της μνήμης τους δεν αναγνωρίζουν πολλές φορές το νοσηλευτή με αποτέλεσμα να γίνονται αρνητικοί στη λήψη των φαρμάκων, να φοβούνται ή να γίνονται επιθετικοί απέναντι τους. Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειώσουμε πως αυτό δεν συμβαίνει μόνο με την φροντίδα που δέχονται από τους νοσηλευτές αλλά μπορούν να εκδηλώσουν ακριβώς την ίδια συμπεριφορά και σε συγγενικά τους πρόσωπα που τους φροντίζουν λόγω της αδυναμίας τους να τους θυμηθούν και να τους αναγνωρίσουν. Στη συγκεκριμένη περίπτωση η συμβολή του νοσηλευτή στη θεραπεία είναι καταλυτικής σημασίας μιας και κατέχει τις απαραίτητες γνώσεις για να χειριστεί την κάθε περίπτωση με τον καταλληλότερο για αυτή τρόπο. Αντιπροσωπευτικά παρουσιάζονται στη συνέχεια οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις στη φροντίδα αρρώστου με διαταραχή νοητικής και αντιληπτικής λειτουργίας (Ραγιά, 2005).

- Λεπτή, φιλική και ήρεμη προσέγγιση του αρρώστου. Οι άρρωστοι με άνοια τύπου Alzheimer συνήθως αντανακλούν το συναίσθημα των γύρω τους. Ένα εκνευρισμένο και βιαστικό πλησίασμα κάνει τον άρρωστο αγχώδη και αντιδραστικό. Ένα ευγενικό και ήρεμο, τον ανακουφίζει.
- Ο νοσηλευτής πρέπει να λέει ποιος είναι, να βλέπει στα μάτια τον άρρωστο και να βεβαιώνεται ότι κέρδισε την προσοχή του. Οι άρρωστοι με γνωστικές και μνημονικές διαταραχές έχουν ανάγκη να ακούν κάθε φορά το όνομα του νοσηλευτή. Αν δεν

κερδηθεί η προσοχή τους, παρερμηνεύουν τα λόγια και τις πράξεις των νοσηλευτών και γίνονται συγχυτικοί και τρομαγμένοι.

- Καθαρή και χαμηλόφωνη ομιλία προς τον άρρωστο. Οι υψηλοί τόνοι φωνής δημιουργούν άγχος και ένταση σε αυτούς τους αρρώστους.
- Κλείσιμο του ραδιοφώνου και της τηλεόρασης όταν ο νοσηλευτής μιλά στον άρρωστο. Η υπερφόρτιση με ερεθίσματα του προκαλούν σύγχυση.
- Μια ερώτηση ή μια φράση πρέπει να λέγεται κάθε φορά με συντομία και απλές λέξεις, για ελάττωση της σύγχυσης, βελτίωση της συγκέντρωσης και αύξηση της διάρκειας της προσοχής.
- Επανάληψη της ερώτησης αν ο άρρωστος δεν απαντά ή δεν φαίνεται να καταλαβαίνει. Χρησιμοποίηση όμως των ίδιων ακριβώς λέξεων. Η επανάληψη ενισχύει την κατανόηση. Η αλλαγή των λέξεων προκαλεί μεγαλύτερη σύγχυση. Όταν είναι δυνατό να χρησιμοποιούνται ερωτήσεις που ζητούν απαντήσεις, ναι ή όχι και αποφυγή ερωτήσεων που απαιτούν επιλογές ή λήψη κάποιας απόφασης.
- Υπομονητική αναμονή αν δεν απαντήσει ο άρρωστος και επανάληψη της ίδιας ερώτησης. Γι' αυτούς τους αρρώστους παίρνει χρόνο η επεξεργασία μιας πληροφορίας.
- Διαίρεση κάθε δραστηριότητας σε μεμονωμένες πράξεις και παρότρυνση του αρρώστου να κάνει ένα μόνο πράγμα κάθε φορά. Π.χ. «εδώ είναι τα γυαλιά σας» (παύση) «πάρτε τα γυαλιά σας από τη θήκη» (παύση) «βάλτε τα γυαλιά σας».
- Με τη λεκτική επικοινωνία ταυτόχρονη επίδειξη των κατάλληλων αντικειμένων ή εικόνων για ενίσχυση της κατανόησης των λεγομένων. (π.χ. μπισκότα, πετσέτες, πουλόβερ κ.α.).
- Τοποθέτηση του αρρώστου σε δωμάτιο δίπλα στο νοσηλευτικό παρατηρητήριο. Διατήρηση φωτισμού και κατά τη νύχτα. Παροχή απαλής μουσικής.
- Στενή παρατήρηση του αρρώστου για κινήσεις που δείχνουν ότι πονά ή αισθάνεται δυσφορία, εφόσον δεν είναι ικανός να εκφράσει λεκτικά σκέψεις και συναισθήματα.
- Προώθηση του προσανατολισμού στην πραγματικότητα τοποθετώντας σε εμφανές μέρος μεγάλο ρολόι, ημερολόγιο, το διαιτολόγιο κάθε ημέρας, το όνομα του

νοσοκομείου και την πόλη. Έτσι ενισχύεται η οπτική μνημονική λειτουργία, ο προσανατολισμός και οι γνωστικές λειτουργίες.

- Τοποθέτηση γνωστών και αγαπητών αντικειμένων του αρρώστου κοντά του π.χ. φωτογραφίες της οικογένειας με το όνομα του κάθε προσώπου σε αντίστοιχη ετικέτα, για ενίσχυση της άνεσης, της εμπιστοσύνης και της μνήμης.
- Απασχόληση του αρρώστου με συχνές αναμνηστικές ασκήσεις αναθεωρώντας παλιές εμπειρίες κατά προτίμηση ευχάριστες. Έτσι χρησιμοποιείται η λειτουργική μακρόχρονη παλιά μνήμη και δημιουργούνται αισθήματα ευχάριστα ενώ ελαττώνονται η μοναξιά, η δυσθυμία, ο θυμός κ.α.
- Αποφυγή λογομαχίας και αμφισβήτησης της πραγματικότητας των παραπόνων του ή των μυθοπλαστικών διηγήσεών του. Μπορεί να εκφραστούν κάποιες διορθώσεις με πολλή ευγένεια και διάκριση και να αποσπαστεί η προσοχή του αρρώστου σε κάτι άλλο. Σκοπός η ελάττωση του άγχους και η πρόληψη διέγερσης ή επιθετικότητας.
- Εκπαίδευση της οικογένειας και των σημαντικών προσώπων που ενδιαφέρονται για το άρρωστο, σχετικά με τη νόσο και τα συμπτώματα. Η γνώση των ικανοτήτων και ορίων του αρρώστου βοηθά τις οικογένειες να έχουν πιο ρεαλιστικές προσδοκίες και ελαττώνει την ψυχική τους ένταση.
- Διδασκαλία στην οικογένεια αποτελεσματικών στρατηγικών που μπορούν να βελτιώσουν τη λειτουργία της μνήμης και να ελαττώσουν τη σύγχυση του αρρώστου. Έτσι διευκολύνεται η επικοινωνία και οι διαπροσωπικές σχέσεις μεταξύ αρρώστων και των οικογενειών τους. Π.χ. διδάσκονται πώς να οργανώσουν αναμνηστικές ασκήσεις, πώς να διατηρούν σταθερό το περιβάλλον και τη ρουτίνα της ημέρας και πώς να δείχνουν υπομονή και κατανόηση (Ραγιά, 2005).

### **3.2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

Δυστυχώς έως σήμερα δεν υπάρχει κάποιος μόνιμος τρόπος αντιμετώπισης της νόσου Alzheimer. Στην ουσία δεν υπάρχει κάποιος σίγουρος τρόπος αντιμετώπισης της νόσου ακόμα και μέσα από τη συντηρητική αγωγή. Αν και γίνονται έρευνες, δεν υπάρχει κανείς που να υποστηρίζει πως μέσω μιας χειρουργικής παρέμβασης θα βρισκόταν και η λύση του προβλήματος. Για το Alzheimer και τους παθόντες τα

πάντα είναι «ρευστά» κανείς δεν μπορεί να εγγυηθεί πως αν ακολουθήσουν σωστά τη φαρμακευτική αγωγή θα υποφέρουν λιγότερο ή θα απομακρύνουν την ιδέα του θανάτου. Ένα είναι το μόνο που είναι σίγουρο και αυτό είναι πως το Alzheimer δεν θεραπεύεται (Kahle & Frotscher, 2010).

## **Γ΄ ΜΕΡΟΣ**

### **ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ (ΑΡΘΡΑ)**

#### **Abstract 1**

#### **Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer Disease in South Korea.**

Laboratory-specific reference values for cerebrospinal fluid (CSF) Alzheimer disease (AD) biomarkers are necessary. Our objective was to apply well-known CSF biomarkers and redetermine their diagnostic cutoff values for AD in South Korea. CSF samples from matched control subjects (n=71), patients with AD dementia (ADD, n=76), and other neurological disorders with cognitive decline (OND, n=47) were obtained from 6 Korean dementia clinics according to a standardized protocol. CSF biomarker concentrations were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. CSF biomarkers differed significantly between the ADD and control groups ( $P<0.001$  for all), and between the ADD and OND groups ( $P<0.001$  for all). The areas under the curve in differentiation of ADD from control subjects were 0.97 for A $\beta$ 42, 0.93 for total tau (tTau), 0.86 for pTau, and 0.99 for both tTau/A $\beta$ 42 and pTau/A $\beta$ 42 ratios. Our revised cutoff value for A $\beta$ 42 was higher than our previous one, whereas the values for the Tau proteins were similar. The tTau/A $\beta$ 42 ratio had the highest accuracy, 97%. Our findings highlight the usefulness of CSF AD biomarkers in South Korea, and the necessity of continually testing the reliability of cutoff values (Park et al., 2017)

#### **Περίληψη**

Εργαστηριακές- ειδικές τιμές αναφοράς για το εγκεφαλονωτιαίο υγρό έχουν δείξει ότι για την νόσο Alzheimer οι βιοδείκτες είναι απαραίτητοι. Σκοπός μας ήταν να εφαρμόσουμε γνωστούς CSF βιοδείκτες και να επαναπροσδιορίσουμε τις διαγνωστικές τους τιμές αποκοπής για την νόσο Alzheimer στην νότια Κορέα. Δείγματα εγκεφαλονωτιαίου υγρού CSF από ταιριαστούς μάρτυρες ασθενείς με νόσο Alzheimer και άλλες νευρολογικές διαταραχές με γνωστική εξασθένηση, λήφθηκαν από 6 Κορεάτικες κλινικές άνοιας, σύμφωνα με το τυποποιημένο πρωτόκολλο. Οι συγκεντρώσεις βιοδεικτών εγκεφαλονωτιαίου υγρού μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας ένζυμο-συνδεδεμένη ανοσοφροφιτική δοκιμασία. Οι βιοδείκτες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού διέφεραν σημαντικά μεταξύ της ADD και ελεγχόμενων ομάδων και μεταξύ της Alzheimer ιακής διαταραχής και άλλων ομάδων με νευρολογικές διαταραχές. Με βάση τα αριθμητικά αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας, οι ερευνητές κατέληξαν ότι τα ευρήματα αναδεικνύουν την χρησιμότητα των βιοδεικτών Alzheimer του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στην νότια Κορέα και την αναγκαιότητα του συνεχώς ελέγχου της αξιοπιστίας των τιμών αποκοπής.

## **Abstract 2**

### **The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis.**

**OBJECTIVE:** To determine if antidepressant drug usage is associated with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease (AD).

**METHOD:** We conducted a systematic search of Medline, PubMed, PsycINFO, Web of Science, Embase, CINAHL, and the Cochrane Library. An initial screen by abstracts and titles was performed, and relevant full articles were then reviewed and assessed for their methodologic quality. Crude effect estimates were extracted from the included articles and a pooled estimate was obtained using a random effects model.

**RESULTS:** Five articles were selected from an initial pool of 4,123 articles. Use of antidepressant drugs was associated with a significant twofold increase in the odds of some form of cognitive impairment or dementia (OR = 2.17). Age was identified as a likely modifier of the association between antidepressant use and some form of cognitive impairment or AD/dementia. Studies that included participants with an

average age equal to or greater than 65 years showed an increased odds of some form of cognitive impairment with antidepressant drug usage (OR = 1.65), whereas those with participants less than age 65 revealed an even stronger association (OR = 3.25).

**CONCLUSIONS:** Antidepressant drug usage is associated with AD/dementia and this is particularly evident if usage begins before age 65. This association may arise due to confounding by depression or depression severity. However, biological mechanisms potentially linking antidepressant exposure to dementia have been described, so an etiological effect of antidepressants is possible. With this confirmation that an association exists, clarification of underlying etiologic pathways requires urgent attention (Moraros et al., 2016).

## Περίληψη

Για να προσδιοριστεί αν η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων συνδέεται με γνωστική εξασθένηση ή άνοια, συμπεριλαμβανομένης της νόσου Alzheimer. Διενεργήσαμε μια συστηματική έρευνα του Medline, Pubmed, PsycINFO, Web of science, embase, CINAL και του Cochrane Library. Μια αρχική οθόνη από περιλήψεις και τίτλους πραγματοποιήθηκε και αξιολογήθηκαν σχετικά πλήρη άρθρα για την μεθοδολογική τους ποιότητα. Ακατέργαστη επίδραση υπολογίζεται ότι εκλέχθηκε από τα περιλαμβανόμενα άρθρα και μια ομαδοποιημένη επίδραση βρέθηκε, χρησιμοποιώντας ένα τυχαίο μοντέλο επίδρασης. Πέντε άρθρα επιλέχθηκαν από μία αρχική ομάδα 4.123 άρθρων. Η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σχετίστηκε με σημαντική αύξηση στο διπλάσιο των πιθανοτήτων κάποιας μορφής νοητικής εξασθένησης ή άνοιας. Η ηλικία αναγνωρίστηκε ως πιθανός τροποποιητής της συσχέτισης μεταξύ αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και κάποιας μορφής νοητικής εξασθένησης ή Alzheimer ή άνοιας. Μελέτες που περιλάμβαναν συμμετέχοντες με μέσο όρο ηλικίας ίσο ή μεγαλύτερο των 65 ετών, έδειξαν αυξημένες πιθανότητες κάποιας μορφής νοητικής εξασθένησης με χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (OR=1,65), ενώ εκείνοι με συμμετέχοντες με ηλικία λιγότερο των 65 ετών, αποκάλυψε μια ακόμη πιο ισχυρή συσχέτιση (OR=3,25). Η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων συνδέεται με την νόσο Alzheimer και αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές, εάν η χρήση ξεκινάει την ηλικία των 65 ετών. Η συσχέτιση αυτή οφείλεται σε σύγχυση από κατάθλιψη ή σοβαρότερη κατάθλιψη.



### **Abstract 3**

#### **Neurophysiological assessment of neural network plasticity and connectivity: Progress towards early functional biomarkers for disease interception therapies in Alzheimer's disease.**

Despite a great deal of research into Alzheimer's disease (AD) over the last 20 years, an effective treatment to halt or slow its progression has yet to be developed. With many aspects of the disease progression still to be elucidated, focus has shifted from reducing levels of amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) in the brains of AD patients towards tau, another pathology, which initiates much earlier in deeper brainstem networks and is thought to propagate via cell-to-cell processes prior to the onset of amyloid pathology and cognitive impairments. In-vitro, ex-vivo molecular biology/biochemistry read-outs, and various transgenic animal models have been developed, yet clinical failures have highlighted a clear disconnect and inadequate use of such animal models in translational research across species. AD pathology is now estimated to begin at least 10-20 years before clinical symptoms, and imaging and cerebrospinal fluid biomarkers are leading the way in assessing the disease progression at a stage where neuronal damage has already occurred. Here, we emphasize the relevance of assessing early disruptions in network connectivity and plasticity that occur before neuropathological damage and progressive memory dysfunction, which can have high translational value for discovery of pre-symptomatic AD biomarkers and early mechanism-based disease interception therapeutics (Walsh et al., 2016).

#### **Περίληψη**

Παρά την μεγάλη έρευνα για την νόσο Alzheimer που έχει γίνει κατά την διάρκεια των τελευταίων 20 ετών, μία θεραπεία που να σταματάει η να καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου δεν έχει ακόμα αναπτυχθεί. Με πολλές πτυχές της ασθένειας να μην έχουν διευκρινιστεί, εστίαση έχει μετατοπιστεί από την μείωση επιπέδων του αμυλοειδούς  $\beta$  ( $A\beta$ ) στον εγκέφαλο ενός ασθενή με νόσο Alzheimer tau, μια άλλη παθολογία η οποία ξεκινά πολύ νωρίτερα στα βαθύτερα δίκτυα εγκεφαλικού στελέχους και

πιστεύεται ότι διαδίδονται μέσω κυττάρου- προς κύτταρο διαδικασίες πριν από την έναρξη της αμυλοειδούς παθολογίας και γνωστικών εξασθενήσεων. Στην in-vitro, ex-vitro μοριακή βιολογία/βιοχημεία αναγνώσεις και διάφορα διαγονιδιακά μοντέλα ζώων, ακόμη κλινικές αποτυχίες κατέδειξαν μια σαφή αποσύνδεση και ανεπαρκής χρήση τέτοιων ζωικών μοντέλων στην μεταγραφική έρευνα σε όλα τα είδη. Η παθολογία της νόσου Alzheimer εκτιμάται τώρα να ξεκινήσει τουλάχιστον 10-20 χρόνια πριν τα κλινικά συμπτώματα και απεικόνισης και βιοδείκτες εγκεφαλονωτιαίου υγρού οδηγούν τον δρόμο για την εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου σε ένα στάδιο που έχει ήδη συμβεί νευρωνική βλάβη. Εδώ τονίζουμε την σημασία της αξιολόγησης των αρχικών-πρόωρων διαταραχών στο δίκτυο συνδεσιμότητας και πλαστικότητας που συμβαίνουν πριν την νευρολογική βλάβη και προοδευτική δυσλειτουργία της μνήμης, η οποία μπορεί να έχει μεγάλη αξία μεταφραστική-μεταγραφική για την ανακάλυψη των προ-συμπτωματικών βιοδεικτών του Alzheimer και των αρχικών μηχανισμών που βασίζεται στην θεραπευτική παρακολούθηση της νόσου.

#### **Abstract 4**

##### **Early-life stress lastingly alters the neuroinflammatory response to amyloid pathology in an Alzheimer's disease mouse model.**

Exposure to stress during the sensitive period of early-life increases the risk to develop cognitive impairments and psychopathology later in life. In addition, early-life stress (ES) exposure, next to genetic causes, has been proposed to modulate the development and progression of Alzheimer's disease (AD), however evidence for this hypothesis is currently lacking. We here tested whether ES modulates progression of AD-related neuropathology and assessed the possible contribution of neuroinflammatory factors in this. We subjected wild-type (WT) and transgenic APP/PS1 mice, as a model for amyloid neuropathology, to chronic ES from postnatal day (P)2 to P9. We next studied how ES exposure affected; 1) amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) pathology at an early (4month old) and at a more advanced pathological (10month old) stage, 2) neuroinflammatory mediators immediately after ES exposure as well as in adult WT mice, and 3) the neuroinflammatory response in relation to  $A\beta$  neuropathology. ES exposure resulted in a reduction of cell-associated amyloid in 4month old APP/PS1 mice, but in an exacerbation of  $A\beta$  plaque load at 10months of

age, demonstrating that ES affects A $\beta$  load in the hippocampus in an age-dependent manner. Interestingly, ES modulated various neuroinflammatory mediators in the hippocampus of WT mice as well as in response to A $\beta$  neuropathology. In WT mice, immediately following ES exposure (P9), Iba1-immunopositive microglia exhibited reduced complexity and hippocampal interleukin (IL)-1 $\beta$  expression was increased. In contrast, microglial Iba1 and CD68 were increased and hippocampal IL-6 expression was decreased at 4months, while these changes resolved by 10months of age. Finally, A $\beta$  neuropathology triggered a neuroinflammatory response in APP/PS1 mice that was altered after ES exposure. APP/PS1 mice exhibited increased CD68 expression at 4months, which was further enhanced by ES, whereas the microglial response to A $\beta$  neuropathology, as measured by Iba1 and CD11b, was less prominent after ES at 10months of age. Finally, the hippocampus appears to be more vulnerable for these ES-induced effects, since ES did not affect A $\beta$  neuropathology and neuroinflammation in the entorhinal cortex of adult ES exposed mice. Overall, our results demonstrate that ES exposure has both immediate and lasting effects on the neuroinflammatory response. In the context of AD, such alterations in neuroinflammation might contribute to aggravated neuropathology in ES exposed mice, hence altering disease progression. This indicates that, at least in a genetic context, ES could aggravate AD pathology ( Hoeijmakers et al., 2016).

## Περίληψη

Η έκθεση στο άγχος κατά την διάρκεια του ευαίσθητου πρώιμου σταδίου της ζωής, αυξάνει τον κίνδυνο να αναπτύξει γνωστικές διαταραχές και ψυχοπαθολογικά, μετέπειτα στην ζωή. Επιπλέον η έκθεση σε πρόωρο άγχος δίπλα σε γενετικούς λόγους έχει προταθεί να ρυθμίζει την ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου Alzheimer, ωστόσο αποδείξεις για αυτή την υπόθεση αυτή τη στιγμή εκλείπουν. Εμείς εδώ ελέγχουμε αν το πρόωρο άγχος διαμορφώνει την εξέλιξη της νόσου Alzheimer που σχετίζεται με την νευροπαθολογία και αξιολογείται η πιθανή συμβολή νευροφλεγμονοειδών παραγόντων σε αυτό. Εμείς υποβάλλαμε άγριου-τύπου και διαγονιδιακά ποντίκια APP/PS1 ως μοντέλο για αμυλοειδούς νευροπαθολογία σε χρόνιο πρόωρο άγχος από μεταγεννητική ημέρα (P) 2 έως P9. Έπειτα μελετήσαμε πως η έκθεση σε πρόωρο στρες επηρεάζεται από 1) αμυλοειδές  $\beta$  (A $\beta$ ) παθολογία ε ένα πρόωρο (4μηνών) και ε ένα προχωρημένο παθολογικό (10 μηνών ) στάδιο,

2)νευροφλεγμονές μεταβλητών αμέσως μετά την πρόωμη έκθεση στο στρες καθώς επίσης και σε ενήλικες (άγριου τύπου) ποντίκια και 3) νευροφλεγμονώδεις απόκριση σε σχέση με Αβ νευροπαθολογική έκθεση σε πρόωρο στρες, οδήγησε σε μείωση του κύτταρο-συνδεδεμένου αμυλοειδούς σε 4 μηνών ποντίκια, αλλά σε μια επιδείνωση Αβ φορτίου πλάκας σε 10 μηνών ποντίκια , αποδεικνύοντας ότι το πρόωρο στρες επηρεάζει το Αβ φορτίο στον ιππόκαμπο με έναν χρόνο-εξαρτώμενο τρόπο. Με ενδιαφέρον το πρόωρο στρες διαμορφώνει διαφορετικά, νευροφλεγμονώδεις μεσολαβητές στον ιππόκαμπο άγριων τύπων ποντικών, καθώς και σε απόκριση προς Αβ παθολογία. Σε άγριου τύπου ποντικούς αμέσως μετά την έκθεση σε πρόωρο στρες τα ανοσοθετικά γάγγλια παρουσίασαν μειωμένη πολυπλοκότητα η ιντερλευκίνη του ιππόκαμπου ήταν αυξημένη σε αντίθεση μικρογαγγλικά Iba 1 και CD68 αυξήθηκαν και ο ιππόκαμπος IL-6 αυξήθηκε σε 4 μήνες ενώ αυτές οι αλλαγές επιλύθηκαν από 10 μήνες της ηλικίας. Τελικά η Αβ νευροπαθολογία προκάλεσε μια απόκριση νευροφλεγμονώδεις στα APP/P1 ποντίκια που μεταβλήθηκε μετά την έκθεση σε πρόωρο στρες. APP/PS1 ποντίκια παρουσίασαν αυξημένη έκφραση CD68 σε 4 μήνες η οποία ενισχύεται περαιτέρω από το πρόωρο στρες, ενώ μικρογαγγλικά απέκκρισεις προς Αβ νευροπαθολογία, όπως μετράται με Iba 1 και CD11b ,ήταν λιγότερο προεξέχοντα μετά το πρόωρο στρες σε 10 μήνες από ηλικία 33 ετών. Τέλος ο ιππόκαμπος εμφανίζεται να είναι πιο ευάλωτος για τις επιδράσεις του πρόωρου στρες αφού αυτό(πρόωρο στρες) δεν επηρεάζει την νευροπαθολογία και την νευροφλεγμονή στον ενδοκρινικό φλοιό των ενηλίκων ποντικών εκτεθειμένων σε πρόωρο στρες . Συνολικά τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι η έκθεση σε πρόωρο στρες έχει τόσο άμεσα και διαρκεί αποτελέσματα σχετικά με τα νευροφλεγμονωειδή. Στο πλαίσιο της νόσου Alzheimer τέτοιες μεταβολές στην νευροφλεγμονή μπορεί να συμβάλει την επιδείνωση των εκτεθειμένων στο πρόωρο στρες ποντικών, ως εκ τούτου αλλάζοντας την εξέλιξη της νόσου. Αυτό δείχνει ότι τουλάχιστον σε ένα γενετικό πλαίσιο το πρόωρο στρες θα μπορούσε να επιδεινώσει την παθολογία της νόσου Alzheimer.

## **Abstract 5**

### **Endo-lysosomal and autophagic dysfunction: a driving factor in Alzheimer's disease?**

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, and its prevalence will increase significantly in the coming decades. Although important progress has been made, fundamental pathogenic mechanisms as well as most hereditary contributions to the sporadic form of the disease remain unknown. In this review, we examine the now substantial links between AD pathogenesis and lysosomal biology. The lysosome hydrolyses and processes cargo delivered by multiple pathways, including endocytosis and autophagy. The endo-lysosomal and autophagic networks are central to clearance of cellular macromolecules, which is important given there is a deficit in clearance of amyloid- $\beta$  in AD. Numerous studies show prominent lysosomal dysfunction in AD, including perturbed trafficking of lysosomal enzymes and accumulation of the same substrates that accumulate in lysosomal storage disorders. Examination of the brain in lysosomal storage disorders shows the accumulation of amyloid precursor protein metabolites, which further links lysosomal dysfunction with AD. This and other evidence leads us to hypothesise that genetic variation in lysosomal genes modifies the disease course of sporadic AD.

## **Περίληψη**

Η νόσος του Alzheimer είναι η πιο κοινή αιτία της άνοιας και ο επιπολασμός της θα αυξηθεί σημαντικά κατά τις επόμενες δεκαετίες. Αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος, οι θεμελιώδεις παθογενείς μηχανισμοί καθώς και πιο κληρονομική συμβολή στην σποραδική μορφή της νόσου παραμένουν άγνωστοι. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζουμε τις πλέον σημαντικές σχέσεις μεταξύ της νόσου Alzheimer παθογένεσης και των λυσοσωμικών βιολογίας. Οι λυσοσωμικές υδρολύσεις και η διαδικασία φορτίων που παραδίδονται από πολλαπλές οδούς συμπεριλαμβανομένων της ενδοκύττωσης και της αυτοφαγίας. Τα ενδο-λυσοσωμιακά και αυτοφαγικά δίκτυα είναι κεντρικής σημασίας για την εκκαθάριση των κυτταρικών μακρομορίων τα οποία είναι σημαντικά δεδομένου ότι υπάρχει ένα έλλειμμα στην κάθαρση του αμυλοειδούς- $\beta$  στην νόσο Alzheimer. Πολυάριθμες μελέτες δείχνουν εξέχοντα

δυσλειτουργία λυσοσωμικών στην νόσο Alzheimer, συμπεριλαμβανομένης της διαταραγμένης διακίνησης λυσοσωμικών ενζύμων και τη συσσώρευση των ίδιων υποστρωμάτων που συσσωρεύονται σε διαταραχές λυσοσωμικής αποθήκευσης. Εξέταση του εγκεφάλου σε διαταραχές λυσοσωματικής αποθήκευσης δείχνει την συσσώρευση των μεταβολιτών της αμυλοειδούς πρόδρομης πρωτεΐνης, η οποία περεταίρω συνδέει λυσοσωματική δυσλειτουργία με την νόσο Alzheimer. Αυτό και άλλες αποδείξεις μας οδηγούν στο να υποθέσουμε ότι η γενετική παραλλαγή στα λυσοσωμικά γονίδια τροποποιούν την πορεία της σποραδικής νόσου Alzheimer (Whyte et al., 2016).

## **Abstract 6**

### **Targeted Nanoparticles for the Treatment of Alzheimer's Disease.**

Alzheimer's disease (AD) has a dramatic impact on society. The therapeutic targets are located in the central nervous system (CNS), which limits the efficacy of drugs systemically administered: the blood brain barrier (BBB) selectively allows the permeation of just a few kinds of molecules from the systemic circulation to the CNS. On the other hand, local administration routes to CNS are highly invasive.

**METHODS:** In this article, we have reviewed therapeutic approaches against AD, which are based on nanoparticles targeted to the brain and to the pathological hallmarks of the disease. The existing literature has been classified according to the AD feature that is addressed.

**RESULTS:** Nanoparticles have been used for the targeted delivery of drugs aiming to reduce the AD symptoms or to reverse the course of the disease. For this task the multivalency of nanoparticles has allowed their functionalization with several kinds of targeting groups, to cross the BBB and to target the place of treatment. With this approach an increased drug bioavailability has been achieved in the CNS using intravenous administration in place of more invasive administration routes. Additionally, nanoparticles have also been used in the development of vaccines and therapeutic formulations for intranasal administration.

**CONCLUSION:** Targeted nanoparticles have been proved useful to enhance the performance of therapies against AD in animal models. A better understanding of AD mechanisms will help the successful application of targeted nanoparticles for combined therapies (Martin-Rapun et al., 2016).

## Περίληψη

Η νόσος Alzheimer έχει δραματικές επιπτώσεις την κοινωνία. Οι θεραπευτικοί στόχοι που βρίσκονται στο ΚΝΣ, το οποίο περιορίζει την αποτελεσματικότητα των συστηματικών χορηγουμένων φαρμάκων. Το φράγμα αίματος του εγκεφάλου επιλέγει επιλεκτικά τη διαπερατότητα του, μόλις λίγων μορίων από τη συστηματική κυκλοφορία στο ΚΝΣ. Από την άλλη πλευρά, οι τοπικές οδοί χορήγησης προς το ΚΝΣ είναι ιδιαίτερα επεμβατική. Σε αυτό το άρθρο, έχουμε αναθεωρήσει θεραπευτικές προσεγγίσεις ενάντια της νόσου Alzheimer, οι οποίες βασίζονται σε νανοσωματίδια στοχευμένα στον εγκέφαλο και στα παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία έχει ταξινομηθεί σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer που προσφώνεται. Νάνοσωματίδια έχουν χρησιμοποιηθεί για τη στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων, με στόχο την μείωση των συμπτωμάτων της νόσου ή να αντιστρέψει την πορεία της ασθένειας. Για το έργο αυτό το πολλαπλό σθένος των νανοσωματιδίων επέτρεψε την ενεργοποίηση τους με διάφορα είδη ομάδων στόχευσης για να διασχίσουν το φράγμα αίματος του εγκεφάλου και να στοχεύσει στο μέρος της θεραπείας. Με την προσέγγιση αυτή μια αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου έχει επιτευχθεί στο ΚΝΣ χρησιμοποιώντας ενδοφλέβια χορήγηση στη θέση πιο επεμβατικών οδών χορήγησης. Επιπλέον νανοσωματίδια έχουν χρησιμοποιηθεί στην ανάπτυξη εμβολίων και σκευασμάτων για ενδοκρινική χορήγηση. Στοχευμένα νανοσωματίδια έχουν αποδειχτεί χρήσιμα για την βελτίωση της απόδοσης των θεραπειών κατά της νόσου Alzheimer σε ζωικά μοντέλα. Μια καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της νόσου Alzheimer θα βοηθήσει στην επιτυχή εφαρμογή των στοχευμένων νανοσωματιδίων για συνδυασμένες θεραπείες.

## **Current opinion in Alzheimer's disease therapy by nanotechnology-based approaches.**

**PURPOSE OF REVIEW:** Nanotechnology typically deals with the measuring and modeling of matter at nanometer scale by incorporating the fields of engineering and technology. The most prominent feature of these engineered materials involves their manipulation/modification for imparting new functional properties. The current review covers the most recent findings of Alzheimer's disease (AD) therapeutics based on nanoscience and technology.

**RECENT FINDINGS:** Current studies involve the application of nanotechnology in developing novel diagnostic and therapeutic tools for neurological disorders. Nanotechnology-based approaches can be exploited for limiting/reversing these diseases for promoting functional regeneration of damaged neurons. These strategies offer neuroprotection by facilitating the delivery of drugs and small molecules more effectively across the blood-brain barrier.

**SUMMARY:** Nanotechnology based approaches show promise in improving AD therapeutics. Further replication work on synthesis and surface modification of nanoparticles, longer-term clinical trials, and attempts to increase their impact in treating AD are required (Ansari et al., 2017).

### **Περίληψη**

Η νανοτεχνολογία συνήθως ασχολείται με την μέτρηση και μοντελοποίηση της ύλης σε κλίμακα νανομέτρων, ενσωματώνοντας τους τομείς της μηχανικής και της τεχνολογίας. Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό αυτών των μηχανικών υλικών συμπεριλαμβάνει τον χειρισμό για την μετάδοση νέων λειτουργικών ιδιοτήτων. Η τρέχουσα επανεξέταση καλύπτει τα πιο πρόσφατα ευρήματα της νόσου Alzheimer βασιζόμενων την νανοεπιστήμη και την τεχνολογία. Τωρινές πρόσφατες μελέτες συμπεριλαμβάνουν την εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και νευρολογικών διαταραχών. Προσεγγίσεις με βάση την νανοτεχνολογία μπορούν να αξιοποιηθούν για τον περιορισμό αυτών των ασθενειών, για την προώθηση λειτουργικής αναγέννησης των κατεστραμμένων νευρώνων. Οι στρατηγικές αυτές προσφέρουν νευροπροστασία με την διευκόλυνση της παράδοσης των φαρμάκων και μικρών μορίων πιο αποτελεσματικών κατά μήκος του φράγματος



αίματος-εγκεφάλου. Νανοτεχνολογία βασισμένη σε προσεγγίσεις δείχνει υποσχόμενη στην βελτίωση των θεραπειών της νόσου Alzheimer. Περεταίρω εργασίες αντιγραφής επί της σύνθεσης και μετατροπής της επιφάνειας των νανοσωματιδίων, πιο μακροπρόθεσμες κλινικές δοκιμές και οι προσπάθειες για να αυξηθεί η επίδραση τους στην θεραπεία της νόσου Alzheimer είναι υποχρεωτικές.

## **Abstract 8**

### **Inflammasomes as therapeutic targets for Alzheimer's disease.**

Alzheimer's disease is the most common form of progressive dementia, typified initially by short term memory deficits which develop into a dramatic global cognitive decline. The classical hall marks of Alzheimer's disease include the accumulation of amyloid oligomers and fibrils, and the intracellular formation of neurofibrillary tangles of hyperphosphorylated tau. It is now clear that inflammation also plays a central role in the pathogenesis of the disease through a number of neurotoxic mechanisms. Microglia are the key immune regulators of the CNS which detect amyloidopathy through cell surface and cytosolic pattern recognition receptors (PRRs) and respond by initiating inflammation through the secretion of cytokines such as interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Inflammasomes, which regulate IL-1 $\beta$  release, are formed following activation of cytosolic PRRs, and using genetic and pharmacological approaches, NLRP3 and NLRP1 inflammasomes have been found to be integral in pathogenic neuroinflammation in animal models of Alzheimer's disease. Therefore, the inflammasomes are very promising novel pharmacological targets which merit further research in the continued endeavor for efficacious therapeutics for Alzheimer's disease (White et al., 2017).

## **Περίληψη**

Η νόσος Alzheimer είναι η πιο κοινή μορφή προοδευτικής άνοιας, χαρακτηρίζεται αρχικά από βραχυπρόθεσμα ελλείμματα μνήμης που αναπτύσσονται σε μια δραματική παγκόσμια γνωστική εξασθένηση. Τα κλασικά σημάδια της νόσου του Alzheimer περιλαμβάνουν την συσσώρευση των αμυλοειδών ολιγομερή και ινίδια, και την ενδοκυτταρική σχηματισμό νευροϊνιδιακών πλεγμάτων υπερφωσφορυλιωμένης ταυ. Είναι πλέον σαφές ότι η φλεγμονή παίζει επίσης κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου μέσα από μια σειρά από νευροτοξικούς μηχανισμούς. Μικρογλοία είναι τα βασικοί ανοσοποιητικοί ρυθμιστές του ΚΝΣ οι οποίοι ανιχνεύουν αμυλοΐδοπαθεια μέσω της κυτταρικής επιφάνειας και κυτοσολικούς υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRS) και αποκρίνονται με την έναρξη της φλεγμονής μέσω της έκκρισης των κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β). Οι Inflammasomes, ρυθμίζουν την αποδέσμευση της IL-1β, που σχηματίζεται μετά την ενεργοποίηση της κυτοσολικής PRRs, και χρησιμοποιώντας γενετικές και φαρμακολογικές προσεγγίσεις, έχουν NLRP3 και NLRP1 inflammasomes έχουν βρεθεί να είναι αναπόσπαστο στο παθογόνο νευροφλεγμονής σε ζωικά μοντέλα της νόσου του Alzheimer. Ως εκ τούτου, οι inflammasomes είναι πολύ ελπιδοφόρα νέα φαρμακολογική τους στόχους που αξίζουν περαιτέρω έρευνα για τη συνέχιση της προσπάθειας για αποτελεσματική θεραπευτική για τη νόσο του Αλτσχάιμερ.

## **Abstract 9**

### **Risk of incident clinical diagnosis of Alzheimer's disease-type dementia attributable to pathology-confirmed vascular disease.**

**INTRODUCTION:** The presence of cerebrovascular pathology may increase the risk of clinical diagnosis of Alzheimer's disease (AD).

**METHODS:** We examined excess risk of incident clinical diagnosis of AD (probable and possible AD) posed by the presence of lacunes and large infarcts beyond AD pathology using data from the Statistical Modeling of Aging and Risk of Transition study, a consortium of longitudinal cohort studies with more than 2000 autopsies. We created six mutually exclusive pathology patterns combining three levels of AD pathology (low, moderate, or high AD pathology) and two levels of vascular pathology (without lacunes and large infarcts or with lacunes and/or large infarcts).

**RESULTS:** The coexistence of lacunes and large infarcts results in higher likelihood of clinical diagnosis of AD only when AD pathology burden is low.

**DISCUSSION:** Our results reinforce the diagnostic importance of AD pathology in clinical AD. Further harmonization of assessment approaches for vascular pathologies is required (Dodge et al., 2016).

## Περίληψη

Η παρουσία εγκεφαλικής αγγειακής πάθησης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για την διάγνωση της νόσου Alzheimer. Εξετάστηκε επιπλέον ο κίνδυνος της προσπίπτουσας κλινικής διάγνωσης της AD (πιθανή και ενδεχόμενη AD) που θέτει η παρουσία κενών και μεγάλων εμφραγμάτων πέρα από την παθολογία της AD με την χρήση δεδομένων από την στατιστική μοντελοποίηση της Γήρανσης και Κίνδυνος μετάβασης μελέτης, μια συμπραξία από διαμήκη μελέτες με περισσότερες από 2000 αυτοψίες. Δημιουργήθηκαν έξι αλληλοαποκλειόμενα παθολογικά μοτίβα που συνδυάζουν τρία επίπεδα παθολογίας AD (χαμηλή, μέτρια και υψηλή παθολογία AD) και δύο επίπεδα της αγγειακής παθολογίας. Η συνύπαρξη των κενών και μεγάλων εμφραγμάτων έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες πιθανότητες για κλινική διάγνωση της AD μόνο όταν η παθολογική επιβάρυνση της είναι χαμηλή. Τα αποτελέσματα ενισχύουν την διαγνωστική σημασία της AD. Η περεταίρω αρμονία των προσεγγίσεων αξιολόγησης για αγγειακές παθήσεις απαιτείται.

## Abstract 10

### **Non human primate models for Alzheimer's disease-related research and drug discovery.**

**INTRODUCTION:** Pathophysiological mechanisms underlying Alzheimer's disease (AD) remain insufficiently documented for the identification of accurate diagnostic markers and purposeful target discovery and development. Nonhuman primates (NHPs) have important translational value given their close phylogenetic relationship to humans and similar developmental paths in (neuro)anatomy, physiology, genetics, and neural functions, as well as cognition, emotion, and social behavior. Areas covered: This review deals with the past and future role of NHP-based research in AD pathophysiology, diagnosis and drug discovery, and touches upon ethical and legal

aspects. Expert opinion: Aging NHPs are not complete phenocopies of human AD. Conceivably, no other species or experimental model will ever develop the full spectrum of AD-typical alterations. Nevertheless, partial - and even negative - models can increase knowledge of disease mechanisms. Modeling complex brain disorders should not be based on a single model or species. Understanding brain diseases relies on knowledge of healthy brain functioning, and given their close phylogenetic relationship to humans, NHPs serve excellent tools in this respect. NHP-based studies remain essential in the development and validation of radiopharmaceuticals for early diagnostic imaging biomarkers, as well as in the efficacy and safety evaluation of new therapeutic approaches, with active immunization or vaccination approaches as front runners (Van & De, 2017).

## **Περίληψη**

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν τη νόσο του Alzheimer (AD) παραμένουν ανεπαρκώς τεκμηριωμένοι για τον προσδιορισμό των ακριβών διαγνωστικών δεικτών και σκοπίμως στοχεύουν την ανάπτυξη και την ανακάλυψη. Μη ανθρώπινα πρωτεύοντα (των NHP) έχουν σημαντική μεταφραστική αξία δεδομένης της στενής φυλογενετικής σχέσης τους με τον άνθρωπο και τα παρόμοια αναπτυξιακά μονοπάτια (νεύρο) ανατομία, τη φυσιολογία, τη γενετική, και τις νευρικές λειτουργίες, καθώς και τη γνωστική λειτουργία, το συναίσθημα και την κοινωνική συμπεριφορά. Τομείς που καλύπτονται: Αυτή η ανασκόπηση ασχολείται με το παρελθόν και το μέλλον του ρόλου της βασισμένης με NHP έρευνας στην παθοφυσιολογία του AD, τη διάγνωση και την ανακάλυψη φαρμάκων, και αγγίζει τις ηθικές και νομικές πτυχές. Η γνώμη των ειδικών : Η γήρανση των NHP δεν είναι πλήρεις phenocopies του ανθρώπινου AD. Θεωρητικά, κανένα άλλο είδος ή πειραματικό μοντέλο θα αναπτύξει ποτέ το πλήρες φάσμα των AD-τυπικών αλλοιώσεις. Παρ' όλα αυτά, αποσπασματικά - ακόμα και αρνητικά - μοντέλα μπορούν να αυξήσουν τη γνώση των πολύπλοκων μηχανισμών της νόσου. Η μοντελοποίηση πολύπλοκων εγκεφαλικών διαταραχών δεν θα πρέπει να βασίζεται σε ένα ενιαίο μοντέλο ή είδος. Η κατανόηση των παθήσεων του εγκεφάλου βασίζεται στη γνώση της υγιούς λειτουργίας εγκεφάλου, και με δεδομένο στενή φυλογενετική σχέση τους με τους ανθρώπους, των NHP παρέχουν άριστα εργαλεία από την άποψη αυτή. Μελέτες βασισμένες στο NHP παραμένουν σημαντικές για την ανάπτυξη και

την επικύρωση των ραδιοφαρμάκων για την έγκαιρη διαγνωστική απεικόνιση βιοδεικτών, καθώς και στην αποτελεσματικότητα και την αξιολόγηση της ασφάλειας των νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων, με ενεργή ανοσοποίηση ή εμβολιαστικές προσεγγίσεις ως λύσεις πρώτης γραμμής.

## **Abstract 11**

### **An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia.**

Ginkgo biloba extracts (GBEs) have been recommended to improve cognitive function and to prevent cognitive decline, but earlier evidence was inconclusive. Here, we evaluated all systematic reviews of GBEs for prevention of cognitive decline, and intervention of mild cognitive impairment (MCI) and dementia. Six databases from their inception to September 2015 were searched. Ten systematic reviews were identified, including reviews about Alzheimer's disease (n = 3), about vascular dementia (n = 1), about both Alzheimer's disease and vascular dementia (n = 2), about Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed dementia (n = 3), and a review about MCI (n = 1). Based on the overview quality assessment questionnaire, eight studies were scored with at least 5 points, while the other two scored 4 points and 3 points, respectively. Medication with GBEs showed improvement in cognition, neuropsychiatric symptoms, and daily activities, and the effect was dose-dependent. Efficacy was convincingly demonstrated only when high daily dose (240 mg) was applied. Compared with placebo, overall adverse events and serious adverse events were at the same level as placebo, with less adverse events in favor of GBE in the subgroup of Alzheimer's disease patients, and fewer incidences in vertigo, tinnitus, angina pectoris, and headache. In conclusion, there is clear evidence to support the efficacy of GBEs for MCI and dementia, whereas the question on efficacy to prevent cognitive decline is still open. In addition, GBEs seem to be generally safe (Zhang et al., 2016).

## **Περίληψη**

Τα εκχυλίσματα Ginkgo biloba (GBEs) συνίσταται για τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας και την αποτροπή γνωστικής εξασθένησης, αλλά πρότερη απόδειξη ήταν

ασαφής. Εδώ, αξιολογήσαμε όλες τις συστηματικές ανασκοπήσεις των GBEs για την πρόληψη της γνωστικής εξασθένησης, και την παρέμβαση της ήπιας γνωστικής δυσλειτουργίας (MCI) και άνοιας. Έξι βάσεις δεδομένων από την ίδρυσή τους έως το Σεπτέμβριο 2015 ερευνήθηκαν. Δέκα συστηματικές ανασκοπήσεις ταυτοποιήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων κριτικές για την νόσο του Alzheimer (η = 3), την αγγειακή άνοια (n = 1), και σχετικά με τη νόσο του Alzheimer μαζί με την αγγειακή άνοια (n = 2), για τη νόσο του Alzheimer μαζί με την αγγειακή άνοια και μικτές άνοιες (n = 3), και μια ανασκόπηση σχετικά με MCI (n = 1). Βασισμένες σε μια επισκόπηση με ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της ποιότητας, οκτώ μελέτες βαθμολογήθηκαν με τουλάχιστον 5 πόντους, ενώ άλλες δύο σημείωσαν 4 πόντους και 3 μονάδες, αντιστοίχως. Η φαρμακευτική αγωγή με GBEs παρουσίασε βελτίωση στη γνωστική λειτουργία, τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα, και τις καθημερινές δραστηριότητες, και το αποτέλεσμα ήταν δοσοεξαρτώμενο. Η αποτελεσματικότητα παρουσιάζοταν πειστικά μόνο όταν εφαρμοζόταν υψηλή ημερήσια δόση (240 mg). Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι συνολικές ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν στο ίδιο επίπεδο με το εικονικό φάρμακο, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες υπέρ της GBE στην υποομάδα των ασθενών με νόσο του Αλτσχάιμερ, και λιγότερες επιπτώσεις στον ίλιγγο, τις εμβοές, τα στηθάγχη, και την κεφαλαλγία. Εν κατακλείδι, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας των GBEs για MCI και άνοιας, ενώ το ερώτημα σχετικά με την αποτελεσματικότητα για την πρόληψη της γνωστικής εξασθένησης είναι ακόμα ανοιχτό. Επιπλέον GBEs φαίνεται να είναι γενικά ασφαλή.

## **Abstract 12**

**New potential strategies for Alzheimer's disease prevention: pegylated biodegradable dexibuprofen nanospheres administration to APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup>.**

Dexibuprofen loaded pegylated poly(lactic-co-glycolic) nanospheres prepared by solvent diffusion method were designed to increase Dexibuprofen brain delivery reducing systemic side effects. Nanospheres exhibited a mean particle size around 200 nm (195.4 nm), monomodal population and negative surface charge. Drug loaded nanospheres showed a sustained release profile, allowing to modify the posology in vivo. Nanospheres were non-toxic neither in brain endothelial cells nor astrocytes and do not cause blood-brain barrier disruption. Nanospheres were able to partially cross the cells barrier and release the drug after co-culture in vitro experiments, increasing Dexibuprofen permeation coefficient. Behavioral tests performed in APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> mice (mice model of familial Alzheimer's disease) showed that nanospheres reduce memory impairment more efficiently than the free drug. Developed nanospheres decrease brain inflammation leading to  $\beta$ -amyloid plaques reduction. According to these results, chronical oral Dexibuprofen pegylated poly(lactic-co-glycolic) nanosystems could constitute a suitable strategy for the prevention of neurodegeneration (Sánchez-López et al., 2016).

## Περίληψη

Το Dexibuprofen με φορτωμένους πολυαιθυλενογλυκολιωμένους (γαλακτικού-συν-γλυκολικού) νανοσφαίρες παρασκευάζεται με τη μέθοδο διάχυσης διαλύτη και σχεδιάστηκε για να αυξήσουν dexibuprofen παράδοση εγκέφαλο μειώνοντας συστημικές παρενέργειες. Νανοσφαίρες παρουσίασαν ένα μέσο μέγεθος σωματιδίου περίπου 200 nm (195,4 nm), μονοτροπικό πληθυσμό και αρνητικό επιφανειακό φορτίο. Φάρμακα φορτωμένα με νανοσφαίρες έδειξαν ένα προφίλ παρατεταμένης απελευθέρωσης, επιτρέποντας να τροποποιηθεί η δοσολογία in vivo. Οι νανοσφαίρες δεν ήταν τοξικοί ούτε στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου, ούτε στα αστροκύτταρα και δεν προκαλούν διάσπαση του φραγμού αίματος-εγκεφάλου. Οι νανοσφαίρες ήταν σε θέση να διασχίζουν εν μέρει το φράγμα κυττάρων και να απελευθερώνουν το φάρμακο μετά συν-καλλιέργεια σε πειράματα in vitro, αυξάνοντας τον συντελεστή διαπερατότητας του dexibuprofen. Συμπεριφορικές δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν σε APP<sup>swe</sup> / PS1<sup>dE9</sup> ποντίκια (μοντέλο ποντικών της νόσου του οικογενούς Alzheimer) έδειξαν ότι οι νανοσφαίρες μειώνουν την εξασθένηση της μνήμης πιο αποτελεσματικά από ό, τι το ελεύθερο φάρμακο. Οι ανεπτυγμένες νανοσφαίρες μειώνουν τη φλεγμονή του εγκεφάλου που οδηγεί σε  $\beta$ -

αμυλοειδούς μείωσης πλακών. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, η χρόνια στοματική dexibuprofen πολυαιθυλενογλυκολιωμένων (γαλακτικού-συν-γλυκολικού) νανοσυστημάτων θα μπορούσε να αποτελέσει μια κατάλληλη στρατηγική για την πρόληψη του νευροεκφυλισμού.

### **Abstract 13**

#### **Hypoxia-inducible factors as neuroprotective agent in Alzheimer's disease.**

Beta amyloid (A $\beta$ )-42 peptide and phosphorylated tau protein have been demonstrated as the pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD). A gradual decline of oxygen and glucose supply to the brain during aging or hypoxia was manifested as a contributing factor to hypometabolism. The brain regions susceptible to hypometabolism are the hippocampus, entorhinal cortex and cognition-associated neocortical regions like parietal, temporal and frontal cortex. In AD patients, the brain regions with hypometabolism can trigger overexpression of amyloid precursor protein and decrease the clearance of A $\beta$ . A $\beta$  and hypoxia can evoke inflammation, oxidative stress and finally neuronal cell death. Among the transcription factors involved in the compensatory mechanism, hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ) has a major role in the cellular adaptation by inducing the expression of several proteins, including vascular endothelial growth factor, erythropoietin and inducible nitric oxide synthase. Therefore, maintaining the HIF-1 $\alpha$  level by inhibiting the prolyl 4-hydroxylase was effective to attenuate the nerve damage during hypoxia and postpone the incidence of AD. Agents such as iron chelators, and heavy metals like cobalt and nickel were demonstrated to be effective in maintaining the HIF-1 $\alpha$  level in the nerve. This review article discusses the possible role of HIF-1 $\alpha$  as a neuroprotector in AD and the future perspectives (Ashock et al., 2017).

#### **Περίληψη**

Το βήτα αμυλοειδές (A $\beta$ ) -42 πεπτίδιο και η φωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη tau έχουν καταδειχθεί ως τα παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου του Alzheimer (AD). Μια σταδιακή πτώση του οξυγόνου και παροχή γλυκόζης στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της γήρανσης ή υποξία εκδηλώθηκε ως παράγοντας που συμβάλλει στην υπομεταβολισμό. Οι περιοχές του εγκεφάλου που είναι επιρρεπή σε υπομεταβολισμό



είναι ο ιππόκαμπος, ο ενδορινικός φλοιός και περιοχές του νεοφλοιού που σχετίζονται με τη γνωστική λειτουργία όπως το βρεγματικό, το χρονικό και το μετωπιαίο φλοιό. Σε ασθενείς με AD, οι περιοχές του εγκεφάλου με υπομεταβολισμό μπορεί να πυροδοτήσει υπερέκφραση της πρόδρομης πρωτεΐνης αμυλοειδούς και να μειώσει την κάθαρση του Αβ. Η Αβ και υποξία μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και τελικά θάνατο των νευρωνικών κυττάρων. Μεταξύ των παραγόντων μεταγραφής που εμπλέκονται στον αντισταθμιστικό μηχανισμό, ο υποξία-διεγερσιμο παράγοντα-1 άλφα (HIF-1α) έχει ένα σημαντικό ρόλο στην κυτταρική προσαρμογή επάγοντας την έκφραση αρκετών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, της ερυθροποιητίνης και ενζύμου νιτρικού οξειδίου. Ως εκ τούτου, διατηρώντας το επίπεδο HIF-1α με αναστολή της 4-υδροξυλάσης προλίνης ήταν αποτελεσματικό για να εξασθενήσει την βλάβη των νευρών κατά τη διάρκεια της υποξίας και να αναβάλλει την συχνότητα της AD. Παράγοντες όπως χηλικές ενώσεις σιδήρου, και βαρέα μέταλλα όπως το κοβάλτιο και το νικέλιο είχαν αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό για τη διατήρηση του επιπέδου HIF-1α στο νεύρο. Αυτό το άρθρο ανασκόπησης συζητά τον πιθανό ρόλο του HIF-1α ως νευροπροστατευτή στην AD και τις μελλοντικές προοπτικές.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- **Βασιλόπουλος, Δ.**, 2008. *Νευρολογία Επιτομή Θεωρίας και Πράξης*. Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις: Π.Χ Πάσχαλιδη
- **Λογοθέτη, Ι.**, 2004. *Νευρολογία Λογοθέτη. Θεσσαλονίκη*: University Studio Press.
- **Μαδιάνος, Μ.**, 2000. *Κλινική Ψυχιατρική*. Αθήνα: Καστανιώτη.
- **Μεντενόπουλος, Γ. & Μπούρας, Κ.**, 2002. *Η νόσος του Alzheimer*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
- **Ραγιά, Α.**, 2005 *Νοσηλευτική Ψυχικής Υγείας*. Ψυχιατρική Νοσηλευτική, Ε έκδοση, Αθήνα.
- **Τσολάκη, Μ. & Κάζης, Α.**, 2005. *Άνοια: Ιατρική και Κοινωνική Πρόκληση*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

### ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- **Ahok, BS, et al**, 2017. *Hypoxia- inducible factor as neuroprotective agent in Alzheimer's disease*.
- **Ansari, SA, et al.**, 2017. *Current opinion in Alzheimer's disease therapy by nanotechnology-based approaches*.
- **Dodge, HH, et al.**, 2016. *Risk of incident clinical diagnosis of Alzheimer's disease-type dementia attributable to pathology-confirmed vascular disease*.
- **Hoeijmakers, L, et al.**, 2016. *Early-life stress lastingly alters the neuroinflammatory response to amyloid pathology in an Alzheimer's disease mouse model*.
- **Frank, H. Netter.**, 2010. *Παθολογία Νευρικό Σύστημα*. Εκδόσεις: Π.Χ Πασχαλίδης. Μεταφρασμένο από Αγγλικά από Πρόλογος Ελληνικής Έκδοσης Κωνσταντίνος Σπέγγος.

- **Greenberg, D.,** 2004. *Κλινική Νευρολογία*. Επιμελεία. Φ, Φωτίου. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.
- **Kahle, W. & Frotcher, M.,** 2010. *Nervous System and Sensory Organs*. Μεταφρασμένο από τα Αγγλικά από τον Λεωνίδα Αρβανίτη. Αθήνα : Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης.
- **Kittle, G.,** 2010. *Φροντίδα ασθενούς με Χρόνιες Νευρολογικές Διαταραχές*. In:K. Osborn, C. Wraa & A. Watson,eds.2010. *Medical-Surgical Nursing: Preparation for Practice*. Μεταφράστηκε από τα Αγγλικά από Αγγελόπουλος Κωνσταντίνος. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης-Broken Hill Publishers LTD. Σελ, 669-703.
- **Lemone, P., Burke, K. & Baudoff, G.,** 2011. *Medical-Surgical Nursing: Critical Thinking in Patient Care*. Τόμος Β.5<sup>η</sup> Έκδοση. Μεταφρασμένο από Αγγλικά από Ιατρικές Εκδόσεις: Λαγός Δημήτριος. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λαγός Δημήτριος.
- **Lemone, P. & Burke, K.,** 2004. *Medical-Surgical Nursing: Thinking in Patient Care*. Τόμος Β.3<sup>η</sup> Έκδοση. Μεταφρασμένο από Αγγλικά από Ιατρικές Εκδόσεις: Λαγός Δημήτριος. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λαγός Δημήτριος.
- **Martin-Rapun, R, et al.,** 2016. *Targeted Nanoparticles for the treatment of Alzheimer disease*.
- **Moraros, J.,** 2017. *The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis*. Volume 34, Focus on treatment, pages 217-226.
- **Park, SA et al.,** 2017. *Cerebrospinal fluid Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer Disease in south Korea*.
- **Sanchez-Lopez, E, et al.,** 2016. *New potential strategies for Alzheimer' disease prevention: pegylated biolated biodegradable dexibuprofen nanospheres administration to APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup>*.
- **Sargeant, TJ,et al.,** 2017. *Endo-lysosomal and autophagic dysfunction: a driving factor of Alzheimer's disease*. Volumes 106-10, pages 33-54

- **Stephen, G.Waxman .,** 2010. Μεταφρασμένο από τα Αγγλικά από τις Ιατρικές Εκδόσεις : Παχαλίδη. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδη.
- **Walsh, C et al.,** 2017. Neuropsychological assessment of neural network plasticity and connectivity: Progress towards early functional biomarkers for disease interception therapies in Alzheimer disease. *Neurosci Biobehav Rev* 73, 340-358.
- **Wold,** 2011. 4<sup>η</sup> Έκδοση. Μεταφρασμένο από τα Αγγλικά από τις Επιστημονικές Εκδόσεις : Παρισιάνου Α.Ε
- **Van Dam, D, et al.,** 2017. *Non human primate models for Alzheimer's disease-related research and drug discovery.* Volume 12, Issue 2, pages 187-200
- **White , CS, et al.,** 2017. *Inflammasomes as therapeutic targets for Alzheimer's disease.* International Society of Neuropathology
- **Zhang, HF, et al.,** 2016. *An overview of systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild impairment and Dementia.* National Natural Science Foundation of China