

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΘΕΜΑ:

«Εκτελεστικές λειτουργίες και ποιότητα ζωής σε υγιείς συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με άνοια τύπου Αλτσχάιμερ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ Της
Ελίνας Πετράκη

Επιβλέπουσα:

Στέλλα Γιακουμάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Νευροψυχολογίας

ΡΕΘΥΜΝΟ, 2013

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

| | |
|--|-----------|
| ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ..... | 4 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 6 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 7 |
| 1. 1 Ορισμός της νόσου και η έννοια της “προκλινικής άνοιας τύπου Αλτσχάιμερ”..... | 9 |
| 1.2 Παράγοντες που οδηγούν στη νόσο Αλτσχάιμερ | 11 |
| 1.3 Οι παράγοντες κινδύνου στον πρώιμο εντοπισμό της νόσου Αλτσχάιμερ. | 13 |
| 1.4 Η μέτρηση των επιπτώσεων της νόσου: η έννοια του προκλινικού δείκτη..... | 15 |
| 1.5 Εκτελεστική λειτουργικότητα. | 18 |
| 1.5.1 Η έννοια και η χρησιμότητα των εκτελεστικών λειτουργιών..... | 18 |
| 1.5.2 Η επίδραση της ηλικίας στην επίδοση των εκτελεστικών λειτουργιών. | 22 |
| 1.6 Το νευροψυχολογικό προφίλ της ήπιας νοητικής διαταραχής και της νόσου Αλτσχάιμερ | 24 |
| 1.7 Ερευνητικές προσπάθειες προσδιορισμού των προκλινικών δεικτών στη νόσο Αλτσχάιμερ | 26 |
| ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ..... | 30 |
| ΜΕΘΟΔΟΣ..... | 31 |
| Συμμετέχοντες | 31 |
| Εργαλεία – Κλίμακες | 33 |
| Εργαλεία – Νευροψυχολογικές δοκιμασίες | 37 |
| ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ..... | 41 |

| | |
|--|-----------|
| ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ..... | 42 |
| 1.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά..... | 42 |
| 1.2 Διαφορές στις ερευνητικές ομάδες ως προς τους δείκτες των νευροψυχολογικών δοκιμασιών | 43 |
| 1.3 Σύγκριση των ερευνητικών ομάδων ως προς την ποιότητα ζωής..... | 45 |
| 1.4 Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της ποιότητας ζωής | 46 |
| 1.5 Παράγοντες που ερμηνεύουν τη διακύμανση της ποιότητας ζωής των υγιών συγγενών μέσω της ανάλυσης παλινδρόμησης με διαδοχικές απαλοιφές μεταβλητών..... | 49 |
| | |
| ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 52 |
| Περιορισμοί..... | 62 |
| Επίλογος | 63 |
| | |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 66 |

Ευχαριστίες

Κατά τη διάρκεια αυτού του κοπιαστικού αλλά και ενδιαφέροντα δρόμου πολλοί ήταν οι άνθρωποι που με βοήθησαν να φτάσω έναν στόχο που αρχικά έμοιαζε πολύ δύσκολος. Ξεκινώντας τη διερεύνηση της νόσου Αλτσχάιμερ άλλαξαν πολλά. Ο ελεύθερος χρόνος μειώθηκε, το άγχος αυξήθηκε όμως η οικογένεια μεγάλωσε και με στήριξε με τον δικό της τρόπο.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ δεν είναι αρκετό στην κα. Στέλλα Γιακουμάκη, επιβλέπουσα Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Νευροψυχολογίας, για τη βοήθεια και την υποστήριξη σε όλα τα στάδια της έρευνας και την υπομονή της σε ό,τι αφορά τα χρονικά περιθώρια που πίεσα.

Για την ολοκλήρωση αυτής της ερευνητικής προσπάθειας αξίζει να εκφραστούν ιδιαίτερες ευχαριστίες στην κα. Μαίρη Τζανακάκη, Ψυχίατρο-Επιστημονικά Υπεύθυνη του Κέντρου Ημέρας Ασθενών Ν. Alzheimer Χανίων, στον κ. Γεώργιο Νικολακάκη, Πρόεδρο, στην κα. Έλια Κυριακουλάκη, Ψυχολόγο καθώς και σε όλο το προσωπικό του Κέντρου. Η συμμετοχή μου στο πρόγραμμα λειτουργίας του Κέντρου καθώς και η πρόσβασή μου στα αρχεία και η χρήση των χώρων για την εκτέλεση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών ήταν η μεγαλύτερη βοήθεια που έλαβα για να ολοκληρωθεί η διπλωματική μου εργασία αλλά και για να αυξήσω τις γνώσεις μου και να κατανοήσω σε βάθος τη νόσο Αλτσχάιμερ και τις επιπτώσεις της στον άνθρωπο που νοσεί και την οικογένειά του.

Παράλληλα, τον ίδιο σημαντικό ρόλο είχε ο κ. Ανδρέας Βαρδιάμπασης, Ψυχίατρος, που από το αρχείο του με έφερε σε επαφή με τους συγγενείς των ασθενών που είχε διαγνώσει. Δεν θα μπορούσε να τύχω καλύτερης προετοιμασίας καθώς οι συγγενείς αυτοί ήταν εξαιρετικά πρόθυμοι για να συμμετέχουν στην έρευνα.

Επίσης, νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω τον αιδεσιμότατο Ιερέα Αντώνιο Αρετάκη, Διευθυντή του Αννουςάκειου Ιδρύματος στο οποίο εργάζομαι, για την στήριξή του και τον χρόνο που μου επέτρεψε να απέχω από την εργασία μου προκειμένου να φτάσω στο τέλος αυτού του δύσκολου δρόμου.

Μα δεν πρέπει να ξεχάσω τους κυριότερους και μοναδικούς συντελεστές στη ζωή μου, τον σύζυγό μου και την κόρη μου, που ήταν δίπλα μου κάθε στιγμή που έπαιρνα από αυτούς για να αφοσιωθώ σε συναντήσεις, αξιολογήσεις, μελέτη, γράψιμο και σβήσιμο. Το ίδιο σημαντική ήταν για μένα η ηθική υποστήριξη που έλαβα από τις συμφοιτήτριες μου Αθηνά Μακρατζάκη

και Δανάη Δάφνη, θυμίζοντας μου ότι όλα μπορώ να τα καταφέρω. Και άλλα ευχαριστώ στις “καινούριες οικογένειες” στις οποίες τελευταία έγινα “μέλος”....

Μα πάνω απ’ όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω κάθε έναν και καθεμία από τους συμμετέχοντες στην παρούσα έρευνα που προσέφεραν τον χρόνο τους και τη διάθεσή τους να βοηθήσουν για ένα κοινό σκοπό: *να αυξηθεί η γνώση για ένα νευροεκφυλιστικό σύνδρομο του οποίου οι επιπτώσεις σε ατομικό, οικογενειακό και κοινωνικό επίπεδο είναι καταστρεπτικές.*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ αποτελούν μία ομάδα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου με την πάροδο της ηλικίας. Παρόλο που οι έρευνες έχουν εντοπίσει κυρίως μνημονικά ελλείμματα ως το κυρίαρχο μοτίβο έκπτωσης αυτών που τελικά ενδέχεται να εμφανίσουν τη νόσο τουλάχιστον 10 χρόνια πριν την διάγνωση, ενισχύεται ολοένα περισσότερο η άποψη ότι μπορεί επιπλέον να υπάρχουν ελλείμματα στην εκτελεστική λειτουργικότητα, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε μία αξιόπιστη και έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Παρουσιάζεται μία ανασκόπηση των ερευνών που εντοπίζουν νευροψυχολογικά ελλείμματα σε σχέση με την εκτελεστική λειτουργικότητα στην προκλινική φάση της νόσου Αλτσχάιμερ. Στη συνέχεια, παρέχονται τα δεδομένα που προέκυψαν από τη νευροψυχολογική εκτίμηση ενός εύρους νοητικών δεικτών και από τις κλίμακες αυτοαναφοράς που μετρούν την ποιότητα ζωής σε 47 υγιείς πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ που εντοπίστηκαν μέσω του Κέντρου Ημέρας Νόσου Αλτσχάιμερ και σε 52 υγιείς συμμετέχοντες με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου ή άλλης νευρολογικής ή ψυχιατρικής διαταραχής. Οι δύο ομάδες του δείγματος εξισώθηκαν ως προς το φύλο, την ηλικία και την εκπαίδευση. Βρέθηκε ότι η ικανότητα μακρόχρονη ανάκλησης και η ικανότητα λήψης αποφάσεων όπως εκτιμάται μέσω του Iowa Gambling Task μπορούν να διαχωρίσουν τις δύο ομάδες καθώς επίσης η κλίμακα General Self Efficacy σε ό,τι αφορά την εκτίμηση της ποιότητας ζωής. Στην ομάδα των υγιών συγγενών η ποιότητα ζωής μπόρεσε να προβλεφθεί ικανοποιητικά κυρίως από την καταθλιπτική συμπτωματολογία (BDI, Beck Depression Inventory), το χαρακτηρισμολογικό άγχος (STAI-Trait) και τον αριθμό των τσιγάρων/ημέρα. Τέλος, δεν κατέστη δυνατό να εντοπιστούν διαφορές σε αμιγώς εκτελεστικούς δείκτες. Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας μπορούν εν μέρει να επαληθεύσουν τα αποτελέσματα άλλων αντίστοιχων ερευνών. Κυρίως, όμως, προσθέτει την αναγκαιότητα εξέτασης πολλαπλών νοητικών δεικτών στην προκλινική φάση της άνοιας τύπου Αλτσχάιμερ και την καθιέρωση μία περιεκτικής νευροψυχολογικής αξιολόγησης για τον πλήρη προσδιορισμό της φύσης και του βαθμού της προκλινικής έκπτωσης σε ομάδες ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο.

Λέξεις κλειδιά: Νευροψυχολογική εκτίμηση, Νοητικές ικανότητες, Νόσος Αλτσχάιμερ, Προκλινική φάση, Θετικό οικογενειακό ιστορικό, Εκτελεστική λειτουργικότητα, Ποιότητα ζωής.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις μέρες μας, η νόσος Αλτσχάιμερ είναι μία διαταραχή που προκαλεί ανησυχία τόσο σε προσωπικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο λόγω του σωματικού, ψυχολογικού και κοινωνικού φορτίου που επιφέρει, ενώ καθίσταται επιτακτική η ανάγκη πρώιμου εντοπισμού και η έγκαιρη αντιμετώπισή της. Η νόσος Αλτσχάιμερ επηρεάζει τις γνωστικές λειτουργίες του ατόμου προσβάλλοντας τη μνήμη, τη μάθηση, την κρίση, την αντίληψη, τον προσανατολισμό, αλλοιώνει το συναίσθημα και διαταράσσει τη συμπεριφορά στο 50 με 60% του συνόλου των ασθενών που εκδηλώνουν άνοια (Αλεξανδρόπουλος, 2009). Οι ασθενείς που γνωρίζουν ότι πάσχουν από τη νόσο Αλτσχάιμερ ξέρουν ότι δεν υπάρχει κάποια αποτελεσματική τροποποιητική θεραπεία, ότι μοιραία θα υποστούν απώλεια των περισσότερων δεξιοτήτων τους και βαθμιαία θα οδηγηθούν σε πρόωρο θάνατο (Selkoe, Mandelkow & Holtzman, 2012).

Τα επιστημονικά ευρήματα για τη νόσο Αλτσχάιμερ είναι πολλά και συχνά συγκεχυμένα. Η νόσος προκαλεί εκφύλιση συγκεκριμένων εγκεφαλικών νευρώνων επιφέροντας, σε πρώτη φάση, ελλείμματα στη μνήμη εργασίας. Είναι δύσκολο να διαγνωστεί έγκαιρα επειδή οι ασθενείς βιώνουν παρόμοια συμπτώματα με αυτά της φυσιολογικής γήρανσης. Μετά από μερικά χρόνια η έκπτωση γίνεται εμφανής σε όλα τα είδη της μνήμης με προεξάρχοντα ελλείμματα στη βραχύχρονη, ακολούθως στη σημασιολογική και στη διαδικαστική μνήμη. Σαν αποτέλεσμα όλες οι νοητικές ικανότητες διαταράσσονται, μεταξύ αυτών η προσοχή και η γλωσσικές ικανότητες (Cupples, Farrer, Sadovnick, Relkin, Whitehouse & Green, 2004). Σήμερα, η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε έναν 65χρονο υπολογίζεται περίπου στο 10.5%. Η συχνότητα διπλασιάζεται κάθε πέντε χρόνια μετά την ηλικία των 65, ενώ στην ηλικία των 85 ετών το 50% θα νοσήσει (Salmon & Bondi, 2009). Το 2010, υπολογίστηκε ότι οι ασθενείς που νοσούν από την άνοια τύπου Αλτσχάιμερ παγκοσμίως ανέρχονταν σε 36 εκατομμύρια ενώ το κόστος περίθαλψης τους υπολογίστηκε σε 604 δισεκατομμύρια. Ένα από τα σημαντικότερα θέματα που αναζητά απάντηση είναι ο εντοπισμός του κατάλληλου χρόνου στον οποίο πρέπει να εφαρμοστεί μια παρέμβαση προκειμένου να δημιουργηθεί ένα βέλτιστο θεραπευτικό παράθυρο (Peters, Beattie, Feldman & Illes, 2013).

Μία υποθετική παρέμβαση που θα καθυστερούσε την έναρξη της νόσου κατά 5 έτη, θα επέφερε 57% μείωση στην επίπτωση της ασθένειας με συνακόλουθη μείωση του κόστους φροντίδας.

Τα πρώτα 60 χρόνια μετά την περιγραφή του συνδρόμου από τον Alois Alzheimer, το 1907, σχεδόν καμία πρόοδος δεν είχε επιτευχθεί για την κατανόηση των αιτιών και των μηχανισμών

μέσα από τους οποίους εκδηλώνεται η ασθένεια. Το 1976, ο Katzman απεύθυνε έκκληση προκειμένου να στραφεί το ενδιαφέρον των ειδικών στη διαταραχή αυτή και προέβλεψε την εξέλιξή της σε πανδημία. Το 1979, ο Stone οργάνωσε στο Σικάγο την Εταιρεία Αλτσχάιμερ (Alzheimer Association) δίνοντας ώθηση στη δημόσια αναγνώριση της νόσου. Σήμερα, υπάρχει μια εντυπωσιακή λίστα υποψηφίων επικίνδυνων γονιδίων και πρωτεϊνών στην προσπάθεια κατανόησης των αιτιολογικών παραγόντων της νόσου Αλτσχάιμερ. Η πρόδρομος πρωτεΐνη του β αμυλοειδούς, τα ομόλογα μέλη της οικογένειας της απολιποπρωτεΐνης 1 και 2, οι προσενιλίνες και η β-σεκρετάση έχουν συσχετιστεί με τη νόσο Αλτσχάιμερ. Παγκοσμίως, γίνεται τεράστια προσπάθεια για τον προσδιορισμό των αιτιών, την έγκαιρη διάγνωση, την κατάλληλη αντιμετώπιση και τη στήριξη των συγγενών και των φροντιστών των ασθενών (Aisen, Cummings, Schneider, 2011. Selkoe, Mandelkow & Holtzman, 2012).

Τα στοιχεία που έχουν προκύψει τόσο από γενετικές όσο και διαχρονικές μελέτες προτείνουν μία χρονική καθυστέρηση δέκα ή περισσότερων ετών ανάμεσα στην έναρξη της παθοφυσιολογικής διαδικασίας της νόσου και της έναρξης των γνωστικών και συμπεριφορικών κλινικών συμπτωμάτων. Η μακρά προκλινική φάση της νόσου Αλτσχάιμερ δίνει μία σημαντική ευκαιρία για κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση μόλις προκύψουν αποτελεσματικές τροποποιητικές θεραπείες. Τα κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου λαμβάνουν υπόψη τους τα βιολογικά, επιδημιολογικά και νευροψυχολογικά ερευνητικά αποτελέσματα προκειμένου να εντοπιστούν οι παράγοντες που προβλέπουν καταλληλότερα την έκπτωση της φυσιολογικής νοητικής κατάστασης σε ήπια γνωστική διαταραχή και εν τέλει στη διάγνωση της νόσου. Οι τελευταίες ανακαλύψεις στον χώρο της νευροαπεικόνισης, των μελετών του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και άλλων βιολογικών δεικτών δίνουν πλέον τη δυνατότητα ανίχνευσης της παθοφυσιολογικής διαδικασίας της νόσου *in vivo*. Τα αποτελέσματα διαχρονικών νευροψυχολογικών μελετών υποδεικνύουν μικρές αλλαγές σε γνωστικούς τομείς που μπορούν να ανιχνευθούν αρκετά χρόνια πριν σε ανθρώπους που πρόκειται να εμφανίσουν ήπια γνωστική διαταραχή. Είναι όμως επίσης, γνωστό, ότι ο εγκέφαλος κάποιων ατόμων στους οποίους εντοπίζονται ευρήματα αντίστοιχα της παθοφυσιολογικής διαδικασίας που αποδίδεται στη νόσο Αλτσχάιμερ, δε θα παρουσιάσουν κανένα σύμπτωμα στη διάρκεια της ζωής τους (Albert, De Kosky, Dickson, Dubois, Feldman, Fox, & Gamst, 2011).

1.1 Ορισμός της νόσου και η έννοια της “προκλινικής άνοιας τύπου Αλτσχάιμερ”

Ο όρος *νόσος Αλτσχάιμερ* αναφέρεται σε μία αργή εξελικτική νευρολογική διαταραχή χωρίς καθορισμένα γεγονότα που να οριοθετούν την έναρξή της ή το πέρασμα από ένα στάδιο βαρύτητας σε άλλο. Τόσο η παθοφυσιολογική διαδικασία της νόσου όσο και η κλινική της συμπτωματολογία γίνονται καλύτερα κατανοητά ως ένα παράλληλο αλλά χρονικά ισορροπημένο συνεχές. Στο προκλινικό στάδιο της ασθένειας τα άτομα είναι ασυμπτωματικά. Προοδευτικά, κάποια από αυτά τα άτομα οδεύουν προς την ήπια γνωστική διαταραχή εμφανίζοντας μικρό βαθμό έκπτωσης χωρίς όμως να πληρούν ακόμη τα σταθμισμένα κριτήρια της κατάστασης αυτής. Εν συνεχεία, η έκπτωση προοδεύει επιτρέποντας την αναγνώριση των κλινικών σταδίων της ήπιας νοητικής διαταραχής έως την πλήρη εξέλιξη της νόσου που χαρακτηρίζεται από μεγάλο βαθμό έκπτωσης σε όλες τις βαθμίδες της λειτουργικότητας και των γνωστικών ικανοτήτων. Αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι η ενσωμάτωση αυτού του συνεχούς της διαδικασίας της έκπτωσης στην κλινική και ερευνητική πρακτική και ο εντοπισμός των ανθρώπων που πιθανότατα θα ωφεληθούν περισσότερο από την πρόωμη παρέμβαση (Johnson, Minoshima, Bohnen, Donohoe, Foster, Herscovitch, Karlawish, et al., 2013. Salmon & Bondi, 2009).

Σύμφωνα με την 4η έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχιατρικών Διαταραχών (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994), τρία είναι τα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται προκειμένου να γίνει η διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ: α) η εκδήλωση ανοϊκού συνδρόμου, β) με ύπουλη έναρξη και γ) χωρίς την ύπαρξη άλλης αιτιολογίας που να ερμηνεύει την κατάσταση. Ωστόσο, για ερευνητικούς σκοπούς χρησιμοποιούνται ευρύτερα τα κριτήρια που έχουν προταθεί από το National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke της Εταιρείας Νόσου Αλτσχάιμερ και Συναφών Διαταραχών (Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association, NINCDS-ADRA, McKhann, Drachman, Folstein, Katzman, Price & Stadlan, 1984). Αυτά τα κριτήρια κάνουν διαχωρισμό ανάμεσα στη βέβαιη και την πιθανή νόσο Αλτσχάιμερ και επομένως είναι πιο ειδικά από τα κριτήρια του DSM-IV.

Δύο ομάδες κριτηρίων έχουν διαμορφωθεί για τον προσδιορισμό της νόσου (National Institute on Aging, Alzheimer’s Association, Albert, De Kosky, Dickson, Dubois, Feldman, Fox & Gamst, 2011):

- (1) τα *πυρηνικά κλινικά κριτήρια* που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν από τους παροχείς υγειονομικής φροντίδας που δεν έχουν πρόσβαση σε εξελιγμένες απεικονιστικές τεχνικές ή αναλύσεις του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, και
- (2) τα *ερευνητικά κριτήρια* που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ερευνητικά κλινικά πλαίσια που ενσωματώνουν τη χρήση των βιολογικών δεικτών βασισμένοι σε απεικονιστικές μετρήσεις ή σε μετρήσεις του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Η τελική ομάδα κριτηρίων περιλαμβάνει τέσσερα επίπεδα βεβαιότητας, με βάση την παρουσία και τη φύση των ευρημάτων των βιολογικών δεικτών.

Υποστηρίζεται ότι στο προκλινικό στάδιο της νόσου Αλτσχάιμερ η πρωιμότερη ανιχνεύσιμη παθολογική αλλαγή είναι η συσσώρευση του β αμυλοειδούς. Έως σήμερα δεν υπάρχει συγκεκριμένο κατώτατο όριο της κατανομής της εγκεφαλικής παθολογίας ή συγκεκριμένος συνδυασμός ανωμαλιών των βιολογικών δεικτών που να μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων. Οι έρευνες υποθέτουν ένα πλήθος παραγόντων που είτε συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου είτε στην προστασία από τη νόσο ή στη ρύθμιση της σχέσης της παθοφυσιολογικής διαδικασίας και των κλινικών της σταδίων, όπως για παράδειγμα η ανθεκτικότητα του εγκεφάλου και άλλοι προστατευτικοί γενετικοί παράγοντες ή περιβαλλοντικές επιρροές (Sperling et al., 2011).

Είναι γνωστό ότι η νόσος Αλτσχάιμερ μπορεί να μεταβιβαστεί με έναν κληρονομικά κυρίαρχο αυτοσωμικό τρόπο. Όσοι έχουν συγγενείς με νόσο Αλτσχάιμερ έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν την ασθένεια. Οι μελέτες διδύμων αναφέρουν ότι υπάρχει δείκτης συμφωνίας κατά 40-50% στους διζυγωτικούς διδύμους και 50-80% στους μονοζυγωτικούς. Ακόμη και οι ασυμπτωματικοί πρώτου βαθμού συγγενείς αυτών με τη νόσο εκδηλώνουν μοτίβα γνωστικής έκπτωσης που παρουσιάζουν ομοιότητες με αυτά που εμφανίζονται στους ασθενείς, όπως μείωση της λεκτικής μνήμης και μάθησης, της συνολικής εγκεφαλικής λειτουργίας και του δείκτη νοημοσύνης. Πιο συγκεκριμένα, η ύπαρξη νευροψυχολογικών ελλειμμάτων μπορεί να αποτελέσει πρόδρομο σημάδι της ασθένειας. Αυτά που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι τα γενικά γνωστικά ελλείμματα στη λειτουργικότητα και τη μνήμη και λιγότερο ή άνισα επιμέρους πτυχές της γνωστικής λειτουργικότητας όπως οι εκτελεστικές λειτουργίες. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η μνήμη είναι η πιο εμφανής απώλεια για τους ασθενείς και επίσης πιθανότατα είναι απαραίτητο πρώτα να εγκατασταθεί μία συνολική αλλαγή για να μπορούν στη συνέχεια να αναζητηθούν συγκεκριμένα ελλείμματα σε επιμέρους τομείς (Albert, De Kosky, Dickson, Dubois, Feldman, Fox & Gamst, 2011).

1.2 Παράγοντες που οδηγούν στη νόσο Αλτσχάιμερ

Η νόσος Αλτσχάιμερ είναι η πιο συχνή μορφή άνοιας, αποτελώντας το 50-70% των περιπτώσεων άνοιας (Fratiglioni, Launer, Andersen, Breteler, Copeland & Dartigues, 2000. Fratiglioni, De Ronchi & Aguero-Torres, 1999). Πρόκειται για μία μη αναστρέψιμη νευροεκφυλιστική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση πλακών που περιέχουν το πεπτίδιο του β αμυλοειδούς (Αβ) και νευροϊνιδιακών κόμβων που περιέχουν την πρωτεΐνη tau, στον εγκεφαλικό φλοιό (Hardy & Selkoe, 2002).

Γενικότερα, τα πρώτα στάδια της νόσου Αλτσχάιμερ χαρακτηρίζονται από ελλείμματα στην *κατονομασία αντικειμένων* και στη *σημασιολογική ευχέρεια* σε σύγκριση με άτομα που δεν έχουν την προδιάθεση της νόσου, παρόλο που οι δύο αυτές γλωσσικές λειτουργίες αναπαριστούν ελαφρώς διαφορετικές νευρωνικές διαδικασίες. Μπορούν, όμως, να επηρεαστούν παράλληλα καθώς και οι δύο λειτουργίες απαιτούν την ταχεία παραγωγή και ανάκληση λεκτικών πληροφοριών από τη σημασιολογική μνήμη. Πολλά είναι τα στοιχεία που υποδεικνύουν ότι οι δομές στις οποίες εδράζεται η σημασιολογική μνήμη είναι ανάμεσα στις περιοχές που βιώνουν τις πρωιμότερες απώλειες κατά την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου Αλτσχάιμερ. Μερικές από αυτές μπορεί να ξεκινήσουν λόγω των αρχικών αλλαγών που συντελούνται στον κροταφικό, βρεγματικό και μετωπιαίο λοβό των ασθενών (Miller, Rogers, Siddarth & Small, 2005).

Παρόλο που η υπόθεση του αμυλοειδούς αποτελεί την κυρίαρχη υπόθεση για την ερμηνεία της παθογένεσης της νόσου Αλτσχάιμερ, μία ακόμα θέση που έχει διατυπωθεί είναι ότι η νόσος Αλτσχάιμερ δεν είναι νευροεκφυλιστική αλλά μάλλον αγγειακή νόσος. Αυτή η θέση στηρίζεται στην υπόθεση ότι η νευροεκφύλιση προκαλείται από καταπληξία του εγκεφάλου, η οποία με τη σειρά της προκαλείται από αγγειακούς παράγοντες (Tong, Nicolakakis, Kocharyan & Hamel, 2005).

Δύο είναι τα κυρίαρχα παθοφυσιολογικά μοντέλα που επιδιώκουν να ερμηνεύσουν τα μοτίβα εξέλιξης των γνωστικών επιδόσεων σε άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο να εκδηλώσουν τη νόσο Αλτσχάιμερ. Το πρώτο μοντέλο υποστηρίζει ότι η παθολογική διαδικασία της νόσου Αλτσχάιμερ ξεκινά 8 με 9 χρόνια πριν την εμφάνιση του κλινικού σταδίου. Αρχικά, η γνωστική έκπτωση είναι αργή εκφράζοντας την ισορροπία ανάμεσα στην πρόοδο της παθολογικής διαδικασίας και των βιολογικών, ψυχολογικών και περιβαλλοντικών αντισταθμιστικών μηχανισμών. Σε δεύτερο χρόνο, η γνωστική έκπτωση επιταχύνεται είτε λόγω της αδυναμίας των αντισταθμιστικών μηχανισμών ή λόγω μίας ταχύτερης προόδου της

παθολογικής διαδικασίας. Το δεύτερο μοντέλο πρεσβεύει ότι η παθολογική διαδικασία ξεκινά 3 με 4 χρόνια πριν την κλινική έκφραση της νόσου Αλτσχάιμερ και την ερμηνεύει ως επιταχυνόμενη γνωστική έκπτωση. Η πρώτη προκλινική περίοδος κατά την οποία ξεκινά η γνωστική έκπτωση οφείλεται στην επίδραση της έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο, όπως χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο, μεγάλη ηλικία και ποικίλα αίτια γνωστικής έκπτωσης που μπορεί να επιταχύνουν την κλινική έκφραση της νόσου, όπως η αγγειακή βλάβη. Η υπόθεση του *γνωστικού αποθέματος* προτείνει ότι το υψηλό εκπαιδευτικό επίπεδο θα μπορούσε να καθυστερήσει την κλινική έκφραση της νόσου Αλτσχάιμερ, παρ' όλες τις νευροπαθολογικές αλλαγές που αναπτύσσονται στον εγκέφαλο (Le Carret, Auriacombe, Letenneur, Bergua, Dartigues, Fabrigoule, 2005).

Η διαφορά ανάμεσα σε αυτά τα δύο μοντέλα έχει σημαντικές επιπτώσεις στις στρατηγικές πρόληψης της νόσου. Στο πρώτο μοντέλο, ο καλύτερος χρόνος εφαρμογής προληπτικών στρατηγικών θα ήταν στην αρχική περίοδο έκπτωσης, προκειμένου η νοσογόνος διαδικασία να ανασταλεί ή οι ασθενείς να αποκτήσουν τη δυνατότητα να αναπτύξουν αντισταθμιστικούς μηχανισμούς. Στο δεύτερο μοντέλο, ο καλύτερος χρόνος για την εφαρμογή κάποιας προληπτικής παρέμβασης θα ήταν στη δεύτερη περίοδο της ταχείας έκπτωσης ώστε να παρέμβει άμεσα στην παθολογική διαδικασία (Amieva, Jacqmin-Gadda, Orgogozo, Le Carret, Helmer, Letenneur, Barberger-Gateau, Fabrigoule & Dartigues, (2005).

1.3 Οι παράγοντες κινδύνου στον πρώιμο εντοπισμό της νόσου Αλτσχάιμερ

Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για τη νόσο Αλτσχάιμερ είναι η ηλικία. Ένα άτομο χωρίς οικογενειακό ιστορικό της νόσου Αλτσχάιμερ έχει 15% κίνδυνο να αναπτύξει τη νόσο στη διάρκεια της ζωής του αλλά αυτός ο κίνδυνος ποικίλει σημαντικά με βάση την ηλικία. Σε ό,τι αφορά το φύλο οι περισσότερες έρευνες δίνουν ένα μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης στις γυναίκες (Gambassi, Lapane, Landi, Sgadari, Mor & Bernabei, 1999). Αυτό πιθανότατα αντανακλά το μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης που κατέχουν οι γυναίκες. Μικρότερες διαφορές, αν και όχι σε όλες τις έρευνες, έχουν εντοπιστεί ανάμεσα στις φυλές που ίσως να αντανακλούν γενετική διαφορά (Green, Cupples, Go, Benke, Edeki, Griffith, Williams, Hipps, Graff-Radford, Bachman, Farrer, 2002).

Το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο έχει συσχετιστεί με έναν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου Αλτσχάιμερ (Teresi, Grober, Eimicke, Ehrlich, 2012). Υποστηρίζεται ότι οι άνθρωποι με υψηλό εκπαιδευτικό επίπεδο έχουν μεγαλύτερο «γνωστικό απόθεμα» για να αντιμετωπίσουν τις νευροπαθολογικές αλλαγές που προκύπτουν από τη νόσο και να παρατείνουν την έναρξη της κλινικής τους εκδήλωσης. Η ικανότητα αποθέματος αποτελεί μία δυνατότητα του εγκεφάλου που είναι παρούσα από τη γέννηση και ρυθμίζει όχι μόνο την επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων όπως ο πολλαπλασιασμός των συναπτικών συνδέσεων που προκύπτει από τον γνωστικό ερεθισμό αλλά και την ικανότητα να χρησιμοποιεί αποτελεσματικές αντισταθμιστικές γνωστικές στρατηγικές (D'Amelio & Rossini, 2012). Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη συχνότητα εκδήλωσης της νόσου (Sattler, Toro, Schönknecht & Schröder, 2012). Ένα υψηλότερο απόθεμα, που έχει προκύψει μέσα από τον τρόπο ζωής, μπορεί να επηρεάσει πρωταρχικά την ικανότητα των ατόμων να ανταπεξέλθουν στην παθοφυσιολογική διαδικασία της νόσου για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, αλλά μπορεί επίσης να συσχετιστεί με ταχεία μείωση αμέσως μετά από ένα σημείο παρατηρώντας την αποτυχία των αντισταθμιστικών μηχανισμών. Στη βιβλιογραφία, έχει περιγραφεί εκτενώς η ικανότητα του εγκεφάλου να αντιστέκεται σε παθολογικές προσβολές, πιθανότατα λόγω μεγαλύτερης συναπτικής πυκνότητας ή μεγαλύτερου αριθμού υγιών νευρώνων διατηρώντας ένα επαρκές νευρωνικό υπόστρωμα που στηρίζει τη λειτουργικότητα του ατόμου (Van Itallie, 2013). Η ικανότητα αυτή αποδίδεται στο εγκεφαλικό απόθεμα. Σε αντίθεση με το γνωστικό απόθεμα, θεωρείται ότι αναπαριστά την ικανότητα εμπλοκής διαφορετικών εγκεφαλικών δικτύων ή γνωστικών στρατηγικών για να αντιμετωπίσει τις επιδράσεις της εξελισσόμενης παθολογίας (Clarke, Ailshire, House, Morenoff, King, Melendez & Langa, 2012). Δεν υπάρχει, ωστόσο, ένα ξεκάθαρο όριο ανάμεσα σε αυτές τις δύο έννοιες εξαιτίας πολλών πιθανών

παραγόντων, όπως η υψηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση ή η εμπλοκή σε γνωστικά διεγερτικές δραστηριότητες που μπορούν να συμβάλλουν και στις δύο μορφές αποθεμάτων.

Η μελέτη του ρόλου των *κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων* σαν παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου Αλτσχάιμερ έχει αντικρουόμενα ευρήματα. Πολλές μελέτες, αλλά όχι όλες, αναφέρουν σημαντικά υψηλή συχνότητα κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης στο ιστορικό ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ αν και κάποια στοιχεία μαρτυρούν ότι αυτό ισχύει μόνο για τους άντρες (Fleminger, Oliver, Lovestone, Rabe-Hesketh & Giora, 2003).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για τους οποίους έχει βρεθεί θετική συσχέτιση με την εκδήλωση της νόσου Αλτσχάιμερ είναι το *χαμηλό επίπεδο οιστρογόνων* στην περίοδο μετά την εμμηνόπαυση (O'Hagan, Wharton & Kehoe, 2012) και πολλοί ακόμα ερευνώνται όπως οι κίνδυνοι που σχετίζονται με *αγγειοεγκεφαλικούς παράγοντες* (Chui, Zheng, Reed, Vinters & Mack, 2012). Το *κάπνισμα* σε κάποιες επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται να έχει ένα προστατευτικό ρόλο ενώ ο κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται όταν υπάρχει *κατάχρηση αλκοόλ, υψηλή αρτηριακή πίεση, χοληστερόλη και ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη* (Tong, Nicolakakis, Kocharyan, & Hamel, 2005). Η *καταθλιπτική συμπτωματολογία, η απάθεια και το χρόνιο ψυχολογικό στρες* έχουν επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ήπιας νοητικής διαταραχής και άνοιας τύπου Αλτσχάιμερ (Wilson, Evans, Bienias, de Leon, Schneider, Bennet, 2003). Αντίθετα, υποστηρίζεται ότι η εμπλοκή σε *νοητικές δραστηριότητες, η σωματική άσκηση* και οι *κοινωνικές αλληλεπιδράσεις* μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της ήπιας νοητικής διαταραχής και της άνοιας τύπου Αλτσχάιμερ (Fratiglioni, Wang, Ericsson, Maytan & Winblad, 2000).

Τα άτομα που επιλέγουν να ελεγχθούν γενετικά σχετικά με τα γονίδια που ενοχοποιούνται για τη νόσο Αλτσχάιμερ, στην πλειοψηφία τους είναι συγγενείς κάποιου ασθενή. Το μεγαλύτερο κίνητρο αυτών των ατόμων είναι η θέλησή τους να προετοιμαστούν για το μέλλον. Το θεωρητικό μοντέλο της *προετοιμασίας για τη μελλοντική φροντίδα του Sorensen* (Mak, & Sorensen, 2011) βασίζεται στο ότι η δυναμική αντιμετώπιση μπορεί να απομονώσει ή να αποτρέψει τις αρνητικές επιδράσεις των έντονων στρεσογόνων γεγονότων ζωής στρέφοντας το ενδιαφέρον του ατόμου σε αλλαγές που σχετίζονται με την προστασία του και τη μακροχρόνια φροντίδα (Sorensen & Pinquart, 2001). Το να είναι κάποιος σε θέση να αναμένει πιθανές αλλαγές στον τρόπο ζωής του μπορεί να ερμηνεύσει ένα μέρος του άγχους που συνδέεται με τον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου Αλτσχάιμερ, δηλαδή το φαινόμενο της *προσμονής της νόσου*. Η προσέγγιση αυτή προσφέρει σε ανθρώπους, που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο λόγω της γενετικής τους ευαισθησίας, *μοτίβα σχεδιασμού* με στόχο να αποκτήσουν ευαισθησία που μπορεί να λειτουργήσει προληπτικά στο μέλλον τους.

1.4 Η μέτρηση των επιπτώσεων της νόσου: η έννοια του προκλινικού δείκτη

Οι βιολογικοί δείκτες, όπως αυτοί που ερευνώνται στη νόσο Αλτσχάιμερ, είναι συγκριτικοί σωματικοί δείκτες που μπορούν αξιόπιστα να μετρηθούν καταδεικνύοντας την παρουσία ή απουσία μίας ασθένειας ή την πιθανότητα εμφάνισής της στο μέλλον. Για παράδειγμα, τα επίπεδα γλυκόζης είναι βιολογικοί δείκτες για τον διαβήτη και τα επίπεδα χοληστερόλης είναι βιολογικοί δείκτες για τις καρδιακές παθήσεις.

Οι βιολογικοί δείκτες παίζουν ρόλο όχι μόνο στη διάγνωση ή την προγνωστική μέτρηση του κινδύνου εκδήλωσης της νόσου Αλτσχάιμερ αλλά και στον έλεγχο της θεραπείας. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης της νόσου Αλτσχάιμερ γίνεται όταν τα άτομα έχουν ήδη εκδηλώσει συγκεκριμένα συμπτώματα γνωστικής διαταραχής και ουσιαστικά όλες οι ενδείξεις συγκλίνουν στο ότι η γνωστική διαταραχή ξεκινά πριν την επίσημη διάγνωση. Γι' αυτό το λόγο έχουν γίνει προσπάθειες προσδιορισμού των δεικτών που σχετίζονται με τη νόσο προκειμένου να προσφερθεί ένα κατάλληλο πλαίσιο για πρόωμη διάγνωση. Παρά τις διαφοροποιήσεις που μπορεί να υπάρχουν, υπάρχει συμφωνία στο ότι οι ιδανικοί δείκτες είναι οι μη επεμβατικοί που προϋποθέτουν απλή εφαρμογή και έχουν χαμηλό κόστος. Μέχρι στιγμής, τα πλέον αξιόπιστα και επαληθευμένα δεδομένα στην βιβλιογραφία προέρχονται από τις μελέτες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) που εντοπίζουν μειωμένη περιεκτικότητα του β αμυλοειδούς και αύξηση της πρωτεΐνης tau στους ασθενείς σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα. Επιπλέον, υπάρχει ένα εμπορικό τεστ (Athena Diagnostics, Worcester, MA, Kerchner & Holbrook, 2012) που υπόσχεται αποτελέσματα με 90% ευαισθησία και 80% ειδικότητα για τη διάγνωση της νόσου ενημερώνοντας τον ενδιαφερόμενο για το ποσοστό κινδύνου που διατρέχει. Εδώ τίθεται το ερώτημα εάν η διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα αυτού του τεστ είναι τόσο καλή, γιατί δεν χρησιμοποιείται πιο συχνά. Αυτό ίσως να οφείλεται στις αντιλαμβανόμενες δυσκολίες που σχετίζονται με την οσφρονωτιαία παρακέντηση. Επίσης, ίσως οι κλινικοί θεωρούν ότι δεν υπάρχει διαγνωστικό πλεονέκτημα σε αυτή τη διαδικασία σε σύγκριση με μη παρεμβατικές γνωστικές και άλλες δοκιμασίες καθώς επίσης το κόστος της εξέτασης και η έλλειψη συγκεκριμένων τροποποιητικών της νόσου θεραπευτικών επιλογών κάνει τους κλινικούς διστακτικούς (Fillenbaum, Bell, Morris, Mohs, Mirra, Davis, Tariot, et al., 2008).

Η βιβλιογραφία είναι αχανής σε ότι αφορά τους βιολογικούς δείκτες που μαρτυρούν τα γνωστικά και συμπεριφορικά αποτελέσματα της νόσου χωρίς να υπάρχει ωστόσο απόλυτη σαφήνεια στα αίτια και τη θεραπευτική αντιμετώπισή της και για το ποιος ή ποια ομάδα

βιολογικών δεικτών προσφέρουν ασφαλέστερη διάγνωση. Ακόμα και στο πεδίο των βιολογικών δεικτών που βασίζονται στο ENY, υπάρχει ασάφεια για το αν το β-αμυλοειδές ή η πρωτεΐνη tau προσφέρει περισσότερη διαγνωστική ακρίβεια. Ενώ οι κλινικές ενδείξεις των βιολογικών δεικτών στην ήπια γνωστική διαταραχή και στη νόσο Αλτσχάιμερ είναι φανερές, είναι ελάχιστες οι αποδεδειγμένες κλινικές ενδείξεις σε ασυμπτωματικά άτομα που μπορεί να βρίσκονται σε κίνδυνο εκδήλωσης της άνοιας (Silverman, Li, Zaccario, Smith, Schmeidler, Mohs, Davis, 1994). Άλλοι δείκτες που έχουν καθιερωθεί στην κλινική πράξη είναι οι μετρήσεις των εγκεφαλικών δομών και της λειτουργικότητας όπως αυτές που μετρούν την εγκεφαλική ατροφία, τον μεταβολισμό της γλυκόζης, την αιματική ροή, τις εναποθέσεις αμυλοειδούς, τις υπερπυκνότητες της λευκής ουσίας και τους γενετικούς δείκτες όπως η παρουσία του αλληλόμορφου της απολιποπρωτεΐνης ε4 στο γονιδίωμα (Richard & Amouyel, 2001). Οι υποκειμενικές ενοχλήσεις για τη μνημονική λειτουργία και οι αναφορές της οικογένειας για τη μείωση της νοητικής ικανότητας του συγγενή τους αποτελούν επίσης στοιχεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την κλινική εξέταση ενός ατόμου (Clare, Roth & Pratt, 2005).

Η αναγνώριση συγκεκριμένων παραγόντων προστασίας ή αύξησης του κινδύνου μπορούν να βοηθήσουν στη διαφοροποίηση ανάμεσα στην προκλινική νόσο και τη μη προοδευτική γνωστική έκπτωση. Τέτοιοι παράγοντες θεωρούνται η εμπλοκή σε διανοητικές δραστηριότητες ενώ πέρα από τους γενετικούς δείκτες, η υπέρταση, η κρανιοεγκεφαλική κάκωση, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η ευπάθεια στο στρες καθώς και η κοινωνική απομόνωση έχουν συσχετιστεί με την αύξηση του κινδύνου σε άτομα χωρίς κλινικές ενδείξεις της νόσου. Από ερευνητικής άποψης, το θέμα που εγείρεται είναι ότι παρόλο που διαφορετικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί ότι μπορούν να προβλέψουν με ακρίβεια αν το άτομο βρίσκεται στην προκλινική φάση της νόσου, πολύ σπάνια αυτοί χρησιμοποιούνται στο ίδιο προβλεπτικό μοντέλο (Backman, Small, Jones, Berger & Laukka, 2005).

Στην αναζήτηση των νοητικών δεικτών που έχουν χρησιμοποιηθεί στις έρευνες οι κυριότερες αναφορές γίνονται σε ελλείμματα στην ενεργό μνήμη και ειδικότερα σε διαταραχές της άμεσης μνήμης ή της μάθησης νέου υλικού, καθώς φαίνεται ότι αυτή η ικανότητα επηρεάζεται από τα πρώτα στάδια της νόσου Αλτσχάιμερ. Άλλοι πρώιμοι δείκτες που έχουν μελετηθεί αφορούν τόσο την ικανότητα προσοχής όσο και προσανατολισμού στον χώρο και στον χρόνο. Τελευταία, όλο και περισσότερο υποστηρίζεται ότι η σημασιολογική μνήμη θα μπορούσε να αποτελέσει έναν προκλινικό δείκτη της νόσου Αλτσχάιμερ. Δυσκολίες στην κατονομασία αντικειμένων και παραγωγή λιγότερων κατηγοριών στην πολύ ευαίσθητη δοκιμασία λεκτικής ευχέρειας COWAT εντοπίζονται από τα πρώτα στάδια της ασθένειας

ακόμη και στις προκλινικές φάσεις της σε σύγκριση με τους υγιείς. Άλλοι δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η ανάκληση λίστας λέξεων, η αναγνώριση διάσημων προσώπων, οι οπτικοχωρικές δοκιμασίες και οι δοκιμασίες αντικατάστασης ψηφίων (Cuetos, Rodriguez & Menendez, 2009. Small, Herlitz, Fratiglioni, Almkvist & Backman, 1997). Σε μια άλλη έρευνα ο Dudas και οι συνεργάτες του (2005) συνδύασαν μία σημασιολογική δοκιμασία και μία δοκιμασία επεισοδίων καταφέροντας να διακρίνουν επιτυχώς τους ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ από τους ασθενείς με ήπια νοητική διαταραχή. Ο συνδυασμός διαφορετικών δοκιμασιών είναι πολύ σημαντικός επειδή η πορεία της έκπτωσης είναι διαφορετική για κάθε ικανότητα και για κάθε άτομο. Τα ελλείμματα στη βιωματική μνήμη είναι χαρακτηριστικά και στους υγιείς ηλικιωμένους άνω των 65 ετών χωρίς, όμως, να εμφανίζουν κάποια παθολογία (Cowan, 1998). Αντίθετα, παρόλο που η σημασιολογική μνήμη δέχεται μικρότερη επιδείνωση από τη βιωματική μνήμη, είναι πιο σταθερή στα υγιή άτομα απ' ότι στον πληθυσμό των ασθενών και επομένως μπορεί να τους διαχωρίσει καλύτερα ειδικά στα πολύ αρχικά στάδια (Monsel, 2003. Wecker, Kramer, Wisniewski, Delis, Kaplan, 2000).

Επίσης, παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και η εκπαίδευση επηρεάζουν την εμφάνιση και την πορεία της άνοιας και ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν ερμηνεύεται η γνωστική έκπτωση που δεν πληροί ακόμα τα κριτήρια της διάγνωσης της άνοιας τύπου Αλτσχάιμερ (Small, Ercoli, Silverman, Huang, Komo, Bookheimer, Lavretsky, 2000. Backman, Small, Jones, Berger & Jonsson-Laukka, 2005).

1.5 Εκτελεστική λειτουργικότητα

1.5.1 Η έννοια και η χρησιμότητα των εκτελεστικών λειτουργιών

Η ολοένα αυξανόμενη ικανότητα ενός ατόμου να ελέγχει τις σκέψεις και τις δράσεις του σχετίζεται με την ανάπτυξη των εκτελεστικών λειτουργιών, ένας όρος ομπρέλα που περιλαμβάνει ποικίλες γνωστικές διαδικασίες που υπηρετούν μία στοχευμένη συμπεριφορά (Bunge, Dudukovic, Thomason, Vaidya & Gabrieli, 2002). Οι εκτελεστικές λειτουργίες είναι υψηλού επιπέδου λειτουργίες, πολύ σημαντικές σε νέες ή απαιτητικές καταστάσεις που απαιτούν μία ταχύτατη και ευέλικτη προσαρμογή της συμπεριφοράς στις εναλλασσόμενες απαιτήσεις του περιβάλλοντος. Οι ανώτερου επιπέδου γνωστικές προκλήσεις απαιτούν τη συμμετοχή τόσο υποφλοιϊκών όσο και φλοιϊκών εγκεφαλικών περιοχών, πολλές από τις οποίες έχουν νευρωνικά μονοπάτια που οδηγούν στους μετωπιαίους λοβούς (Alvarez & Emory, 2006). Συνεπώς, οι μετωπιαίοι λοβοί αναλαμβάνουν την ενορχήστρωση ενός εύρους λειτουργικών ικανοτήτων. Αναλογικά, η εκτελεστική λειτουργικότητα θα μπορούσε να παρομοιαστεί με έναν διευθυντή, ο οποίος δεν είναι αναγκαστικά ειδικός σε κάποιον τομέα αλλά είναι υπεύθυνος για την επιτήρηση και τη διαχείριση πολλών διαφορετικών τμημάτων (Salthouse, Atkinson & Berish, 2003).

Η χαμηλή επίδοση μπορεί να αποδοθεί με ψυχολογικούς όρους στη δυσλειτουργία των διαδικασιών ελέγχου της αντίληψης και με νευροανατομικούς όρους στην βλάβη του μετωπιαίου λοβού. Οι εκτελεστικές λειτουργίες, για ένα μέρος των ερευνητών, αποτελούν ένα ενιαίο σύνολο σε ότι αφορά την οργάνωσή τους που δρουν σαν ένας κεντρικός εκτελεστής που συντονίζει και ενοποιεί την αισθητηριακή, την αντιληπτική και εκφραστική γλώσσα, την προσοχή, τη μνήμη εργασίας, την αφαιρετική σκέψη, την ικανότητα λήψης αποφάσεων, τον σχεδιασμό κινήσεων και τις διαδικασίες κινητικής απόκρισης μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτό σημαίνει ότι τα γνωστικά και συμπεριφοριστικά ελλείμματα μετά από βλάβη στον μετωπιαίο και προμετωπιαίο φλοιό μπορούν να ερμηνευθούν υπό τους όρους ενός δυσλειτουργικού συστήματος (Zhang, Han, Verhaeghen & Nilsson, 2007). Παρόλα αυτά, οι ενδείξεις για την ύπαρξη μίας εγκεφαλικής εστίας στην οποία μπορούν να αποδοθούν τα ελλείμματα των εκτελεστικών λειτουργιών είναι ανίσχυρες (Burgess, 1997). Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι εκτελεστικές λειτουργίες γίνονται αντιληπτές ως ένα μη ενοποιημένο σύστημα που περιλαμβάνει πολλές διακριτές γνωστικές διαδικασίες με σχετικά εστιακή νευρωνική αναπαράσταση (Alvarez & Emory, 2006. Kray, Li & Lindenberger, 2002).

Η εξέταση των εκτελεστικών λειτουργιών είναι σημαντική σε πολλά είδη άνοιας. Υποστηρίζεται, ότι τα λάθη των ανοϊκών σε επιμέρους εκτελεστικές λειτουργίες διαφοροποιούνται από τα μνημονικά προβλήματα συμβάλλοντας ανεξάρτητα στη νόσο και προβλέποντας τόσο τον ρυθμό έκπτωσης όσο και τον αντίκτυπο στη λειτουργικότητα (Godefroy, 2003). Οι δοκιμασίες που αποσκοπούν στη μέτρηση των εκτελεστικών λειτουργιών μέσω της επίλυσης προβλημάτων εμπεριέχουν πολλαπλές και συντονισμένες διαδικασίες όπως η ανακάλυψη αφαιρετικών αρχών και στρατηγικών, ο αποκλεισμός κανόνων, η διατήρηση και η εναλλαγή ανάμεσα στις ομάδες των παρουσιαζόμενων ερεθισμάτων. Γενικά, περιλαμβάνουν ικανότητες όπως η αυτορρύθμιση, η ευελιξία, η παρεμβολή στην απόκριση, η σειροθέτηση, ο σχεδιασμός και η οργάνωση της συμπεριφοράς (Keil & Kaszniak, 2002). Στην κλινική πρακτική, η εικόνα του ατόμου που παρουσιάζει κάποιο έλλειμμα στην εκτελεστική λειτουργικότητα χαρακτηρίζεται από καλή διατήρηση της γενικής νοημοσύνης και των γενικών γνωστικών ικανοτήτων αλλά ταυτόχρονα από αδυναμία αυτοκατευθυνόμενων προσαρμοστικών συμπεριφορών. Στην άνοια τύπου Άλτσχάιμερ, οι βλάβες στην προσοχή και την εκτελεστική λειτουργικότητα προηγούνται της έκπτωσης της γλωσσικής ικανότητας (Hudry, Wu, Arbel-Ornath, Hashimoto, Matsouaka, Fan, Spires-Jones, et al. 2012).

Ένας κλινικά και θεωρητικά διαφωτιστικός τρόπος οργάνωσης και κατηγοριοποίησης των εκτελεστικών λειτουργιών σχετίζεται με τις χρονικές φάσεις της επίλυσης ενός προβλήματος (Zelazo, Carter, Resnick & Frye, 1997) που μπορεί να χωριστεί σε τέσσερις χρονικές φάσεις: στην **εκτέλεση**, στον **σχεδιασμό**, στην **αναπαράσταση** και στην **αξιολόγηση ενός προβλήματος**. Η **εκτέλεση** απαιτεί τη διατήρηση της συγκέντρωσης στον στόχο για κάποιο χρονικό διάστημα (πρόθεση) και την μετάφραση του σχεδίου σε δράση (χρήση κανόνα). Για να επιτευχθεί αυτό απαιτείται ο προγραμματισμός προτεραιοτήτων και μία ευέλικτη στρατηγική. Ο **σχεδιασμός** περιλαμβάνει την ανάλυση των μέσων επίτευξης και ολοκλήρωσης, τη μνήμη εργασίας, τη θέσπιση στόχων και υπο-στόχων, την εξεύρεση εναλλακτικών διαδικασιών δράσης, την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και των πιθανών συνεπειών των δράσεων, την εκτίμηση της αξιοπιστίας και τη διαχείριση των πηγών και πόρων. Η **αναπαράσταση** περιλαμβάνει τη δόμηση και την αναδόμηση, τον επανακαθορισμό των προδιαγραφών, τη σύγκριση και εναλλαγή μεταξύ διαφορετικών εννοιών, την εμπλοκή της προσοχής και την αναπαράσταση κατά την εναλλαγή, την επανααξιολόγηση, την θέσπιση προτεραιοτήτων και τον υπολογισμό πιθανοτήτων. Η **αξιολόγηση** καθορίζει το αν έχει επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα, εντοπίζει και διορθώνει πιθανά λάθη και αξιολογεί τα προηγούμενα στάδια επίλυσης προβλημάτων.

Η Lezak (1995), παρομοίως, πρότεινε ότι οι εκτελεστικές λειτουργίες περιλαμβάνουν τέσσερα στοιχειώδη συστατικά: τη **βούληση**, τον **σχεδιασμό**, την **σκόπιμη δράση** και την **αποτελεσματική επίδοση**. Η *βούληση* αφορά την ικανότητα του ατόμου να σκέφτεται τις μελλοντικές του ανάγκες και να διαμορφώνει στόχους για να τους εκπληρώσει ενώ οι ασθενείς με διαταραγμένη συμπεριφορά βούλησης παρουσιάζονται απαθείς, με ελλιπή κίνητρα και αδυναμία έναρξης δραστηριοτήτων χωρίς καθοδήγηση. Ο *σχεδιασμός*, αναφέρεται στην ικανότητα ανάλυσης των επιμέρους τμημάτων του στόχου σε επιμέρους βήματα και είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην παραγωγή μη στερεότυπων συμπεριφορών. Φαίνεται, μάλιστα ότι μπορεί να προβλέψει περισσότερο απ' ότι η γνωστική ταχύτητα την απώλεια λειτουργικότητας (Lewis & Miller, 2007). Ελλείμματα στη *σκόπιμη δράση* μπορεί να επιφέρουν μειωμένη ή μη φυσιολογική παραγωγή δράσεων. Τέλος, η *αποτελεσματική επίδοση* εξαρτάται από την ικανότητα επιτήρησης και ρύθμισης της τρέχουσας δραστηριότητας. Οι ασθενείς που δεν είναι σε θέση να επιτηρήσουν τον εαυτό τους μπορεί να μην γνωρίζουν τα λάθη ή μπορεί να είναι σε θέση να αναγνωρίσουν τα λάθη τους αλλά να μην μπορούν να τα διορθώσουν. Η εννοιολογική κατασκευή των εκτελεστικών λειτουργιών δεν πρέπει, επομένως, να περιορίζεται σε “ψυχρά γνωστικά” στοιχεία αλλά πρέπει απαραίτητα να περιέχει τις συναισθηματικές και κινητήριες πτυχές της συμπεριφορικής ρύθμισης (Duke & Kaszniak, 2000).

Το μοντέλο των Stuss & Alexander (2000) προτείνει μία ολιστική θεώρηση με τα εξής βασικά δομικά επίπεδα στην εκτελεστική λειτουργικότητα:

- *Αυτό-ενεργοποίηση*: ενθάρρυνση που δίνει ώθηση στο άτομο
- *Αυτορρύθμιση*: νοηματοδοτεί και κατευθύνει τη συμπεριφορά
- *Συνειδητοποίηση του εαυτού*: κατευθύνει το άτομο σε δραστηριότητες που σχετίζονται με την αυτο-αντανάκλαση, αυτοανάλυση και κατανόηση των προσωπικών δυνατοτήτων και αδυναμιών
 - *Καθορισμός του εαυτού*: κατευθύνει το άτομο να αναπτύξει προσωπικούς στόχους και μακροπρόθεσμα σχέδια
 - *Ανάπτυξη του εαυτού*: κατευθύνει το άτομο να σκέπτεται την πραγματικότητα και τη φυσική ύπαρξη, τη σχέση του μυαλού και του σώματος, του πνεύματος και της ψυχής, αναζητώντας θεωρήσεις απέναντι στη φυσική ύπαρξη
 - *Μετάβαση πέρα από τον εαυτό*: κατευθύνει τις προσπάθειες μετάβασης από την εννοιολογική θεώρηση του εαυτού έως τον τελικό στόχο.

Στην παρούσα μελέτη οι επιμέρους κατηγορίες εκτελεστικών λειτουργιών που μετρήθηκαν είναι: η ενεργός μνήμη (working memory), η εναλλαγή (shifting), η απάντηση με παρεμβολή

(response inhibition) και η επιλεκτική προσοχή (selective attention), για τρεις λόγους. Πρώτον, είναι χαμηλού επιπέδου λειτουργίες που έχουν περιγραφεί πολύ καλά και μπορούν να λειτουργήσουν με έναν αρκετά ακριβή τρόπο. Δεύτερον, μπορούν να μελετηθούν χρησιμοποιώντας συνηθισμένες δοκιμασίες, και τρίτον έχουν ενταχθεί στην επίδοση πιο σύνθετων εκτελεστικών δοκιμασιών (Durstun, Thomas, Yang, Ulug, Zimmerman & Casey, 2002).

1.5.2 Η επίδραση της ηλικίας στην επίδοση των εκτελεστικών λειτουργιών

Οι νευροβιολογικές αλλαγές που επιφέρει η φυσιολογική γήρανση σε σχέση με την εκτελεστική λειτουργικότητα είναι πιο έκδηλες σε προμετωπιαίες δομές σε αντίθεση με τις αλλαγές που εντοπίζονται στις φλοιώδεις περιοχές (Nagahuma, Okina, Suzuki, Nabatame & Matsuda, 2005). Στους μεσήλικες τα ελλείμματα στον εκτελεστικό έλεγχο είναι μέτρια, επηρεάζοντας μόνο την προσοχή (Spreen & Strauss, 1998). Η γνωστική έκπτωση μετά την ηλικία των 60 ετών αυξάνεται, ενώ μετά τα 80 επιταχύνεται (Treitz, Heyder & Daum, 2008). Επιπλέον, οι γνωστικές λειτουργίες που σχετίζονται με τους μετωπιαίους λοβούς, όπως ο έλεγχος της παρεμβολής ή οι διαδικασίες της ενεργού μνήμης, φθίνουν πιο γρήγορα απ' ό,τι άλλες γνωστικές λειτουργίες στην τρίτη ηλικία.

Οι εκτελεστικές λειτουργίες υποστηρίζεται ότι εξελίσσονται μαζί με το άτομο ακολουθώντας μία αντίστροφη καμπύλη U. Η ίδια καμπύλη ακολουθείται σε πολλές βασικές γνωστικές διαδικασίες όπως η ταχύτητα επεξεργασίας και η βραχύχρονη μνήμη (Bedard, Nichols, Barbosa, Schachar, Logan & Tannock, 2002). Αντίθετα, κάποιοι ερευνητές δεν έχουν καταφέρει να βρουν μία παρόμοια σχέση ανάμεσα στην εξέλιξη των εκτελεστικών λειτουργιών και την αύξηση της ηλικίας ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι κάθε άτομο έχει τον δικό του ρυθμό στην ανάπτυξη της εκτελεστικής λειτουργικότητας (Williams, Ponese, Schachar, Logan & Tannock, 1999).

Η επίδραση της φυσιολογικής γήρανσης έχει σαν αποτέλεσμα οι ηλικιωμένοι να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να έχουν συνειδητή πρόσβαση σε υψηλότερης τάξης αναπαραστάσεις και οι δυσκολίες που παρουσιάζονται στη μνήμη εργασίας τους οδηγούν σε εμμονή προς έναν χαμηλότερης τάξεως κανόνα (Lithfous, Dufour & Després, 2013). Αυτό πιθανότατα οφείλεται στο ότι μία σύνθετη γνωστική διαδικασία απαιτεί σημαντική χρήση του συστήματος της προσοχής, η διαθεσιμότητα του οποίου εξαρτάται από τη συνοχή των μετωπιαίων λοβών και του ντοπαμινεργικού συστήματος. Επιπλέον, επειδή πολλές συνθήκες είναι οικείες στους ηλικιωμένους σε αντίθεση με τους νεότερους, οι ηλικιωμένοι έχουν περισσότερες πιθανότητες να έχουν πρόσβαση σε υψηλότερης τάξεως αναπαραστάσεις που είναι προσχηματισμένες και συνδεδεμένες με κάποιο πλαίσιο και επομένως είναι σχετικά άκαμπτες. Για όλους αυτούς τους λόγους, οι ηλικιωμένοι έχουν μεγαλύτερη δυσκολία να εναλλάσσονται γρήγορα ανάμεσα σε διαφορετικές συνθήκες/κανόνες καταλήγοντας σε λάθη εμμονής. Γενικότερα, οι ηλικιωμένοι δυσκολεύονται να περιηγηθούν με ευελιξία και αποτελεσματικότητα στις γνωστικές ιεραρχίες, ενώ η πρόσβαση σε κάποια επίπεδα

αναπαραστάσεων μπορεί να είναι αδύνατη. Επίσης, μπορεί να αποτυγχάνουν να κατανοούν αναλογίες, να γενικεύουν την παλιά γνώση σε νέες καταστάσεις και να εναλλάσσονται με ευελιξία ανάμεσα σε ποικίλες συνθήκες. Σε ασθενείς με δεξιές και αριστερές εγκεφαλικές βλάβες φαίνεται ότι η δεξιά μετωπιαία βλάβη σχετίζεται με μεγαλύτερη εμμονή. Η εμμονή που θα μπορούσε να προκύψει μετά από αλλαγή στον κανόνα μπορεί να οφείλεται είτε επειδή το άτομο δεν υπέθεσε τον νέο κανόνα, είτε τον υπέθεσε αλλά δεν τον επέλεξε ή τον επέλεξε αλλά δεν έδρασε άμεσα (Zelazo, Fergus, Craik & Booth, 2004).

Σε σύγκριση με τη φυσιολογική γήρανση η ατροφία της νόσου Αλτσχάιμερ είναι πολύ μεγαλύτερου επιπέδου και επηρεάζει επιλεκτικά τις κροταφικές, βρεγματικές και μετωπιαίες συνδεσμικές περιοχές του εγκεφάλου. Η απώλεια των νευρώνων και των συνάψεων επηρεάζει τον ιππόκαμπο, τον ενδορινικό φλοιό, τον υπομέλανα τόπο και των πυρήνα του Meynert (Dash, Runyan, Blum, Hebert, Σίμος, & Παπανικολάου, 2007). Μία ακόμα χαρακτηριστική ένδειξη της νόσου Αλτσχάιμερ είναι η παρουσία των γεροντικών νευριτικών πλακών που αποτελούνται από εναποθέσεις του αμυλοειδούς και νευροϊνιδιακών κόμβων σε ποσότητες που υπερέχουν αυτή που αναμένεται στη φυσιολογική γήρανση (Lezak, Howieson & Loring, 2004). Η παρουσία τους εντοπίζεται επιλεκτικά στις κροταφο-βρεγματικές και φλοιώδεις μετωπιαίες περιοχές, όπως επίσης στον ιππόκαμπο, τον ενδορινικό φλοιό και την αμυγδαλή (Duke & Kaszniak, 2000). Η σχέση του αλληλόμορφου ε4 με την ανάπτυξη πλακών και νευροϊνιδιακών κόμβων μπορεί να ποικίλει τόσο με την ηλικία όσο και το φύλο (Andreasen, Vanmechelen, Vanderstichele, Davidsson, Blennow, 2003).

1.6 Το νευροψυχολογικό προφίλ της ήπιας νοητικής διαταραχής και της νόσου Αλτσχάιμερ

Η κλινική πορεία της νόσου Αλτσχάιμερ είναι προοδευτική, με έναρξη ανάμεσα στις ηλικίες των 40 έως 90 ετών (McKhann, Drachman, Folstein, Katzman, Price & Stadlan, 1984). Το γνωστικο-συμπεριφορικό προφίλ του ασθενούς με άνοια τύπου Αλτσχάιμερ έχει περιγραφεί καλά με κυριότερο σημείο την απώλεια της εμπροσθόδρομης μνήμης (Clark, Stricker, Libon, Delano-Wood, Salmon, Delis, & Bondi, 2012). Οι νέες πληροφορίες ξεχνιούνται γρήγορα σαν αποτέλεσμα της αμφοτερόπλευρης βλάβης του έσω κροταφικού λοβού που ακυρώνει την ικανότητα κωδικοποίησης και αποθήκευσης της νέας πληροφορίας. Οι ετερότροπες φλοιϊκές συνδέσεις σταδιακά εμπλέκονται με τις οπίσθιες βρεγματικές και κροταφικές περιοχές παρόλο που συχνά επίσης εμπλέκεται ο ραχιαίος έξω προμετωπιαίος φλοιός. Αποτέλεσμα αυτών είναι, καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, να δημιουργούνται προβλήματα στην χωρική επεξεργασία, να εκδηλώνεται εκτελεστική δυσλειτουργία και λανθασμένη σημασιολογική γνώση. Η γλώσσα και ο λόγος γίνονται άνομα, δεν γίνεται κατανοητή η σημασία εννοιών ενώ διατηρείται η ευχέρεια, η άρθρωση και η γραμματική. Η δυσκολία στον προσανατολισμό στον χώρο σχετίζεται συχνά λειτουργικά με τη μειωμένη χωροταξική ικανότητα της νόσου Αλτσχάιμερ.

Συμπεριφορικά, η ήπια νοητική έκπτωση εκδηλώνεται στα άτομα ως μια αισθητά μειωμένη ικανότητα συγκράτησης νέων πληροφοριών, δυσκολία ανάκλησης ονομάτων, συζητήσεων, συναντήσεων, της θέσης όπου έχουν σταθμεύσει ή του μέρους όπου άφησαν τα κλειδιά τους (Οικονόμου, Σίμος & Παπανικολάου, 2007). Συχνά παραπονούνται ότι ξεχνούν και δυσκολεύονται να θυμηθούν βιωματικές πληροφορίες μετά από κάποιο χρονικό διάστημα. Τα άτομα με ήπια νοητική διαταραχή μοιάζουν περισσότερο με ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ παρά με φυσιολογικά ηλικιωμένα άτομα σε ότι αφορά τη μνημονική τους λειτουργία, αλλά μοιάζουν περισσότερο με τα φυσιολογικά ηλικιωμένα άτομα σε ότι αφορά τη γενική νοητική λειτουργία και την καθημερινή λειτουργικότητα (Οικονόμου, Παπαγεωργίου & Παπανικολάου, 2007). Οι κοινωνικές επαφές διατηρούνται ικανοποιητικά έως το μέσο στάδιο της νόσου Αλτσχάιμερ. Καθώς η νόσος εξελίσσεται σε βαθμό, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών υποφέρει από παρανοειδείς ψευδαισθήσεις που περιστρέφονται γύρω από την ιδέα ότι κάποιος τον/την κλέβει σαν αποτέλεσμα της ελαττωματικής μνήμης. Επίσης, έως το ένα τρίτο των ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ υποφέρει από κάποια διαταραχή της διάθεσης. Συνήθως, η κατάθλιψη στη νόσο Αλτσχάιμερ σχετίζεται με δυσφορία και ανηδονία. Συχνά, συνυπάρχει αυξημένο άγχος που σχετίζεται με θέματα αποχωρισμού και τον φόβο εγκατάλειψης από τους ανθρώπους που τους φροντίζουν. Η πρόσφατη μνήμη και ο προσανατολισμός στο χώρο και στο

χρόνο επηρεάζονται και από τη φυσιολογική γήρανση κάτι που κάνει δύσκολο τη διάκριση ανάμεσα στα πρώτα στάδια της άνοιας με τα φυσιολογικά αποτελέσματα της γήρανσης. Σε αντίθεση, η σημασιολογική μνήμη είναι πιο ανθεκτική στις επιδράσεις της φυσιολογικής φθοράς της ηλικίας ενώ η επιδείνωση σε ανθρώπους που έχουν άνοια είναι βαθμιαία (Levy & Chelune, 2007).

1.7 Ερευνητικές προσπάθειες προσδιορισμού των προκλινικών δεικτών στη νόσο Αλτσχάιμερ

Οι διαχρονικές επιδημιολογικές έρευνες επιτρέπουν τη μέτρηση μεταβλητών πριν την εκδήλωση της άνοιας παρέχοντας μία περιγραφή της προκλινικής φάσης που προηγείται της νόσου προσδιορίζοντας τη διάρκεια της και το μοτίβο των νοητικών ικανοτήτων που πλήττονται. Σε μια διαχρονική μελέτη διάρκειας 9 ετών η ύπαρξη ελλείμματος στα άτομα που βρίσκονταν σε κίνδυνο διαπιστώθηκε από την πρώτη κιόλας μέτρηση σε σύγκριση με τα άτομα που δεν εκδήλωσαν τελικά άνοια. Σε ορισμένες από τις δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν, η έκπτωση επιταχύνθηκε 3 χρόνια πριν τη διάγνωση ενώ σημαντική αποδείχτηκε η επίδραση του επιπέδου εκπαίδευσης (Bracco, Gallato, Grigoletto, Lippi, Lepore, Bino, Lazzaro, Carella, Piccolo, Pozzilli, et al. 1994).

Σε μια κοινοτική μελέτη (MoVies) ο Chen και οι συνεργάτες του (2001) διαπίστωσαν ότι πολλές γνωστικές μετρήσεις παρουσίαζαν έκπτωση από 3.5 έως 1.5 χρόνια πριν την έναρξη της άνοιας. Στη μελέτη Kungsholmen (Fratiglioni, Winblad, Von Strauss, 2007) βρέθηκε ότι η βιοματική μνήμη παρουσίαζε έλλειμμα 3 και 6 χρόνια πριν την εκδήλωση της νόσου. Στη μελέτη της κοορτής Bronx, στην οποία όμως συμπεριλήφθηκαν και ασθενείς με μικτού τύπου άνοια, βρέθηκε μία επιταχυνόμενη μνημονική έκπτωση που ξεκινούσε 7 χρόνια πριν την επίσημη διάγνωση της άνοιας και μία ξεκάθαρη επίδραση της εκπαίδευσης στην πορεία της γνωστικής έκπτωσης σύμφωνα με την υπόθεση του γνωστικού αποθέματος (Hall, Verghese, Sliwinski, Chen, Katz, Derby & Lipton, 2005). Μία πιο εκτεταμένη έρευνα διάρκειας 22 ετών που χρησιμοποίησε την κοορτή Framingham έδειξε ότι οι χαμηλές επιδόσεις στη λεκτική μνήμη και στην αφαιρετική σκέψη προέβλεπαν την έναρξη της ασθένειας 10 χρόνια πριν (Elias, Beiser, Wolf, Au, White & D'Agostino, 2000).

Παρόλο που η διαχρονική έρευνα Framingham εντόπισε ελλείμματα σε γλωσσολογικές δεξιότητες 50 χρόνια πριν τη διάγνωση, ένα από τα σημαντικά μειονεκτήματα της συγκεκριμένης έρευνας ήταν ότι δεν μετρήθηκαν άλλες μεταβλητές που ίσως να ερμηνεύουν το έλλειμμα, όπως για παράδειγμα, η αρχική χαμηλή γνωστική λειτουργία των συμμετεχόντων που από μόνη της αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη νόσο. Οι Rubin, Storandt, Miller, Kinscherf, Grant, Morris & Berg (1998) αξιολόγησαν για 15 χρόνια 82 ηλικιωμένους εθελοντές βρίσκοντας μόνη διαφορά στην υποκλίμακα Λογική Μνήμη του Wechsler.

Η μετα-ανάλυση των Backman, Small, Jones, Berger & Laukka (2005) περιέλαβε 47 έρευνες στις οποίες είχαν συμμετάσχει 9.097 άτομα σε ομάδες ελέγχου και 1.207 περιπτώσεις

ατόμων που βρίσκονταν σε προκλινικό επίπεδο. Ο σκοπός που τέθηκε ήταν η αναζήτηση συστηματικών διαφορών ανάμεσα σε διαφορετικούς γνωστικούς τομείς για την αιτιολόγηση του προκλινικού ελλείμματος. Στις έρευνες αυτές διαπιστώθηκαν προκλινικά ελλείμματα σε πολλαπλούς γνωστικούς τομείς όπως: βιωματική μνήμη, εκτελεστικές λειτουργίες, λεκτική ικανότητα, οπτικοχωρικές δεξιότητες, προσοχή και αντιληπτική ταχύτητα πολλά χρόνια πριν την κλινική διάγνωση δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στην αξιολόγηση των πτυχών της βιωματικής μνήμης, όπως η ανάκληση λέξεων και η αναγνώριση προσώπων. Αυτές οι παρατηρήσεις συμφωνούν με τα ευρήματα που προέρχονται από τις απεικονιστικές μελέτες των εγκεφαλικών δομών που θεωρούνται σημαντικές για την ανάκληση βιωμάτων όπως ο ιππόκαμπος και οι γειτονικές περιοχές, και στις οποίες παρατηρούνται παθολογικές αλλοιώσεις πολύ πριν την κλινική διάγνωση. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι όχι μόνο η βιωματική μνήμη, οι εκτελεστικές λειτουργίες και η ταχύτητα επιδεινώνονται σημαντικά στο φάσμα της ενήλικης ζωής αλλά επίσης έχουν ισχυρές συσχετίσεις με ανθρώπους που δεν έχουν άνοια υποδεικνύοντας μία συνέχεια στα μοτίβα γνωστικού ελλείμματος από τη φυσιολογική γήρανση έως το προκλινικό στάδιο της νόσου Αλτσχάιμερ. Οι νευροαπεικονιστικές μελέτες συμφωνούν με αυτό το συμπέρασμα καθώς πολλές εγκεφαλικές δομές και λειτουργίες που σχετίζονται με τον έσω κροταφικό λοβό μπορεί να παρουσιάσουν αλλαγές πριν τη διάγνωση της νόσου (Braak, Griffing, Arai, Bohl, Bratzke & Braak, 1999). Τέτοιες αλλαγές είναι η μείωση στον όγκο της έλικας του προσαγωγίου και της κροταφικής αύλακας, του οπίσθιου προσαγωγίου και των περιοχών του νεοφλοιού και των κροταφοβρεγματικών και μετωπιαίων περιοχών, η μειωμένη αιματική ροή στην οπίσθια έλικα του προσαγωγίου και στο προσφηνοειδές λόβιο, ο μειωμένος μεταβολισμός της γλυκόζης στις κροταφοβρεγματικές περιοχές (Kogure, De Kosky, Cummings, Chui, Corey-Bloom, Relkin, et al., 2001) και οι εναποθέσεις αμυλοειδών πλακών στον κροταφικό και μετωπιαίο φλοιό (Van der Flier, Van den Heuvel, Weverling-Rijnsburger, Bollen, Westendorp, Van Buchem, et al. (2002). Επίσης, παρατηρήθηκαν πιο γενικές αλλαγές στον εγκέφαλο ατόμων που βρίσκονται σε προκλινικό στάδιο όπως μία αύξηση της υπερπυκνότητας της λευκής ουσίας (Wolf, Ecke, Bettin, Dietrich & Gertz, 2000) καθώς και μείωση του συνολικού μεταβολισμού του εγκεφάλου (Silverman, Small, Chang, Lu, Kung De Aburto, Chen, Czernin, Rapoport, Pietrini, Alexander, et al., 2001). Επομένως, δεδομένου ότι οι νευροαπεικονιστικές μελέτες αναδεικνύουν μία μάλλον ευρεία επίδραση στις εγκεφαλικές δομές και λειτουργίες στην προκλινική νόσο Αλτσχάιμερ δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι κάτι παρόμοιο παρατηρείται και σε συμπεριφορικό επίπεδο. Αυτό το συμπέρασμα στηρίζεται και από τις ισχυρές σχέσεις των μετρήσεων του όγκου του συνόλου του εγκεφάλου και των κροταφικών και μετωπιαίων λοβών με τη γνωστική επίδοση (π.χ. μνήμη, λεκτική δεξιότητα,

εκτελεστικές λειτουργίες) στην ήπια γνωστική διαταραχή και στα πρώτα στάδια της νόσου Αλτσχάιμερ, παρόλο που δεν παρατηρούνται σχέσεις ανάμεσα στην περιφερική εγκεφαλική βλάβη και στα ελλείμματα συγκεκριμένων γνωστικών λειτουργιών.

Τα παιδιά των ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ έχουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν την ασθένεια ακόμα και όταν δεν έχουν κληρονομήσει κάποιο από τα τρία γονίδια (APP, Προσενιλίνη 1 ή Προσενιλίνη 2) που εμπλέκονται σε αυτόν τον τύπο νευροεκφυλιστικής άνοιας (Hudry, Wu, Arbel-Ornath, Hashimoto, Matsouaka, Fan, Spires-Jones, et al., 2012). Χαρακτηριστικά μοτίβα της γνωστικής επίδοσης, δεκαπέντε ή περισσότερα χρόνια πριν από την εκδήλωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου, δίνουν σαφείς προκλινικές ενδείξεις και συσχετίζονται με τη διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ. Για παράδειγμα, οι Jarvik, Harrison, Holt, Jimenez, Larson, LaRue, et al. (2004) συγκρίνοντας για 20 χρόνια τη γνωστική επίδοση ενός βολικού δείγματος 25 ενήλικων παιδιών ασθενών, των οποίων οι ηλικίες κυμαίνονταν από 50 έως 82 ετών, βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στην ενότητα Digit Symbol της υποκλίμακας του WAIS. Τα άτομα αυτά εκδήλωσαν μία μείωση της τάξεως του 12.5% κατά την επανεξέτασή τους μέσα στο διάστημα από την αρχική τους εξέταση σε σύγκριση με φυσιολογικά δείγματα. Αξιοσημείωτο είναι ότι παράγοντες κινδύνου όπως το θετικό οικογενειακό ιστορικό, η ηλικία έναρξης της ασθένειας και το γονίδιο APOE-e4 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με την γνωστική αλλαγή που παρατηρήθηκε.

Οι ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ που έχουν υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο παρουσιάζουν μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν χαμηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο στον ίδιο βαθμό σοβαρότητας της ασθένειας. Παρόλο που οι έρευνες έχουν επικεντρωθεί στη συνολική έκπτωση της νοητικής ικανότητας και όχι σε επιμέρους ελλείμματα φαίνεται ότι οι ασθενείς με υψηλότερη εκπαίδευση έχουν μεγαλύτερα ελλείμματα στην αφαιρετική σκέψη ενώ οι ασθενείς με χαμηλή εκπαίδευση εμφανίζουν μεγαλύτερα ελλείμματα στη μνήμη και την προσοχή επιβεβαιώνοντας ότι κάποιες γνωστικές διαδικασίες όπως η αφαιρετική σκέψη φθίνουν πιο γρήγορα στους ασθενείς με υψηλή εκπαίδευση ενώ άλλες φαίνεται να εξελίσσονται πιο αργά (Sattler, Toro, Schönknecht & Schröder, 2012). Επομένως, στα πρώτα στάδια της άνοιας τύπου Αλτσχάιμερ, τα άτομα που έχουν υψηλό εκπαιδευτικό επίπεδο αντισταθμίζουν την παθολογία της νόσου λόγω της νευροπλαστικής ικανότητας του εγκεφάλου τους. Επομένως, όταν η άνοια διαγνωστεί, τα άτομα με υψηλή εκπαίδευση έχουν ήδη πιο αναπτυγμένη νευροπαθολογία η οποία επιδρά στην έκφραση της νόσου. Η νευροπλαστική ικανότητα συνεχίζει να επιδρά στη γνωστική πορεία της ασθένειας μετά τη διάγνωση της άνοιας υποστηρίζοντας ότι ο γνωστικός και λειτουργικός αντίκτυπος των εκτεταμένων εγκεφαλικών βλαβών κάνει την εμφάνισή του όταν οι

νευροπλαστικοί πόροι του εγκεφάλου έχουν εξαντληθεί (Le Carret, Auriacombe, Letenneur, Bergua, Dartigues, Fabrigoule, 2005).

Οι Van Duijn, Farrer, Cupples & Hofman (1993) αξιολόγησαν την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων και το μοτίβο εκδήλωσης της νόσου Αλτσχάιμερ σε 198 οικογένειες ασθενών των οποίων τα συμπτώματα ξεκίνησαν πριν την ηλικία των 65 ετών και διαγνώστηκαν με νόσο Αλτσχάιμερ πριν την ηλικία των 70. Βρήκαν ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου έως την ηλικία των 90 ετών σε πρώτου βαθμού συγγενή είναι 39% όταν ο κίνδυνος για τα άτομα που δεν έχουν συγγενή είναι 14%. Οι Green, Cupples, Go, Benke, Edeki, Griffith, Williams, Hipps, Graff-Radford, Bachman και Farrer (2002) υπολόγισαν ότι ο κίνδυνος που έχουν οι αφροαμερικανοί συγγενείς να εκδηλώσουν τη νόσο είναι 1,6 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τους λευκούς, όταν ένας συγγενής τους πάσχει από τη νόσο Αλτσχάιμερ. Αυτό πιθανότατα αντικατοπτρίζει έναν υψηλότερο βαθμό οικογενειακής εκδήλωσης, είτε ένα υψηλότερο επίπεδο παραγόντων κινδύνου στους συγγενείς των αφροαμερικανών ή και τα δύο.

Οι υποκειμενικές ενοχλήσεις για τη μνήμη εκδηλώνονται σε άτομα που είναι πεπεισμένα ότι η γνωστική έκπτωση έχει ήδη κάνει την εμφάνισή της επειδή νιώθουν ότι η μνήμη τους ολοένα αποδυναμώνεται παρά του ότι η επίδοσή τους στις γνωστικές δοκιμασίες είναι φυσιολογική. Η συχνότητα αυτής της κατάστασης αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, ακόμα και όταν οι τυπικές αξιολογήσεις δεν μπορούν να την εντοπίσουν (Cuetos, Rodriguez & Menendez, 2009). Το φαινόμενο της προσμονής της άνοιας, δηλαδή ο φόβος εκδήλωσης της νόσου, είναι ένας από τους φόβους που συχνά κυριεύει τους βιολογικούς συγγενείς των ασθενών. Εξαιτίας αυτού του φαινομένου, δημιουργήθηκε ένα ψυχομετρικό εργαλείο, η κλίμακα Fear of Alzheimer's Disease Scale (FADS), για να μετρήσει τον φόβο που συνδέεται με τη νόσο στον γενικό πληθυσμό (French, Floyd, Wilkins, & Osato, 2012).

Η χρήση διαφορετικών κριτηρίων περίληψης των δειγμάτων καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των προηγούμενων ερευνών καθώς κάποιες περιλαμβάνουν άτομα με ήπια γνωστική διαταραχή στην ίδια ομάδα με άτομα που έχουν επιβεβαιωμένη διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ.

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Ο όρος άνοια περιλαμβάνει ένα μεγάλο εύρος νευρολογικών καταστάσεων που οδηγούν στην απαρχή της νοητικής έκπτωσης. Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται προκειμένου να γίνει μία διάγνωση και να οριστεί το είδος της άνοιας είναι κυρίως νευρολογικά και νευροψυχολογικά θέτοντας ένα επιπρόσθετο βάρος στην ποιοτική και διεξοδική νευροψυχολογική διερεύνηση (Manchester, Priestley & Jackson, 2004). Οι σταθμισμένες δοκιμασίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαγνωστικό σκοπό και επίσης για την μελλοντική παρακολούθηση της νόσου και για την αξιολόγηση της φαρμακευτικής θεραπείας και των προγραμμάτων γνωσιακής/συμπεριφορικής παρέμβασης. Ωστόσο, ένα μειονέκτημα των διαγνωστικών διαδικασιών που έχουν καθιερωθεί είναι η επικέντρωση στο γνωστικό έλλειμμα και η παραμέληση της υποκειμενικής ενόχλησης, δηλαδή της δυσαρέσκειας που νιώθει το άτομο για τις αλλαγές που παρατηρεί στον εαυτό του σχετικά με τις ικανότητές του και πώς επηρεάζεται η συνολική λειτουργικότητά του (Cronbach & Furby, 1970).

Η ανάγκη ορισμού των βιολογικών δεικτών και/ή του νοητικού προφίλ που θα μπορεί να προβλέπει αποτελεσματικά και έγκαιρα την έκπτωση από το προκλινικό στάδιο στα κλινικά στάδια της ήπιας νοητικής διαταραχής και της άνοιας τύπου Αλτσχάιμερ είναι επιτακτική. Οι νευροψυχολογικοί δείκτες που έχουν μελετηθεί καλύτερα ανήκουν στο πεδίο της μνήμης ενώ έχει επαληθευτεί η διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών σε ασθενείς με διάγνωση άνοιας τύπου Αλτσχάιμερ είτε σε πληθυσμούς με κάποια μορφή γνωστικής έκπτωσης που μπορεί να εξελιχθεί σε νόσο Αλτσχάιμερ (π.χ. ήπια νοητική διαταραχή, Miller, Rogers, Siddarth & Small, 2005). Προσδοκάται ότι η μελέτη των εκτελεστικών λειτουργιών σε ανθρώπους που βρίσκονται σε κίνδυνο λόγω θετικού οικογενειακού ιστορικού, μπορεί να σχετιστεί με προκλινικές ενδείξεις της νόσου Αλτσχάιμερ, καθώς η μειωμένη επίδοση σε δοκιμασίες που εξετάζουν τις εκτελεστικές λειτουργίες αποτελεί ένα προοδευτικό χαρακτηριστικό των ασθενών. Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας έρευνας είναι η μελέτη των εκτελεστικών λειτουργιών και η ποιότητα ζωής σε ασυμπτωματικούς πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με άνοια τύπου Αλτσχάιμερ.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Συμμετέχοντες

Η παρούσα μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ερευνητικής Δεοντολογίας του Τμήματος Ψυχολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Τα μέλη της πειραματικής ομάδας αποτελούνταν από 47 υγιή παιδιά (8 άνδρες και 39 γυναίκες, από 33 έως 70 ετών) συγγενών με επιβεβαιωμένη νόσο Αλτσχάιμερ που δέχθηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνα και οι οποίοι εντοπίστηκαν από τα αρχεία των ασθενών που διατηρεί η Εταιρεία Νόσου Αλτσχάιμερ στο νομό Χανίων και από έναν συνεργάτη Ψυχίατρο-Νευρολόγο της Εταιρείας στο Νομό Ρεθύμνου. Έγινε εντοπισμός των περιπτώσεων άνοιας που οφείλονταν μόνο στη νόσο Αλτσχάιμερ απορρίπτοντας τις περιπτώσεις στις οποίες η γνωστική έκπτωση οφειλόταν και σε άλλες εγκεφαλικές παθήσεις ή στην πρόιμου τύπου νόσου Αλτσχάιμερ η οποία ακολουθεί διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια. Επίσης, έγινε αποκλεισμός των συγγενών με μικτού τύπου άνοια ή/και άλλες συντρέχουσες ασθένειες όπως σακχαρώδης διαβήτης. Η ομάδα ελέγχου αποτελούταν από 52 υγιείς εθελοντές (9 άνδρες και 43 γυναίκες, από 33 έως 73 ετών) με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό νευρολογικής ή ψυχιατρικής νόσου, οι οποίοι επιλέχθηκαν μέσω ανακοίνωσης που τοποθετήθηκε σε δημόσιους χώρους και στην εφημερίδα στο νομό Χανίων. Επομένως, κάθε υγιής συμμετέχοντας της ομάδας ελέγχου επιλέχθηκε βάσει των σημαντικότερων χαρακτηριστικών (φύλο, ηλικία και εκπαιδευτικό επίπεδο) κάθε υγιούς συγγενή που λάμβανε μέρος στην έρευνα, σύμφωνα με τον σχεδιασμό εξισωμένων δειγμάτων.

Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούσαν α) ιστορικό νευρολογικής, ψυχιατρικής ή άλλης ιατρικής διαταραχής που θα μπορούσε να έχει επηρεάσει τη μνημονική ή γνωστική τους ικανότητα (όπως κρανιοεγκεφαλική κάκωση, μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, καρκίνος υπό θεραπεία, κατάχρηση ουσιών, κλπ.), β) αποτέλεσμα στη δοκιμασία Mini-Mental Status Examination (MMSE) ήταν μικρότερο από 25 τηρώντας το κριτήριο περί ασυμπτωματικότητας, γ) βαθμολογία στο Beck Depression Inventory μεγαλύτερη από 29 μονάδες και δ) ένας τουλάχιστον από τους γονείς να έχει αποβιώσει πριν την ηλικία των 60 ετών.

Για όλους τους συμμετέχοντες, αρχικά έγινε μία πρώτη τηλεφωνική επικοινωνία με τους συγγενείς που πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης προκειμένου να ενημερωθούν για το σκοπό, τα αναμενόμενα οφέλη και τη διαδικασία της έρευνας. Στη συνάντησή τους δίνονταν το φύλο της έγγραφης ενημέρωσης για το σκοπό της έρευνας και αφού το διάβαζαν είχαν την

ευκαιρία να κάνουν διευκρινιστικές ερωτήσεις τονίζοντας τους και προφορικά ότι δε διατρέχουν κάποιο κίνδυνο από τη συγκεκριμένη μελέτη καθώς και ότι δε θα έχουν κάποιο μεγαλύτερο όφελος (οικονομικό, κλπ.) από τη συμμετοχή τους. Στη συνέχεια έδιναν ενυπόγραφα τη συγκατάθεσή τους και συζητήθηκε μαζί τους το ιατρικό και ακαδημαϊκό τους ιστορικό.

Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν εξισωμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία και την εκπαίδευση. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 50,57 έτη (51,26 χρόνια για την πειραματική ομάδα και 50,21 για την ομάδα ελέγχου) και ο μέσος όρος της εκπαίδευσης ήταν 12,32 έτη (12,43 χρόνια εκπαίδευσης για την πειραματική ομάδα και 11,81 για την ομάδα ελέγχου). Οι συμμετέχοντες δεν παρουσίαζαν ιδιαίτερα προβλήματα υγείας πέρα από προβλήματα όρασης, όπως πρεσβυωπίας λόγω ηλικίας, τα οποία όμως δεν επηρέαζαν τη διαδικασία της αξιολόγησης κατά την οποία χρησιμοποιούσαν τα γυαλιά οράσεως τους.

Κλίμακες

Mini-Mental State Examination

Η κλίμακα Σύντομης Εξέτασης της Νοητικής Κατάστασης (Mini Mental State Examination, MMSE, Fountoulakis, Tsolaki, Chantzi & Kazis, 2000) είναι ένα μέσο αξιολόγησης που αποτελείται από 30 σημεία για την αξιολόγηση του γενικού γνωστικού επιπέδου. Αρχικά, κατασκευάστηκε ως ένα διαγνωστικό τεστ που θα διαχώριζε τις οργανικές (π.χ. σχιζοφρένεια) από τις μη οργανικές γνωστικές διαταραχές. Πλέον αποτελεί μία ευρύτατα χρησιμοποιούμενη μέθοδο για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης καταστάσεων όπως η άνοια και το παραλήρημα. Γενικά, είναι ένα εργαλείο που συσχετίζεται καλά με τα αποτελέσματα που προέρχονται από άλλα διαγνωστικά νευροψυχολογικά γνωστικά τεστ. Είναι χρήσιμη για την εκτίμηση του μέσου σταδίου της νόσου Αλτσχάιμερ αλλά δεν είναι ευαίσθητη σε σημαντικά ελλείμματα (Loring, 2007, Folstein, Folstein & McHugh, 1975). Εκτιμά την *ενεργό και βραχύχρονη μνήμη, τον προσανατολισμό στον χώρο ή στον χρόνο, την οπτικοχωρική αντιγραφή και τη γλώσσα.*

Κλίμακες αυτοαναφοράς

Για την εκτίμηση της διάθεσης των συμμετεχόντων την ημέρα της αξιολόγησης χορηγήθηκε στην αρχή της διαδικασίας μία οριζόντια κλίμακα οπτικού αναλόγου (Visual Analogue Scales, VAS) με 16 διπολικά στοιχεία (π.χ. σε εγρήγορση / νυσταγμένος) σε ένα συνεχές 10 εκ. (Guyatt, Townsend, Berman, Keller, 1987). Οι συμμετέχοντες σημείωσαν σε κάθε μία από τις οριζόντιες γραμμές της κλίμακας το σημείο που αντιστοιχούσε στη διάθεσή τους εκείνη τη δεδομένη στιγμή. Κάθε απάντηση πολλαπλασιάστηκε με τον αντίστοιχο παράγοντα και ακολούθως τα 16 στοιχεία χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες δίνοντας συνολικές βαθμολογίες για τους παράγοντες «άγχος», «δυσφορία» και «εγρήγορση».

Για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής των συμμετεχόντων λήφθηκαν πληροφορίες μέσω των παρακάτω κλιμάκων αυτοαναφοράς.

Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης του Beck (Beck Depression Inventory, BDI)

Το επίπεδο κατάθλιψης των συμμετεχόντων μετρήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου κατάθλιψης του Beck (Beck Depression Inventory, BDI, Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961). Αποτελείται από 21 λήμματα, συμπληρώνεται από τον εξεταζόμενο και έχει χρησιμοποιηθεί όχι μόνο για την εκτίμηση της βαρύτητας της κατάθλιψης, αλλά και ως μέθοδος ανίχνευσης. Η βαθμολογία προκύπτει από την άθροιση των βαθμών που αντιστοιχούν σε καθεμία από τις σημειωμένες προτάσεις. Η βαθμολογία αυτή μπορεί να κυμανθεί από 0 μέχρι 62 και δηλώνει την ένταση της κατάθλιψης τη στιγμή της εξέτασης. Για την εγκυρότητα του B.D.I. αναφέρεται συσχέτιση της βαθμολογίας του και της βαθμολογίας της κλίμακας D του M.M.P.I. της τάξης του 0.75. Συνολική βαθμολογία του BDI κάτω από 10 είναι συμβατή με την απουσία κλινικής κατάθλιψης (Beck & Beamesderfer, 1974). Έχει σταθμιστεί στα ελληνικά και η χρήση του είναι ευρέως διαδεδομένη (Jemos, 1984). Τέλος, η κλίμακα για την κατάθλιψη του Beck μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό των ανθρώπων που παρουσιάζουν προβλήματα με τη μνήμη τους τα οποία οφείλονται σε μία πιθανή καταθλιπτική συνδρομή. Ο καταθλιπτικός ασθενής παρουσιάζει γνωστικές διαταραχές ανάλογες με αυτές του ασθενή με άνοια τύπου Αλτσχάιμερ στα πρώτα στάδια της νόσου και πρέπει να γίνει διαφοροδιάγνωση με την εικόνα της ψευδοάνοιας. Συγκεκριμένα, ο καταθλιπτικός ασθενής παρουσιάζει έκπτωση στην πρόσφατη μνήμη και στην ικανότητα μάθησης, έκπτωση στην προσοχή, τη συγκέντρωση, την αφαιρετική ικανότητα, απώλεια ενδιαφέροντος για ό,τι συμβαίνει γύρω του, αλλά και συχνά για τη φροντίδα του εαυτού του (Lezak, 1995).

Social adaptation self evaluation scale

Η κλίμακα *Social adaptation self evaluation scale* (Bosc, Dubini & Polin, 1997) είναι μία πολυδιάστατη κλίμακα που επικεντρώνεται στην αντίληψη και τα κίνητρα για δράση που έχει το άτομο για τον εαυτό του παρά στην αντικειμενική του απόδοση. Ο ασθενής αξιολογεί την τρέχουσα περίοδο. Τα δύο πρώτα στοιχεία της κλίμακας (το ενδιαφέρον που έχει το άτομο για το επάγγελμά του και για τις δραστηριότητες που έχει στο σπίτι) είναι αμοιβαία αποκλειόμενα κατά την αξιολόγησή τους. Το άθροισμα για τα 20 στοιχεία της κλίμακας κυμαίνεται από 0 έως 60. Το μεγαλύτερο άθροισμα στην κλίμακα υποδεικνύει υψηλότερη λειτουργικότητα (Weissman, Olfson, Gameroff, Feder & Fuentes, 2001).

Quality of life enjoyment and satisfaction scale – Short form (Q-LES-Q-SF)

Η σύντομη μορφή της κλίμακας Quality of life enjoyment and satisfaction scale δημιουργήθηκε στις ΗΠΑ στις αρχές της δεκαετίας του '90 προκειμένου να αξιολογήσει το βαθμό απόλαυσης και ικανοποίησης σε διαφορετικές πτυχές της καθημερινής ζωής καταθλιπτικών ασθενών. Είναι αυτοσυμπληρούμενο και περιλαμβάνει 16 στοιχεία. Κάθε απάντηση δίνεται σε μία κλίμακα 5 θέσεων από το “πολύ δυσαρεστημένος” έως το “πολύ ικανοποιημένος”. Ο συνολικός δείκτης της κλίμακας μπορεί να υπολογιστεί από τα πρώτα 14 στοιχεία. Τα δύο τελευταία αφορούν τη φαρμακευτική αγωγή και τη συνολική ικανοποίηση από τη ζωή. Χρειάζεται περίπου πέντε λεπτά για να συμπληρωθεί (Danovitch & Endicott, 2008).

General self efficacy scale

Η κλίμακα General Self Efficacy Scale στοχεύει στην αξιολόγηση μίας ευρείας και σταθερής αίσθησης της προσωπικής ικανότητας για την αποτελεσματική αντιμετώπιση μιας ποικιλίας στρεσογόνων καταστάσεων. Η πρώτη εκδοχή της κλίμακας ήταν η γερμανική και κατασκευάστηκε από τους Jerusalem και Schwarzer το 1981 περιλαμβάνοντας 20 στοιχεία. Αργότερα μειώθηκε σε 10 (Jerusalem & Schwarzer, 1986). Στα ελληνικά αποδόθηκε από τους Glynou, Schwarzer & Jerusalem (1994). Η κλίμακα είναι σύντομη και αξιόπιστη ενώ η εσωτερική της συνέπεια κυμαίνεται από 0.75 έως 0.90. Το άτομο καλείται να κυκλώσει την απάντηση που το αντιπροσωπεύει περισσότερο για το πώς νιώθει με τον εαυτό του γενικά σε μια κλίμακα τεσσάρων θέσεων που ξεκινά από το “καθόλου αλήθεια” έως το “απολύτως αλήθεια”. Όσο μεγαλύτερο είναι το άθροισμα από τις απαντήσεις τόσο περισσότερο έλεγχο το άτομο πιστεύει ότι έχει στο περιβάλλον του.

Κλίμακα Άγχους Spielberger – STAI - X-2

Η *Κλίμακα Άγχους του Spielberger* (State Trait Anxiety Index, STAI *Form-x-2*). (Spielberger, Corsuch και Lushene, 1970) διερευνά το χαρακτηρισιολογικό άγχος (Trait Anxiety), δηλαδή το πώς ο εξεταζόμενος αισθάνεται «συνήθως ή γενικά». Βασίζεται στο ότι το άτομο τείνει να αντιλαμβάνεται συγκεκριμένες περιστάσεις ως κακόβουλες ή απειλητικές. Κάθε δήλωση βαθμολογείται σε μια κλίμακα τεσσάρων σημείων «σχεδόν ποτέ», «μερικές φορές», «συχνά» και «σχεδόν πάντοτε». Όσο πιο χαμηλή είναι η τιμή στην κλίμακα άγχους, τόσο περισσότερο είναι το άτομο απαλλαγμένο από άγχος. Η κλίμακα μεταφράστηκε και σταθμίστηκε στην ελληνική γλώσσα με ικανοποιητική αξιοπιστία test-retest και εσωτερική συνοχή από τους Λιάκο & Γιαννίτση (1984).

Νευροψυχολογικές δοκιμασίες

Δοκιμασία Ακουστικής-Λεκτικής Μάθησης του Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test-RAVLT)

Η Δοκιμασία Ακουστικής-Λεκτικής Μάθησης του Rey (Rey Auditory-Verbal Learning Test-RAVLT, Rey, 1958) αρχικά εισήχθηκε από τον Rey και διαμορφώθηκε με την πάροδο του χρόνου από τους Schmidt (1996), Spreen & Strauss (1998). Η δοκιμασία εκτιμά γενικότερα τη λεκτική μνήμη και ειδικότερα τη βραχύχρονη ακουστική-λεκτική μνήμη, τη συχνότητα και τις στρατηγικές μάθησης, την αναδρομική και ενεργή παρεμβολή, την παρουσία σύγχυσης στις μνημονικές διαδικασίες, τη διατήρηση της πληροφορίας και τη διαφορά ανάμεσα στη μάθηση και την ανάκληση. Η διαδικασία χορήγησης ξεκινάει με την επανάληψη μίας λίστας με 15 μη σχετιζόμενες λέξεις για πέντε φορές ζητώντας από το άτομο να ανακαλέσει όσες θυμάται, με οποιαδήποτε σειρά, μετά από κάθε επανάληψη (άμεση ανάκληση). Στην συνέχεια, διαβάζεται μία διαφορετική λίστα με 15 μη σχετιζόμενες λέξεις (λίστα παρεμβολής) που επίσης ζητείται να τις ανακαλέσει. Ακολούθως, χωρίς να επαναληφθεί η αρχική λίστα ζητείται από τον συμμετέχοντα να επαναλάβει τις λέξεις που θυμάται (βραχύχρονη ανάκληση) και ξανά μετά από 30 λεπτά (μακρόχρονη ανάκληση) (Rosenberg, Ryan, Prifitera, 2009). Από τη δοκιμασία προκύπτουν τρεις βαθμολογίες για την άμεση ανάκληση (σύνολο λέξεων που ανακλήθηκαν, σύνολο λαθών παρεμβολής, και σύνολο λαθών εμμονής) και αντίστοιχα τρεις ακόμη βαθμολογίες για τη βραχύχρονη και τη μακρόχρονη ανάκληση.

COWAT Verbal/Category fluency

Η λεκτική ευχέρεια, ως δείκτης επιτελικών λειτουργιών, αξιολογήθηκε μέσω της δοκιμασίας Παραγωγής Λέξεων Controlled Oral Word Association (COWAT, Benton & Hamsher, 1983, 1976) που μετρά την αυθόρμητη παραγωγή λέξεων. Τα δύο είδη των δοκιμασιών λεκτικής ευχέρειας είναι η φωνημική και η σημασιολογική. Η δοκιμασία φωνημικής ευχέρειας απαιτεί από τον εξεταζόμενο να πει όσες περισσότερες λέξεις μπορεί ξεκινώντας από ένα συγκεκριμένο γράμμα (“X”, “A”, “Σ”) μέσα σε 60 δευτερόλεπτα. Η δοκιμασία σημασιολογικής ευχέρειας απαιτεί από τον εξεταζόμενο να πει όσες περισσότερες λέξεις μπορεί που ξεκινούν από μία συγκεκριμένη κατηγορία (ζώα, φρούτα, αντικείμενα) μέσα σε 60 δευτερόλεπτα.

Η αξιολόγηση των συμμετεχόντων στη λεκτική και σημασιολογική ευχέρεια έγινε με βάση τις οδηγίες των Kosmidis, Vlachou, Panagiotaki & Kiosseoglou (2004) που έχουν σταθμίσει το

εργαλείο στην ελληνική γλώσσα. Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας είναι ο συνολικός αριθμός των λέξεων μετά την αφαίρεση των επαναλήψεων και των λανθασμένων απαντήσεων.

Από κάθε μέρος της δοκιμασίας προκύπτουν τρεις βαθμολογίες, που αντιστοιχούν στο σύνολο των σωστών απαντήσεων, στα λάθη εμμονής και στα λάθη παρεμβολής. Επίσης, για κάθε μέρος της δοκιμασίας υπολογίζεται ο αριθμός των «clusters» και ο αριθμός των «switches». Συνοπτικά, ως cluster, δηλαδή συστάδα, για το φωνημικό μέρος ορίζονται λέξεις που ξεκινούν με τα δύο ίδια πρώτα γράμματα (π.χ. αγάπη, αγωνία) αντανακλώντας την κροταφική λειτουργία και για το σημασιολογικό μέρος, οι λέξεις που ανήκουν στην ίδια σημασιολογική υποκατηγορία (π.χ. στα αντικείμενα, τα εργαλεία αποτελούν μία ξεχωριστή κατηγορία από τα έπιπλα). Τα switches, δηλαδή οι εναλλαγές μεταξύ των κατηγοριών, αντανακλούν την προμετωπιαία λειτουργία του εγκεφάλου (Stuss, 2001).

Δοκιμασία Stroop Color and Word Test

Η δοκιμασία Stroop Color and Word Test (Stroop, 1935) είναι μία από τις πιο διαδεδομένες δοκιμασίες την επιλεκτικής προσοχής και εξετάζει την επίδραση της παρεμβολής που έχει μια αυτόματη διαδικασία (η ανάγνωση λέξεων) σε μια διαδικασία που απαιτεί περισσότερη προσπάθεια (η κατονομασία των χρωμάτων στα οποία είναι γραμμένες οι λέξεις) αξιολογώντας την αναστολή της απόκρισης.

Αποτελείται από τρεις ομάδες ερεθισμάτων: (α) ονόματα χρωμάτων τυπωμένα με μαύρο μελάνι, (β) χρωματισμένα XXX και (γ) ονόματα χρωμάτων τυπωμένα σε διαφορετικό χρώμα μελανιού (π.χ. η λέξη «ΚΟΚΚΙΝΟ» τυπωμένη με μπλε μελάνι). Ο εξεταζόμενος πρέπει να διαβάσει τα ονόματα των χρωμάτων στην πρώτη σελίδα, να ονοματίσει τα χρώματα στη δεύτερη σελίδα και το χρώμα του μελανιού (και όχι της λέξης) στην τρίτη σελίδα. Στο τελευταίο μέρος, η συνήθης τάση ανάγνωσης των λέξεων σε αντίθεση με το χρώμα του μελανιού στο οποίο έχουν τυπωθεί οι λέξεις οδηγεί σε μια σημαντική καθυστέρηση στον χρόνο αντίδρασης που ονομάζεται «φαινόμενο stroop» ή «φαινόμενο παρεμβολής». Η δοκιμασία αξιολογεί την ευκολία με την οποία ένα άτομο μπορεί να εναλλάσσεται μεταξύ εννοιολογικών ομάδων όταν αλλάζουν οι απαιτήσεις και να ρυθμίζουν τον τρόπο που συνήθιζαν να αντιδρούν με έναν μη συνηθισμένο. Έχει αποδειχθεί ευαίσθητο σε εγκεφαλικές ασθένειες όπως σχιζοφρένεια (Nieuwenstein, Aleman & de Haan, 2001), νόσος Πάρκινσον (Dagher, Owen, Boecker and Brooks, 2001), νόσος Huntington, κρανιοεγκεφαλική κάκωση και σοβαρό επίπεδο άνοιας (Perry, Potterat G. & Braff, 2001), παρόλο που κάποιοι ασθενείς με σοβαρές μετωπιαίες βλάβες έχουν φυσιολογική επίδοση.

Δοκιμασία Οπτικο-Νοητικής Ιχνηλάτησης (Μέρος Α και Β)

Η Δοκιμασία Οπτικο-Νοητικής Ιχνηλάτησης (Trail Making Test, Reitan, 1958, Armitage, 1946, Βλάχου & Κοσμίδου, 2002) αποτελείται από δύο μέρη. Αξιολογεί τις ικανότητες *προσοχής, οπτικοκινητικής ταχύτητας, οπτικής αντίχνευσης, την επεξεργασία πληροφοριών, τη νοητική ευελιξία, την συγκέντρωση και την αφαιρετική σκέψη* (Zalonis, Kararizou, Triantafyllou, Karaki, Papageorgiou, & Vassilopoulos, 2008. Mitrushina, Boone & D'Elia, 1999). Στο πρώτο μέρος δίνεται στο άτομο μία σελίδα που έχει 25 κύκλους, ο καθένας εκ των οποίων περιλαμβάνει έναν αριθμό από το 1 έως το 25, με τυχαία σειρά. Ζητείται από το άτομο να ενώσει τους κύκλους με αύξουσα σειρά ξεκινώντας από τον κύκλο που έχει τον αριθμό 1 και καταλήγοντας στον κύκλο που έχει τον αριθμό 25. Υπολογίζεται ο χρόνος που χρειάζεται το άτομο για να ολοκληρώσει τη δοκιμασία. Στο δεύτερο μέρος της δοκιμασίας δίνεται μία άλλη σελίδα που έχει κύκλους με αριθμούς από το 1 έως το 12 και κύκλους που περιέχουν κεφαλαία ελληνικά γράμματα από το Α έως το Μ. Το ζητούμενο σε αυτή τη συνθήκη είναι να κυκλώσει εναλλάξ τους αριθμούς με τα γράμματα.

Και στις δύο συνθήκες της δοκιμασίας αξιολογείται η *οπτική αντίχνευση* και η *ταχύτητα*, ενώ στη δεύτερη συνθήκη αξιολογούνται πιο σύνθετες εκτελεστικές λειτουργίες, *η παρατεταμένη προσοχή, η εναλλαγή στρατηγικής, η εκμάθηση και η εφαρμογή κανόνων*. Από τη δοκιμασία προκύπτουν δύο βαθμολογίες που αντιστοιχούν στους χρόνους ολοκλήρωσης των δύο επιμέρους τμημάτων της δοκιμασίας και μία επιπλέον βαθμολογία που είναι περισσότερο ενδεικτική των εκτελεστικών λειτουργιών (*στρατηγική, παρατεταμένη προσοχή*). Η βαθμολογία προκύπτει από την αφαίρεση του χρόνου ολοκλήρωσης του πρώτου μέρους από τον χρόνο ολοκλήρωσης του δεύτερου μέρους.

Δοκιμασία Ταξινόμησης Καρτών του Wisconsin

Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκε η αυτοματοποιημένη μορφή της Δοκιμασίας Ταξινόμησης καρτών του Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test - WCST, Somsen, Van der Molen, Jennings & Van Beek, 2000) που σκοπό έχει την αξιολόγηση της γνωστικής ευελιξίας. Στο πάνω μέρος της οθόνης του υπολογιστή παρουσιάζονται τέσσερις κάρτες. Μία ακόμη κάρτα-στόχος παρουσιάζεται στο κάτω μέρος της οθόνης και ζητείται από το άτομο να την ταιριάξει με μία από τις κάρτες που βρίσκονται στο πάνω μέρος της οθόνης. Κάθε φορά που δίνεται μία απάντηση παρέχεται ανατροφοδότηση για την ορθότητα ή μη του ταιριάσματος και στη συνέχεια εμφανίζεται μία νέα κάρτα. Οι κάρτες μπορούν να ταιριαστούν με βάση το χρώμα (κόκκινο, πράσινο, μπλε ή κίτρινο), το σχήμα (τρίγωνο, σταυρός, ρόμβος, τετράγωνο) ή τον

αριθμό των σχημάτων που παρουσιάζονται σε κάθε κάρτα (1, 2, 3, 4). Μόλις ο συμμετέχοντας κάνει δέκα διαδοχικά σωστά ταιριάσματα, ο κανόνας ταιριάσματος αλλάζει. Η δοκιμασία ολοκληρώνεται είτε αφότου ο συμμετέχοντας συμπληρώσει 6 κατηγορίες (π.χ. σχήμα, χρώμα, αριθμός, σχήμα, χρώμα, αριθμός) ή μετά από το πολύ 128 δοκιμές. Η σειρά των κανόνων ταιριάσματος είναι τυχαία με τον περιορισμό ότι ο συμμετέχοντας πρέπει να ακολουθήσει την ίδια σειρά κανόνων που εκτέλεσε στις πρώτες τρεις κατηγορίες. Οι μεταβλητές που υπολογίζονται είναι ο *αριθμός των κατηγοριών που επιτεύχθηκαν*, το ποσοστό των *λαθών εμμονής* (δηλαδή, ο συνολικός αριθμός λαθών που προέκυψαν όταν ζητείται από το άτομο να βρει έναν άλλο κανόνα ταιριάσματος και αυτό επιμένει να απαντάει με βάση τον προηγούμενο σωστό κανόνα ταιριάσματος προς τον αριθμό των δοκιμών που έγιναν, πολλαπλασιασμένο επί 100) και το *ποσοστό των απαντήσεων ως προς το εννοιολογικό επίπεδο* (δηλαδή, ο συνολικός αριθμός διαδοχικών σωστών απαντήσεων που προέκυψαν σε τρεις ή περισσότερους αριθμούς δοκιμών που χορηγήθηκαν, πολλαπλασιασμένο επί 100 (Heaton, 1993).

Iowa Gambling Task – IGT

Η δοκιμασία αυτή αναπτύχθηκε από τον Damasio και τους συνεργάτες του (1991) και βασίζεται στη θεωρία των σωματικών δεικτών. Εξετάζει την ικανότητα για σχεδιασμό κινήσεων προκειμένου να επιτευχθεί ένας στόχος. Ο σχεδιασμός και η λήψη αποφάσεων εξαρτώνται από τη συναισθηματική ανάδραση (Bechara, Damasio, Tranel & Damasio, 2005).

Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκε η αυτοματοποιημένη εκδοχή της δοκιμασίας. Στην οθόνη του υπολογιστή παρουσιάζονται 4 τράπουλες (Α, Β, Γ, Δ). Δίνουμε στον εξεταζόμενο \$2000 (ψεύτικα χρήματα στον Η/Υ) για να ξεκινήσει να παίζει, και του λέμε ότι σκοπός της δοκιμασίας είναι να κερδίσει όσα περισσότερα χρήματα μπορεί. Οι τράπουλες Α και Β είναι οι “μειονεκτικές” τράπουλες καθώς η επιλογή τους είναι επικίνδυνη, και οι τράπουλες Γ και Δ είναι οι “ευεργετικές”. Τέλος, βαθμολογείται η αναλογία των χαρτιών που επελέγησαν από τις «πλεονεκτικές» τράπουλες προς τις «μειονεκτικές» τράπουλες και το συνολικό κέρδος (σε χρήματα)

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Επεξεργασία δεδομένων

Συνοπτικά, τα δεδομένα παρουσιάστηκαν μέσω περιγραφικών μέτρων. Ειδικότερα, τα ποιοτικά δεδομένα παρουσιάστηκαν με μορφή συχνοτήτων (f) και εκατοστιαίων ποσοστών (%) και τα ποσοτικά με τον μέσο όρο και την τυπική απόκλιση ($\text{mean} \pm \text{SD}$) σε κάθε ομάδα.

Για να εξεταστεί η μεροληψία (bias) που μπορεί να υπάρχει μεταξύ των χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα της παρούσας έρευνας υπολογίστηκαν οι διαφορές ως προς τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία, έτη εκπαίδευσης, τσιγάρα/ημέρα) και κλινικά γνωρίσματα (VAS-anxiety, BDI, STAI) για να εξακριβωθεί αν τα δείγματα είναι εξισωμένα. Οι αναλύσεις αυτές έγιναν με *one-way ANOVA* και οι μεταβλητές στις οποίες διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ελήφθησαν ως συμμεταβλητές κατά την ανάλυση των δεδομένων από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και τις κλίμακες ποιότητας ζωής. Οι διαφορές στο φύλο διερευνήθηκαν με την ανάλυση χ^2 .

Για τη διερεύνηση της πρόβλεψης της βαθμολογίας στις κλίμακες που μετρούν την ποιότητα ζωής από την επίδοση στις δοκιμασίες που μετρούν την εκτελεστική λειτουργικότητα διενεργήθηκαν μία σειρά από *πολλαπλές παλινδρομήσεις (multiple regression analysis)* υπολογίζοντας την επίδραση όλων των προβλεπτικών μεταβλητών ταυτόχρονα πάνω στη μεταβλητή-κριτήριο. Εξετάστηκε, λοιπόν, η δυνατότητα ερμηνείας κάθε μίας από τις κλίμακες (*Social Adaptation and Self Evaluation Scale, Quality of Life Enjoyment & Satisfaction Questionnaire, General Self Efficacy Scale*) από τους δείκτες κάθε νευροψυχολογικής δοκιμασίας, με παράλληλο έλεγχο της επίδρασης της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας (βαθμολογία στην κλίμακα κατάθλιψης του Beck), των συμπτωμάτων άγχους (βαθμολογία στην κλίμακα STAI που μετρά το άγχος), τον αριθμό των τσιγάρων ανά ημέρα και το άγχος πριν την εξέταση (VAS-anxiety). Στην συνέχεια, κάθε πρόβλεψη που αποδείχθηκε σημαντική αναλύθηκε μέσω πολλαπλής παλινδρόμησης με τη μέθοδο “*σταδιακής διαγραφής μεταβλητών*” (*backward*) για να διαπιστωθεί ποια μεταβλητή ή μεταβλητές συνεισέφεραν περισσότερο στην ερμηνεία κάθε μοντέλου (Μπατσίδης, 2011).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Η ανάλυση διακύμανσης μονής κατεύθυνσης (one way ANOVA) με ανεξάρτητη μεταβλητή το οικογενειακό ιστορικό της νόσου και εξαρτημένη μεταβλητή την ηλικία [$F(1, 98) = .338, p > 0.05$] και την εκπαίδευση [$F(1, 98) = 1.365, p > .05$], επιβεβαίωσε την εξίσωση των δύο ομάδων ως προς τα δύο δημογραφικά χαρακτηριστικά. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν ούτε ως προς το φύλο ($p > 0.50$).

Πίνακας 1

Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία των ποιοτικών (συχνότητα και εκατοστιαία ποσοστά) και ποσοτικών μεταβλητών (μέσος όρος και τυπική απόκλιση) των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών κάθε ερευνητικής ομάδας

| Μεταβλητές | Υγιείς Συγγενείς f (%) | Ομάδα ελέγχου f (%) | χ^2 | F | P | df | |
|--------------------------|------------------------------|---------------------------|------------|-------|------|-------|---|
| Φύλο | Άνδρες | 6 (12.8%) | 9 (17.3%) | 0.40 | - | .585 | 1 |
| | Γυναίκες | 41 (87.2%) | 43 (82.7%) | | | | |
| | Σύνολο | 47 (100%) | 52 (100%) | | | | |
| Μεταβλητές | (M.O. \pm SD) | (M.O. \pm SD) | t | F | p | df | |
| Ηλικία | 51.26 (\pm 8.47) | 50.21 (\pm 9.30) | -0.58 | .357 | .562 | 1, 98 | |
| Χρόνια εκπαίδευσης | 12.43 (\pm 2.58) | 11.81 (\pm 2.67) | -1.17. | 1.365 | .246 | 1, 98 | |
| Τσιγάρα/ημέρα | 8.64 (\pm 9.77) | 4,38 (\pm 7,76) | -2.38 | 5.80 | .018 | 1, 98 | |
| VAS Άγχος* | 3,55 (\pm 2,24) | 2,18 (\pm 1,60) | -3.51 | 12.32 | .001 | 1, 98 | |
| VAS Επαγρύπνηση | 4.84 (\pm 1.60) | 5.03 (\pm 1.55) | 0.58 | 0.338 | .562 | 1, 98 | |
| VAS Δυσαρέσκεια | 2.50 (\pm 1,51) | 1.99 (\pm 1,16) | -1.89 | 3.60 | .061 | 1, 98 | |
| Κλίμακα Beck** | 10.28 (\pm 5,46) | 7.83 (\pm 4,16) | -2.52 | 6.37 | .013 | 1, 98 | |
| Κλίμακα Άγχους STAI** | 46.60 (\pm 5.88) | 38.42 (\pm 6.50) | -4.94 | 24.37 | .000 | 1, 98 | |

Σημείωση. * Άγχος πριν την νευροψυχολογική εξέταση, ** Προκύπτει από τη βαθμολογία αυτοαναφερόμενων συμπτωμάτων και συμπεριφορών κατάθλιψης, *** Μετράει το χαρακτηριστικό άγχος.

Το ηλικιακό εύρος των συμμετεχόντων κυμάνθηκε από 33 έως 73 χρόνια. Παράλληλα, εντοπίστηκαν διαφορές ως προς το βαθμό των αναφερόμενων καταθλιπτικών συμπτωμάτων [BDI, $F(1, 98) = 6.38, p < .05$], το χαρακτηρισολογικό άγχος [STAI-TRAIT, $F(1, 98) = 24.37, p < .001$] το επίπεδο άγχους πριν την εξέταση [VAS anxiety, $F(1, 98) = 12.322, p < .001$] και τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ημερησίως [$F(1, 98) = 5.804, p < .05$], ανάμεσα στους συγγενείς ασθενών και την ομάδα ελέγχου. Συμπερασματικά, τα άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό που έλαβαν μέρος στην έρευνα κάπνιζαν περισσότερα τσιγάρα και ανέφεραν περισσότερα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες της έρευνας.

Τα παραπάνω κλινικά χαρακτηριστικά συμπεριλήφθηκαν σε όλες τις μετέπειτα αναλύσεις ως συμμεταβλητές (covariates) προκειμένου να ελεγχθεί η επίδρασή τους στην ανεξάρτητη και εξαρτημένη μεταβλητή. Τα δημογραφικά δεδομένα και τα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων για κάθε ομάδα παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 1.

1.2 Διαφορές στις ερευνητικές ομάδες ως προς τους δείκτες των νευροψυχολογικών δοκιμασιών

Στον τομέα της λεκτικής ευχέρειας, τόσο στο φωνημικό όσο και στο σημασιολογικό μέρος παρατηρούνται διαφορές στις παρεμβολές [$F(1, 98) = 4.04, p < .05$ για το φωνημικό και $F(1, 98) = 7.77, p < .01$ για το σημασιολογικό μέρος] και τα λάθη που μετρήθηκαν στα άτομα [$F(1, 98) = 8.56, p < .01$ για το φωνημικό $F(1, 98) = 5.32, p < .05$ και για το σημασιολογικό μέρος]. Ερμηνεύοντας τις διαφορές αυτές γίνεται φανερό ότι οι υγιείς συγγενείς κάνουν λιγότερα λάθη από την ομάδα ελέγχου. Οι διαφορές των δύο ομάδων στις σωστές απαντήσεις και στα δύο μέρη της δοκιμασίας, όπως μπορεί να διαπιστωθεί από τον πίνακα 2, δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές, ούτε τάσεις. Ίδια ανάλυση λαμβάνοντας ως συμμεταβλητές τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά, ως προς τα οποία διέφεραν οι δύο ομάδες (δηλαδή, STAI-Trait, VAS-Anxiety, BDI και αριθμός τσιγάρων/ημέρα) δεν άλλαξε τα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας.

Βρέθηκε, επίσης, ότι οι υγιείς συμμετέχοντες είχαν στατιστικά μεγαλύτερο αριθμό λαθών εμμονής στην κατηγορία Milner [$F(1, 98) = 10.33, p < .01$] και επίσης περισσότερα αν και όχι στατιστικά σημαντικά λάθη εμμονής τύπου Nelson [$F(1, 98) = 2.82, p = .097$] και λάθη μη

εμμονής τύπου Nelson [$F(1, 98) = 3.12, p = .080$]. Καμία άλλη διαφορά δεν βρέθηκε σημαντική στην δοκιμασία Wisconsin.

Σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων εντοπίστηκε στον αριθμό των σωστών λέξεων που ανακλήθηκαν μακροπρόθεσμα [RAVLT long delay correct, $F(1, 98) = 5.54, p < 0.05$] με μεγαλύτερο αριθμό λέξεων να ανακαλούν οι υγιείς συμμετέχοντες σε σχέση με τους υγιείς συγγενείς. Η στατιστική σημαντικότητα διατηρήθηκε ακόμα και όταν οι προαναφερθείσες μεταβλητές, στις οποίες διέφεραν οι δύο ομάδες, λήφθηκαν υπόψη.

Πίνακας 2

Παρουσίαση της ανάλυσης ANCOVA για την επίδραση του θετικού ή αρνητικού οικογενειακού ιστορικού στην επίδοση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών με έλεγχο του αριθμού των τσιγάρων/ημέρα, του άγχους πριν την εξέταση (VAS-anxiety), του χαρακτηριστικού άγχους (STAI) και της βαθμολογίας των αυτοαναφερόμενων καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Beck Depression Inventory)

| Μεταβλητές | Συγγενείς M.O. (\pm SD) | Ομάδα ελέγχου M.O. (\pm SD) | F | P |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------|------|
| COWAT Phonemic Intrusion | 0.21 (\pm 0.08) | 0.29 (\pm 0.07) | 5.51 | .02 |
| COWAT Ph. Total Errors | 2.04 (\pm 0.43) | 3.83 (\pm 0.40) | 7.81 | .006 |
| COWAT Semant. Intrusion | 0.05 (\pm 0.82) | 0.36 (\pm 0.08) | 6.20 | .02 |
| COWAT Sem. Total Errors | 1.72 (\pm 0.03) | 2.42 (\pm 0.22) | 4.21 | .043 |
| STROOP CW | 41.50 (\pm 1.87) | 46.65 (\pm 1.76) | 3.37 | .07 |
| WISCONSIN Categories | 5.12 (\pm 0.23) | 4.44 (\pm 0.21) | 3.97 | .05 |
| WISCONSIN Cards | 0.99 (\pm 0.41) | 2.04 (\pm 0.38) | 2.98 | .09 |
| WISCONSIN Milner Persev. | 4.24 (\pm 0.76) | 7.06 (\pm 0.67) | 6.91 | .01 |
| RAVLT Long Delay Correct | 9.53 (\pm 3.30) | 10.96 (\pm 2.75) | 5.54 | .021 |
| IGT Total won | 931 (\pm 140) | 1381 (\pm 132) | 4.57 | .04 |

Οι συγγενείς είχαν χαμηλότερη επίδοση στην συνθήκη Stroop CW ή αλλιώς στο φαινόμενο της παρεμβολής της δοκιμασίας Stroop σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες [$F(1, 98) = 7.92, p < 0.01$] αλλά η σημαντικότητα χάθηκε ($p = 0.07$) όταν λήφθηκαν υπόψη οι συμμεταβλητές. Επίσης, βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες στη δοκιμασία Iowa Gambling Task (IGT) μόνο στη μεταβλητή ενότητα IGT Total won [$F(5, 98) = 4.57, p < 0.05$] όταν στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν οι συμμεταβλητές.

1.3 Σύγκριση των ερευνητικών ομάδων ως προς την ποιότητα ζωής

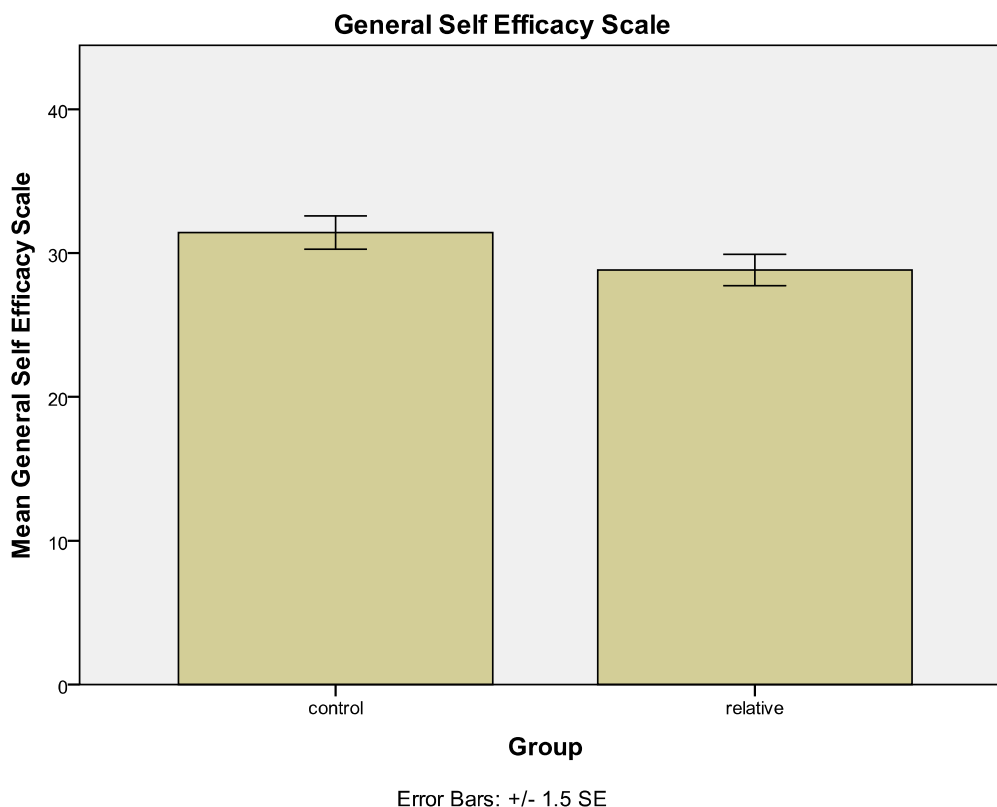
Από την εξέταση των διαφορών στις κλίμακες που μετρούν τις διαστάσεις της ποιότητας ζωής με one-way ANOVA προέκυψε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες μόνο στην κλίμακα αξιολόγησης της γενικής ικανότητας του εαυτού [General Self Efficacy Scale, $F(1, 98) = 5.948, p < .05$] και όχι στην κλίμακα που μετρά την ευχαρίστηση και ικανοποίηση από την ποιότητα ζωής [Quality of Life Enjoyment & Satisfaction Questionnaire, $F(1, 98) = .870, p > .05$] ή στην κλίμακα κοινωνικής προσαρμογής και αξιολόγησης του εαυτού [Self Adaptation and Self evaluation of Satisfaction, $F(1, 98) = .013, p > .05$].

Πίνακας 3

Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία (μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις) και έλεγχος διαφορών στις αυτοαναφερόμενες κλίμακες που μετρούν διαστάσεις της ποιότητας ζωής

| Μεταβλητές | Υγιείς συγγενείς N=47 M.O. (SD) | Υγιείς συμμετέχοντες N=52 M.O. (SD) | F | p | df |
|--|---------------------------------------|---|-------|-------|-------|
| Quality of Life Enjoyment & Satisfaction Questionnaire | 56.02 ($\pm 5,095$) | 57.38 (± 7.53) | 0.870 | 0.353 | 1, 98 |
| SASS | 43.32 (± 5.69) | 43.44 ($\pm 5,21$) | 0.013 | 0.911 | 1, 98 |
| General Self Efficacy Scale | 28.83 (± 4.98) | 31.42 (± 5.54) | 5.948 | 0.017 | 1, 98 |

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Στο γράφημα 1 απεικονίζεται η διαφορά των μέσων όρων ανάμεσα στους συγγενείς των ασθενών και την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα ελέγχου έχει υψηλότερο μέσο όρο βαθμολογίας στην κλίμακα αξιολόγησης της γενικής ικανότητας του εαυτού (General Self Efficacy Scale).



Γράφημα 1

Μέσος όρος και τυπικό σφάλμα της ομάδας των υγιών συγγενών και της ομάδας ελέγχου στην κλίμακα αξιολόγησης της γενικής ικανότητας του εαυτού (General Self Efficacy Scale).

1.4 Ανάλυση Πολλαπλής Παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της ποιότητας ζωής

Για τον προσδιορισμό των μεταβλητών, που σχετίζονται με την εκτελεστική λειτουργικότητα, και οι οποίες μπορούν να προβλέψουν καλύτερα την ποιότητα ζωής ακολουθήθηκε η διαδικασία ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης για καθεμία από τις κλίμακες με προβλεπτικές μεταβλητές τους δείκτες και τα κλινικά χαρακτηριστικά που βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δύο ερευνητικών ομάδων. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον πίνακα 4. Οι μεταβλητές που προσδιορίστηκαν από τα σημαντικά μοντέλα που προέκυψαν αναλύθηκαν στη συνέχεια με τη μέθοδο της σταδιακής διαγραφής (backward).

Πίνακας 4

Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης των μεταβλητών πρόβλεψης της βαθμολογίας στις κλίμακες που μετρούν την ποιότητα ζωής από παράγοντες της εκτελεστικής λειτουργικότητας σε συγγενείς ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ (N=47)

| Μεταβλητές πρόβλεψης | R ² | R ² change | F change | B | SE B | Beta | T | Df |
|---|----------------|--------------------------|-------------|--------|-------|-------|-----------|-------|
| Social Adaptation and Self Evaluation Scale | | | | | | | | |
| COWAT Phonemic Clusters | .46 | .459 | 6.943 | -1.44 | .49 | -.35 | -2.95* | 5, 46 |
| RAVLT Immediate Intr. | .43 | .430 | 6.196 | 1.40 | .56 | .34 | 2.50* | 5, 46 |
| RAVLT Long Delay Pers. | .42 | .42 | 5.986 | 1.96 | .83 | .29 | 2.35* | 5, 46 |
| IGT 1-20 won | .43 | .43 | 6.148 | -.005 | .002 | -.32 | -2.46* | 5, 46 |
| General Self Efficacy Quest. | .47 | .47 | 7.300 | .51 | .16 | .44 | 3.14*** | 5, 46 |
| Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire | | | | | | | | |
| COWAT Phonemic Correct | .615 | .615 | 13.117 | -.223 | .084 | -.294 | -2.658** | 5, 46 |
| COWAT Phonemic Switch. | .681 | .681 | 17.499 | -.339 | .082 | -.422 | -4.116*** | 5, 46 |
| COWAT Category Correct | .618 | .618 | 13.286 | -.163 | -.060 | -.294 | -2.728** | 5, 46 |
| COWAT Category Clusters | .617 | .617 | 13.186 | -.702 | .261 | -.275 | -2.687** | 5, 46 |
| COWAT Category Switches | .658 | .658 | 15.807 | -.298 | .082 | -.367 | -3.624*** | 5, 46 |
| WISCONSIN Categories | .604 | .604 | 12.525 | -1.139 | .476 | -.255 | -2.394* | 5, 46 |
| WISCONSIN Total Errors | .599 | .599 | 12.251 | .201 | .089 | .245 | 2.261* | 5, 46 |
| RAVLT Immediate Correct | .607 | .607 | 12.670 | -.174 | .071 | -.258 | -2.461* | 5, 46 |
| RAVLT Long Delay Pers. | .600 | .600 | 12.319 | -1.945 | .848 | -.238 | -2.294* | 5, 46 |
| MMSE | .647 | .647 | 15.037 | -2.601 | .771 | -.330 | -3.375** | 5, 46 |
| General Self Efficacy Scale | | | | | | | | |
| COWAT Category Clusters | .510 | .510 | 8.521 | .763 | .212 | .418 | 3.605*** | 5, 46 |
| WISCONSIN Total Errors | .403 | .403 | 5.534 | -.142 | .078 | -.242 | -1.830* | 5, 46 |
| WISCONSIN Nelson Pers. | .442 | .442 | 6.489 | -.429 | .169 | -.351 | -2.536** | 5, 46 |
| WISCONSIN Milner Pers. | .453 | .453 | 6.779 | -.472 | .174 | -.333 | -2.715** | 5, 46 |
| WISC Milner Non Persev. | .439 | .439 | 6.405 | -.429 | .173 | -.329 | -2.482* | 5, 46 |
| WISC Nelson Non Persev. | .468 | .468 | 5, 46 | -.433 | .146 | -3.59 | -2.959** | |
| RAVLT Immediate Correct | .400 | .400 | 5.456 | .110 | .063 | .228 | 1.760* | 5, 46 |
| RAVLT Immediate Persev. | .439 | .439 | 6.424 | .428 | .171 | .335 | 2.495** | 5, 46 |
| RAVLT Long Delay Intr. | .402 | .402 | 5.505 | 1.194 | .662 | .249 | 1.804* | 5, 46 |
| IGT Total A | .439 | .439 | 6.414 | -.270 | .109 | -.312 | -2.488* | 5, 46 |

Σημείωση. Όπου * p<0.05, ** p<0.01, ***p< 0.001.

Θετικοί β-συντελεστές σημαίνει ότι οι προβλεπτές (ή η αύξουσα τιμή των προβλεπτών) σχετίζονται με καλύτερη κοινωνική προσαρμογή και αξιολόγηση του εαυτού, ενώ αρνητικοί β-συντελεστές σημαίνουν ότι οι προβλεπτές (ή αύξουσα τιμή των προβλεπτών) σχετίζονται με φτωχότερη προσαρμογή και αρνητική αξιολόγηση του εαυτού.

Πίνακας 5

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση μεταβλητών πρόβλεψης της ποιότητας ζωής των υγιών συγγενών από τους δείκτες που μετρήθηκαν κατά τη νευροψυχολογική αξιολόγηση (περιλαμβάνονται μόνο οι σημαντικές μεταβλητές πρόβλεψης)

| Μεταβλητή | R | R ² | R ² Change | F change | B | SE B | Beta | t | df |
|---|-----|----------------|--------------------------|-------------|-------|------|------|----------|-------|
| Social Adaptation and Self Evaluation Scale | | | | | | | | | |
| COWAT Phon. Clust. | .65 | .42 | -.029 | 2.23 | -1.43 | .48 | -.35 | -3.00** | 2, 46 |
| RAVLT Imm. Intr. | .62 | .39 | -.026 | 1.89 | 1.29 | .51 | .32 | 2.52* | 2, 46 |
| RAVLT Long Delay Pers. | .64 | .41 | -.012 | .89 | 1.72 | .79 | .26 | 2.17* | 3, 46 |
| Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire | | | | | | | | | |
| COWAT Phon.Corr. | .78 | .61 | -.002 | .189 | -.22 | .082 | -.29 | -2.66* | 3, 46 |
| COWAT Phon. Switch. | .82 | .67 | -.011 | 1.45 | -.38 | .074 | -.47 | -5.15*** | 2, 46 |
| COWAT Cat.Correct | .78 | .62 | -.002 | .23 | -.16 | .057 | -.28 | -2.74** | 3, 46 |
| COWAT Cat.Clusters | .78 | .62 | -.002 | .22 | -.68 | .25 | -.27 | -2.71** | 3, 46 |
| COWAT Cat. Switch. | .81 | .65 | -.006 | .70 | -2.29 | .079 | -.35 | -3.59*** | 3, 46 |
| WISCONSIN Categ. | .78 | .60 | -.003 | .32 | -1.14 | .47 | -.25 | -2.43* | 3, 46 |
| WISC. Total Errors | .77 | .59 | -.004 | .44 | .19 | .085 | .23 | 2.26* | 3, 46 |
| RAVLT Imm. Correct | .78 | .61 | 0.00 | .03 | -.17 | .067 | -.25 | -2.53* | 3, 46 |
| RAVLT Long Delay Pers. | .77 | .59 | -.006 | .62 | -1.92 | .84 | -.24 | -2.30* | 3, 46 |
| MMSE | .80 | .64 | -.005 | .62 | -2.60 | .76 | -.33 | -3.42*** | 3, 46 |
| General Self Efficacy Scale | | | | | | | | | |
| COWAT Cat. Clusters | .70 | .50 | -.010 | .85 | .72 | .21 | .39 | 3.50*** | 3, 46 |
| WISC. Nelson Pers. | .64 | .41 | -.027 | 2.02 | -.43 | .17 | -.35 | -2.55* | 3, 46 |
| WISC. Milner Pers. | .67 | .45 | -.007 | .57 | -.47 | .17 | -.33 | -2.74** | 3, 46 |
| WISC. Miln. Non Pers. | .65 | .43 | -.010 | .76 | -.42 | .17 | -.33 | -2.51* | 3, 46 |
| WISC. Nels. Non Pers. | .68 | .46 | -.004 | .28 | -.43 | .143 | -.36 | -3.00** | 3, 46 |
| RAVLT Imm. Pers. | .66 | .44 | -.002 | 2.42 | .42 | .17 | .33 | 2.53* | 2, 46 |

Σημείωση. Όπου * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Θετικοί β-συντελεστές σημαίνει ότι οι προβλεπτές (ή η αύξουσα τιμή των προβλεπτών) σχετίζονται με καλύτερη κοινωνική προσαρμογή και αξιολόγηση του εαυτού, ενώ αρνητικοί β-συντελεστές σημαίνουν ότι οι προβλεπτές (ή αύξουσα τιμή των προβλεπτών) σχετίζονται με φτωχότερη προσαρμογή και αρνητική αξιολόγηση του εαυτού.

1.5 Παράγοντες που ερμηνεύουν τη διακύμανση της ποιότητας ζωής των υγιών συγγενών μέσω της ανάλυσης παλινδρόμησης με διαδοχικές απαλοιφές μεταβλητών

Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται τα σημαντικότερα κλινικά χαρακτηριστικά και οι νευροψυχολογικοί δείκτες που ερμηνεύουν τη μεταβλητότητα της ποιότητας ζωής των υγιών συγγενών που μετρήθηκε μέσω των κλιμάκων *Social Adaptation Self Evaluation Scale*, *Quality of Enjoyment & Life Satisfaction* και *General Self Efficacy Scale*.

Κατά την ερμηνεία της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής όπως μετρήθηκε από την κλίμακα Κοινωνικής προσαρμογής και αξιολόγησης του εαυτού (*Social Adaptation Self Evaluation Scale*), τα περισσότερα μοντέλα που προέκυψαν από την ανάλυση εξηγούσαν ένα μέτριο ποσοστό της μεταβλητότητας ($R^2 = .39$ έως $.42$) από τις ανεξάρτητες μεταβλητές ενώ το επίπεδο άγχους (*STAI-trait*) συμμετείχε στην ερμηνεία όλων των παραγόντων που προέκυψαν. Ειδικότερα, το 42% της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής προβλέπεται αρνητικά από το χαρακτηρολογικό άγχος (*STAI-trait*, $\beta = -.580$, $t = -5.03$, $p < .001$) και τον αριθμό των συστάδων που πέτυχαν οι υγιείς συγγενείς στο φωνολογικό μέρος της λεκτικής ευχέρειας *COWAT* ($\beta = -.35$, $t = -3.00$, $p < .005$) ενώ το 39% της μεταβλητότητας προβλέπεται αρνητικά από το άγχος (*STAI-trait*, $\beta = -.442$, $t = -3.53$, $p < .001$) και θετικά από τον αριθμό των παρεμβολών στην άμεση ανάκληση της δοκιμασίας *RAVLT* ($\beta = .32$, $t = 2.52$, $p < .05$). Επίσης, το 41% της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής προβλέπεται από τον συνδυασμό της επίδρασης του επιπέδου του άγχους (*STAI-trait*, $\beta = -.49$, $t = -3.79$, $p < .001$) και των εμμονών στην μακρόχρονη ανάκληση μνήμης της δοκιμασίας *RAVLT* ($\beta = .26$, $t = 2.17$, $p < .05$).

Στη συνέχεια, ακολούθησε η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για την ερμηνεία της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής όπως μετρήθηκε από την κλίμακα Ευχαρίστηση και Ικανοποίηση από την ποιότητα ζωής (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*). Τα μοντέλα που προέκυψαν εξηγούσαν ένα ικανοποιητικό ποσοστό της μεταβλητότητας ($R^2 = .59$ έως $.67$) της ποιότητας ζωής από τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Ο αριθμός των τσιγάρων ανά ημέρα αλλά κυρίως η καταθλιπτική συμπτωματολογία (*BDI*) ήταν οι μεταβλητές που συμμετείχαν στην ερμηνεία των παραγόντων που προέκυψαν. Ειδικότερα, το 61% της μεταβλητότητας της ανεξάρτητης μεταβλητής προβλέπεται αρνητικά από την καταθλιπτική συμπτωματολογία ($\beta = -.53$, $t = -5.06$, $p < .001$) και τον αριθμό των σωστών απαντήσεων που πέτυχαν οι υγιείς συγγενείς στο φωνολογικό μέρος της λεκτικής ευχέρειας

COWAT ($\beta = -.29$, $t = -2.66$, $p < .05$), ενώ θετικά και λιγότερο σημαντικά από την ημερήσια κατανάλωση τσιγάρων ($\beta = .21$, $t = 2.08$, $p < .05$).

Η καταθλιπτική συμπτωματολογία ($\beta = -.53$, $t = -5.81$, $p < .001$) και οι εναλλαγές στο φωνημικό μέρος της λεκτικής ευχέρειας COWAT ($\beta = -.47$, $t = -5.15$, $p < .001$) προβλέπουν αρνητικά το 67% της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής ενώ το 62% προβλέπεται από τον συνδυασμό της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ($\beta = -.73$, $t = -7.01$, $p < .001$), των σωστών απαντήσεων στο σημασιολογικό μέρος της λεκτικής ευχέρειας COWAT ($\beta = -.28$, $t = -2.74$, $p < .01$) και λιγότερο αλλά θετικά από τον αριθμό των τσιγάρων ανά ημέρα ($\beta = .22$, $t = 2.21$, $p < .05$). Το 62% της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής προβλέπεται από τον συνδυασμό της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ($\beta = -.69$, $t = -6.88$, $p < .001$), των συστάδων της σημασιολογικής λεκτικής ευχέρειας COWAT ($\beta = -.27$, $t = -2.71$, $p < .01$) και λιγότερο αλλά θετικά από την ημερήσια κατανάλωση τσιγάρων ($\beta = -.23$, $t = -2.36$, $p < .05$). Το 65% της μεταβλητότητας της ανεξάρτητης μεταβλητής προβλέπεται επίσης από την καταθλιπτική συμπτωματολογία ($\beta = -.75$, $t = -7.62$, $p < .001$) και λιγότερο από την κατανάλωση τσιγάρων ($\beta = .20$, $t = -2.10$, $p < .05$) αλλά επίσης από τις εναλλαγές στο σημασιολογικό μέρος της δοκιμασίας λεκτικής ευχέρειας COWAT ($\beta = -.35$, $t = -3.59$, $p < .001$). Οι κατηγορίες που επιτεύχθηκαν στη δοκιμασία WISCONSIN ($\beta = -.25$, $t = -2.43$, $p < .05$) και τα συνολικά λάθη ($\beta = .23$, $t = 2.26$, $p < .05$) που έγιναν κατά τη χορήγηση αυτής σε συνδυασμό με την καταθλιπτική συμπτωματολογία [($\beta = -.67$, $t = -6.66$, $p < .001$) και ($\beta = -.66$, $t = -6.57$, $p < .001$), αντίστοιχα] και τα τσιγάρα ανά ημέρα [($\beta = .20$, $t = 1.92$, $p < .06$) και ($\beta = .23$, $t = 2.27$, $p < .028$) αντίστοιχα] ερμηνεύουν το 60% και 59% αντίστοιχα της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής όπως αντανακλάται μέσα από την κλίμακα Ευχαρίστησης και Ικανοποίησης από την ζωή. Οι σωστές απαντήσεις στην άμεση ανάκληση της δοκιμασίας RAVLT ($\beta = -.25$, $t = -2.53$, $p < .05$) και οι εμμονές στην μακρόχρονη μνήμη ($\beta = .24$, $t = -2.30$, $p < .05$) κατά τη χορήγηση αυτής σε συνδυασμό με την καταθλιπτική συμπτωματολογία [($\beta = -.61$, $t = -6.16$, $p < .001$) και ($\beta = -.66$, $t = -6.57$, $p < .001$), αντίστοιχα] και τα τσιγάρα ανά ημέρα [($\beta = .21$, $t = 2.10$, $p < .05$) και ($\beta = .26$, $t = 2.53$, $p < .01$) αντίστοιχα] ερμηνεύουν το 61% και 59% αντίστοιχα της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής.

Επιπρόσθετα, η επίδοση στη Σύντομη Δοκιμασία Νοητικής Εξέτασης (Mini Mental State Examination, $\beta = -.33$, $t = -3.42$, $p < .001$) σε συνδυασμό με την καταθλιπτική συμπτωματολογία ($\beta = -.60$, $t = -6.44$, $p < .001$) και την ημερήσια κατανάλωση τσιγάρων ($\beta = .30$, $t = 3.17$, $p < .005$) προβλέπουν το 64% της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής.

Τέλος, για την ερμηνεία της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής όπως μετρήθηκε από την κλίμακα Αξιολόγησης της Γενικής Ικανότητας του Εαυτού (General Self Efficacy Scale) τα

περισσότερα μοντέλα που προέκυψαν από την ανάλυση εξηγούσαν ένα μέτριο ποσοστό της μεταβλητότητας ($R^2 = .41$ έως $.50$) από τις ανεξάρτητες μεταβλητές ενώ το επίπεδο άγχους πριν την εξέταση (VAS-Anxiety) και η καταθλιπτική συμπτωματολογία (BDI) συμμετείχαν στην ερμηνεία των παραγόντων που προέκυψαν. Πιο συγκεκριμένα, το 50% της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής προβλέπεται αρνητικά από το επίπεδο άγχους πριν την εξέταση (VAS-Anxiety, $\beta = -.24$, $t = -2.14$, $p < .05$) και την καταθλιπτική συμπτωματολογία ($\beta = -.48$, $t = -4.27$, $p < .001$) αλλά θετικά από τον αριθμό των συστάδων που πέτυχαν οι υγιείς συγγενείς στο σημασιολογικό μέρος της λεκτικής ευχέρειας COWAT ($\beta = .39$, $t = 3.50$, $p < .001$). Στη δοκιμασία WISCONSIN τα λάθη εμμονής τύπου Nelson ($\beta = -.35$, $t = -2.55$, $p < .05$) και τύπου Milner ($\beta = -.33$, $t = -2.74$, $p < .01$) προβλέπουν το 41% και 45% αντίστοιχα της μεταβλητότητας παράλληλα με τη συνεισφορά της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας [($\beta = -.54$, $t = -4.64$, $p < .001$) και ($\beta = -.53$, $t = -4.58$, $p < .001$), αντίστοιχα] και του άγχους πριν την εξέταση [VAS-Anxiety, ($\beta = -.26$, $t = -2.09$, $p < .05$) και ($\beta = -.26$, $t = -2.18$, $p < .05$), αντίστοιχα]. Επιπλέον, πέρα από τις εμμονές, τα υπόλοιπα λάθη της δοκιμασίας WISCONSIN τύπου Nelson ($\beta = -.36$, $t = -3.00$, $p < .001$) και τύπου Milner ($\beta = -.33$, $t = -2.51$, $p < .05$) προέβλεψαν το 46% και 43% της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής σε συνδυασμό με την καταθλιπτική συμπτωματολογία [($\beta = -.51$, $t = -4.49$, $p < .001$) και ($\beta = -.29$, $t = -2.28$, $p < .05$), αντίστοιχα] και του άγχους πριν την εξέταση [($\beta = -.28$, $t = -2.36$, $p < .05$) και ($\beta = -.29$, $t = -2.28$, $p < .05$), αντίστοιχα]. Τέλος, ο συνδυασμός της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ($\beta = -.43$, $t = -3.28$, $p < .005$) με τις εμμονές στην άμεση ανάκληση της δοκιμασίας RAVLT ($\beta = .33$, $t = 2.53$, $p < .05$) προβλέπουν το 40% της μεταβλητότητας της ποιότητας ζωής.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Καθώς αυξάνονται οι γνώσεις γύρω από τη νευροβιολογία της νόσου Αλτσχάιμερ γίνεται ολοένα και πιο σημαντική η πρόωμη ανίχνευση και η αναζήτηση καινούριων δεικτών που θα εντοπίζουν τα πρωιμότερα σημάδια της νόσου προσδιορίζοντας την προκλινική φάση της προκειμένου να επιτευχθεί μία θεραπευτική επίδραση. Ήδη η έρευνα έχει στραφεί προς τους ανθρώπους που έχουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν την ασθένεια και οι οποίοι εκδηλώνουν λίγα ή καθόλου συμπτώματα (Mast, 2012).

Η παρούσα έρευνα προσπάθησε να διερευνήσει ποικίλες γνωστικές και εκτελεστικές πτυχές καθώς και την ποιότητα ζωής των ανθρώπων που έχουν πρώτου βαθμού συγγένεια με ασθενή που νοσεί από άνοια τύπου Αλτσχάιμερ. Για τον λόγο αυτό έγινε σύγκριση με μία εξισωμένη ομάδα ελέγχου ως προς το φύλο, την ηλικία και το εκπαιδευτικό επίπεδο. Οι περισσότερες δοκιμασίες απέτυχαν να διαχωρίσουν την ομάδα των συγγενών από την ομάδα ελέγχου και μάλιστα η ομάδα ελέγχου αντίθετα με ότι αναμενόταν είχε μεγαλύτερο αριθμό λαθών και εμμονών σε σχέση με τα άτομα που είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Τα ευρήματα μας δεν είναι συνεπή σε σχέση με άλλες προηγούμενες έρευνες (Bondi, Serody, Chan, Ebersson-Shumate, Delis & Salmon, 2002) που υποδεικνύουν ένα είδος ψυχοκινητικής επιβράδυνσης και αυξημένα ελλείμματα στις ανασταλτικές διαδικασίες των ασθενών ή σε άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο λόγω του γενετικού υλικού που φέρουν ή του οικογενειακού τους ιστορικού ή και των δύο. Καθώς το δείγμα της παρούσας έρευνας δεν περιέλαβε ανθρώπους με εμφανή νευροψυχολογικά ελλείμματα αλλά ασυμπτωματικούς πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών που έχουν πιθανότητα να μην εκδηλώσουν ποτέ κανένα σύμπτωμα είναι δύσκολο να συγκριθούν τα αποτελέσματά μας με διαχρονικές έρευνες που στην πλειονότητά τους περιλαμβάνουν δείγματα κλινικών πληθυσμών. Παρόλα αυτά, μέσα από τον σχεδιασμό της έρευνας ανιχνεύτηκαν διαφορές που θα μπορούσαν πιθανότατα να αποτελέσουν πρώιμους ευαίσθητους δείκτες της εκτελεστικής δυσλειτουργίας σε ανθρώπους που πρόκειται να εκδηλώσουν τη νόσο.

Είναι γνωστό ότι αρκετές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται κατά τη νευροψυχολογική αξιολόγηση δεν παρέχουν ευαισθησία στα αρχικά στάδια της άνοιας τύπου Αλτσχάιμερ (Fernaes, Ostberg, Hellstrom, Wahlund, 2008). Η αδυναμία εντοπισμού ελλειμμάτων στην εκτελεστική λειτουργικότητα (Category fluency, Verbal Fluency, Trail Making μέρος B, κλπ.) στην παρούσα έρευνα μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες. Η περίληψη απογόνων ασθενών που νόσησαν πολλά χρόνια μετά την ηλικία στην οποία βρίσκονταν οι συμμετέχοντες

είχε σαν συνέπεια το δείγμα να χαρακτηρίζεται από ένα μεγάλο ηλικιακό εύρος. Αυτό πιθανότατα επέδρασε στα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά την εκτελεστική λειτουργικότητα καθώς η εκτελεστική έκπτωση ξεκινάει να επιταχύνεται δύο με τρία χρόνια πριν την επίσημη διάγνωση της ασθένειας, όπως υποστηρίζεται και από τη μελέτη των Grober, Hall, Lipton, Zonderman, Resnick & Kawas (2008). Πριν τη διάγνωση, η ικανότητα αποτελεσματικής χρησιμοποίησης των υπάρχοντων εγκεφαλικών δικτύων ή η επιστράτευση εναλλακτικών δικτύων είναι πιθανότατα επαρκής για να επιτρέπουν στο άτομο να έχει φυσιολογική κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα. Κοντά στο σημείο της διάγνωσης, αυτό το γνωστικό απόθεμα δεν είναι πλέον επαρκές για να αντισταθμίσει την συσσωρευμένη παθολογία και η ελλειμματική λειτουργικότητα γίνεται εμφανής (Stern, 2002). Κατά την αρχική πορεία της έκπτωσης, περίπου 5 με 7 χρόνια πριν τη διάγνωση, η επίδοση στις μνημονικές δοκιμασίες μπορεί πιθανότατα να προβλέψει με μεγαλύτερη ευαισθησία την μελλοντική εκδήλωση της νόσου Αλτσχάιμερ απ' ό,τι οι δοκιμασίες εκτελεστικής λειτουργικότητας. Καθώς ο χρόνος της διάγνωσης πλησιάζει, οι εκτελεστικές δοκιμασίες έχουν περισσότερες πιθανότητες να μπορέσουν να διαχωρίσουν τα άτομα που θα εκδηλώσουν ή όχι τη νόσο. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί και από μία έρευνα (Saxton, 2004) στην οποία οι επικείμενοι ασθενείς χωρίστηκαν σε αυτούς που εκδήλωσαν άνοια 1 έως 3 χρόνια, 3 έως 5 χρόνια και 5 έως 8 χρόνια μετά την αξιολόγηση. Παρόλο που οι μνημονικές δοκιμασίες προέβλεπαν την εκδήλωση της ασθένειας σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης, οι εκτελεστικές δοκιμασίες όπως το Trail Making και η δοκιμασία σημασιολογικής ευχέρειας (Category fluency) μπόρεσαν να κάνουν αυτή την πρόβλεψη 5 χρόνια πριν τη διάγνωση. Αυτά τα μοτίβα γνωστικής έκπτωσης στην προκλινική νόσο Αλτσχάιμερ αντανακλούν την ταυτόχρονη επίδραση των λειτουργικών εγκεφαλικών συστημάτων καθώς και τις αλλαγές που επιφέρει η νόσος και η ηλικία (Gomez-Isla & Hyman, 2003).

Όπως και στις προοπτικές μελέτες, η γνωστική επίδοση επηρεάζεται από την αρχική αξιολόγηση επειδή σχετίζεται με τον χρόνο κατά τον οποίο η άνοια μπορεί να διαγνωστεί και ο οποίος ποικίλει. Επομένως, ακόμη και η προβλεπτική αξία μίας δοκιμασίας έναντι μίας άλλης μπορεί να εξαρτάται από το προκλινικό σημείο στο οποίο βρίσκεται το άτομο και τη φυσική ιστορία της έκπτωσης στους τομείς που εξετάζονται. Στις περισσότερες διαχρονικές μελέτες, οι μετρήσεις της μνήμης προβλέπουν καλύτερα την επακόλουθη εκδήλωση της νόσου Αλτσχάιμερ απ' ό,τι οι εκτελεστικές λειτουργίες (Elias et al., 2000. Chen et al., 2000. Rapp & Reischies, 2005, Royall et al., 2004).

Οι εκτελεστικές λειτουργίες δεν αποτελούν μία ενότητα αλλά ένα μεγάλο εύρος γνωστικών διαδικασιών (Stuss & Alexander, 2007). Είναι χρήσιμο να γίνονται αντιληπτές ως μία

μακροδομή στην οποία πολλαπλές υποδιαδικασίες των εκτελεστικών λειτουργιών συνεργάζονται με σκοπό την επίλυση σύνθετων προβλημάτων και την εκτέλεση περίπλοκων αποφάσεων. Πιθανότατα υπάρχουν πολλοί παράγοντες που δρουν σαν πιθανοί τροποποιητές όπως η νοημοσύνη, η ακριβής θέση της βλάβης και ο χρόνος από την έναρξη ή τη διάγνωση της νόσου (Alvarez & Emory, 2006). Η ύπαρξη γενικών γνωστικών ελλειμμάτων συμπεριλαμβανομένης της εκτελεστικής δυσλειτουργικότητας, εντοπίζεται συχνά όχι μόνο στα πρώτα (Baddeley, Baddeley, Bucks & Wilcock, 2001. Baudic et al., 2006) και στα μέσα στάδια (Duke & Kaszniak, 2000. Perry & Hodges, 1999), αλλά και στην προκλινική φάση της νόσου Αλτσχάιμερ (Price, Kinsella, Ong, Storey, Mullaly, Phillips, Pangnadasa-Fox, Perre, 2012. Albert, Blacker, Moss, Tanzi & McArdle, 2007. Bäckman, Jones, Berger, Laukka, Small, 2005. Perri, Serra, Carlesimo & Caltagirone, 2007. Chen et al., 2001). Ένα σημαντικό μειονέκτημα αυτών των ερευνών που εντοπίζουν ελλείμματα στην εκτελεστική λειτουργικότητα είναι ότι οι περισσότερες δεν αξιολογούν ένα μεγάλο εύρος εκτελεστικών μετρήσεων και η συχνότητα των ελλειμμάτων συγκρίνεται με άλλους μη εκτελεστικούς γνωστικούς τομείς. Επίσης, οι έρευνες που εντοπίζουν διαφορές στην εκτελεστική λειτουργικότητα στην ήπια νοητική διαταραχή, συνήθως δεν αξιολογούν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ελλειμμάτων που μετρούν (Johns et al., 2012). Επομένως, δεν είναι γνωστό αν επηρεάζονται μόνο συγκεκριμένες υποομάδες της εκτελεστικής λειτουργικότητας και αν η σχέση ανάμεσα στον βαθμό και τη συχνότητα του ελλείμματος διαφέρει ανάμεσα στις μετρήσεις των εκτελεστικών λειτουργιών. Παρόλο που στην αμνησιακού τύπου ήπια νοητική διαταραχή υπάρχουν αποδείξεις μειωμένης εκτελεστικής λειτουργικότητας σε μία ποικιλία δοκιμασιών, υπάρχουν και έρευνες που αποτυγχάνουν να αποδείξουν παρόμοια σχέση, ενώ οι μετρήσεις που περιλαμβάνουν δεν παράγουν συνεπή ευρήματα (Clement, Gauthier & Belleville, 2012. Lopez, Becker, Jagust, Fitzpatrick, Carlson, DeKosky, Breitner, Lyketsos, Jones, Kawas & Kuller, 2006). Επίσης, οι σημαντικές διαφορές, που εντοπίζονται μεταξύ των ασθενών με ήπια νοητική διαταραχή και των ομάδων ελέγχου σε ότι αφορά τις μετρήσεις της μνήμης εργασίας, της αναστολής της απόκρισης, της λεκτικής ευχέρειας και του σχεδιασμού, διαφέρουν πάνω από μία τυπική απόκλιση μόνο στον έλεγχο της αναστολής της απόκρισης (Grundman, et al., 2004. Nordlund et al., 2005. Ribeiro, de Mendonca & Guerreiro, 2006). Είναι αποδεδειγμένο ότι οι ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ από νωρίς ξεκινούν να παρουσιάζουν έλλειμμα στην αναστολή της απάντησης πιθανότατα λόγω της διακοπής των ανασταλτικών διαδικασιών που χαρακτηρίζουν τα αρχικά στάδια της νόσου. Γενικότερα, η εξέταση του φαινομένου της παρεμβολής στα πλαίσια της ικανότητας κατονομασίας χρωμάτων θεωρείται ότι ελέγχει την επίδοση σε σχέση με την επεξεργασία ερεθισμάτων που σχετίζονται με χρώματα καθώς απαιτεί την πρόσβαση σε

λέξεις χρωμάτων και την ενεργοποίηση των τελικών κινητικών μονοπατιών για την άρθρωση αντίστοιχων λέξεων. Η παρεμβολή, όταν προκύπτει, συμβαίνει λόγω της ενεργοποίησης της διαφορετικής λέξης χρώματος που πρέπει να ανασταλεί ενεργητικά κατά την προσπάθεια παραγωγής του ονόματος του χρώματος που ζητείται. Η διαταραχή των γνωστικών διαδικασιών σε συνδυασμό με την διαταραχή της σημασιολογικής γνώσης που προκύπτει στη νόσο Αλτσχάιμερ κάνουν πιο κατανοητά τα ελλείμματα στη δοκιμασία Stroop. Η αποτελεσματική επίδοση στη συνθήκη παρεμβολής πιθανότατα απαιτεί την ενεργοποίηση της σημασιολογικής και λεξιλογικής αναπαράστασης του ονόματος του χρώματος και την αναστολή των καλά μαθημένων δεξιοτήτων ανάγνωσης που προκαλούν την ανάγνωση της μη επιθυμητής λέξης. Τα ελλείμματα και στα δύο είδη αναπαραστάσεων μπορεί να οδηγούν σε μειωμένη ταχύτητα και ακρίβεια κατά τη συνθήκη παρεμβολής. Με λίγα λόγια, οι συγγενείς πιθανότατα δεν είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν την αναπαράσταση του ονόματος του χρώματος σε φυσιολογικό επίπεδο λόγω των ελλειμμάτων του σημασιολογικού συστήματος και επομένως ίσως να μην είναι σε θέση να αναστέλλουν την παραγωγή της μη επιθυμητής λέξης λόγω της μετωπιαία ρυθμιζόμενης εκτελεστικής δυσλειτουργίας (Bondi, Serody, Chan, Ebersson-Shumate, Delis & Salmon, 2002).

Επιπλέον, αρκετές έρευνες που μελετούν την εξελικτική πορεία της νόσου αποτυγχάνουν να αποδείξουν αξιόπιστα την μετεξέλιξη της νοητικής κατάστασης των ατόμων από την ήπια νοητική διαταραχή στη νόσο Αλτσχάιμερ μέσα στο πέρασμα του χρόνου. Σε μία μελέτη που διήρκησε 20 μήνες, το 12.3% των ατόμων με ήπια νοητική διαταραχή εκδήλωσε τη νόσο Αλτσχάιμερ, το 62.9% παρέμεινε στο ίδιο νοητικό επίπεδο ενώ η νοητική κατάσταση του 24.7% των ατόμων αξιολογήθηκε ως φυσιολογική μέσα από την επαναξιολόγηση (Summers & Saunders, 2012).

Η δοκιμασία RAVLT μετράει τη λεκτική μνήμη και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική νευροψυχολογική αξιολόγηση των ηλικιωμένων ως ευαίσθητος δείκτης της μάθησης και απομνημόνευσης μίας λίστας λέξεων. Καθώς τα μνημονικά ελλείμματα αποτελούν ένα κυρίαρχο χαρακτηριστικό της νόσου Αλτσχάιμερ έχοντας αποδειχθεί ότι μπορούν να εντοπιστούν πολύ πριν την διάγνωση του ατόμου, η παρούσα μελέτη συμπεριέλαβε την εξέτασή τους. Κατά την εξέταση της μάθησης και ανάκλησης της λίστας των λέξεων τη δοκιμασίας RAVLT εντοπίστηκε σημαντική διαφορά στην καθυστερημένη ανάκληση της λίστας των λέξεων ανάμεσα στους υγιείς συγγενείς και την ομάδα ελέγχου. Οι υγιείς συγγενείς φάνηκε να ανακαλούν σημαντικά λιγότερες λέξεις από την ομάδα ελέγχου. Η μακρόχρονη ανάκληση είναι μία διαδικασία που περιλαμβάνει τρεις διακριτές διαδικασίες: την κωδικοποίηση, τη συγκράτηση και την ανάκληση μίας πληροφορίας. Η κωδικοποίηση ή

μάθηση είναι η διαδικασία με την οποία αποκτάται η πληροφορία και μετατρέπεται σε αποθηκευμένη νοητική αναπαράσταση ενώ η διατήρηση αναφέρεται στην διαδικασία κατά την οποία η κωδικοποιημένη πληροφορία διατηρείται με την πάροδο του χρόνου κατά την απουσία ενεργητικής εξάσκησης. Οι έρευνες τόσο στη διαδικασία της μάθησης όσο και της διατήρησης σε ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ εντοπίζουν ελλείμματα και στις δύο διαδικασίες (π.χ. επιταχυνόμενη λήθη) του υλικού της μνήμης επεισοδίων, παρόλο που δεν υπάρχει συμφωνία για το ότι αυτά τα ελλείμματα υπάρχουν στα αρχικά στάδια της νόσου (Greene, Baddeley & Hodges, 1996. Grober, Hall, Lipton, Zonderman, Resnick & Kawas, 2008). Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι στην πρόδρομη νόσο Αλτσχάιμερ υπάρχει κυρίαρχο το χαρακτηριστικό του ελλείμματος στην απόκτηση της πληροφορίας (Jones, Livner, Backman, 2006), ενώ άλλοι δίνουν μεγαλύτερη έμφαση στο έλλειμμα της διατήρησης (Minati, Edginton, Bruzzone & Giaccone, 2008).

Οι νευροαπεικονιστικές μελέτες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι δύο διαδικασίες παρόλο που έχουν κάποιες διαφορές αντανακλώντας διαφορετικές νευρωνικές διαδικασίες συσχετίζονται μερικώς. Για παράδειγμα, και οι δύο διαδικασίες βασίζονται πρωταρχικά στην μακρόχρονη μνήμη με κυρίαρχη εμπλοκή του έσω κροταφικού λοβού, του ιπποκάμπου και του ενδορινικού φλοιού (Leube, Erb, Grodd, Bartels & Kircher, 2001. Parsons, Haut, Lemieux, Moran & Leach, 2006). Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών έχει δείξει ότι η έκπτωση της μνήμης επεισοδίων και ειδικότερα της μακρόχρονης ανάκλησης αποτελεί μία ισχυρή προβλεπτική μεταβλητή για τη μελλοντική εκδήλωση της νόσου Αλτσχάιμερ στην ήπια γνωστική διαταραχή (Albert, Moss, Tanzi & Jones, 2001. Backman, Jones, Berger, Laukka & Small, 2005), ενώ άλλοι ερευνητές παραμένουν επιφυλακτικοί για την καθιέρωσή τους ως προκλινικό δείκτη της νόσου (Arnaiz & Almkvist, 2003).

Στην έρευνα των Backman et al. (2005) υποστηρίζεται η ευαισθησία και η ειδικότητα της μέτρησης της μάθησης και διατήρησης της λίστας των λέξεων στην μακρόχρονη μνήμη ($d=1.23$) για την πρόβλεψη της εκδήλωσης της νόσου σε προκλινικό επίπεδο είναι μεγαλύτερη από την προβλεπτική αξία της άμεσης ανάκλησης ($d=0.96$). Όπως και σε άλλες έρευνες (Chang, Bondi, Fennema-Notestine, McEvoy, Hagler, Jacobson, Dale, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2010), το RAVLT και ειδικότερα η μακρόχρονη ανάκληση λέξεων και στην παρούσα έρευνα μπόρεσε να διαχωρίσει την ομάδα των υγιών συγγενών από την ομάδα ελέγχου. Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι η επίδοση των ατόμων με ήπια νοητική διαταραχή στη δοκιμασία μπορεί να προβλέψει ικανοποιητικά την κλινική εικόνα για τα επόμενα δύο χρόνια. Ωστόσο, πρακτικά, η πρόβλεψη με βάση μόνο την καθυστερημένη ανάκληση είναι παρακινδυνευμένη για τον πληθυσμό των ανθρώπων που βρίσκονται σε κίνδυνο εκδήλωσης

της νόσου Αλτσχάιμερ αλλά θα μπορούσε να αποτελέσει έναν προκλινικό δείκτη που να υποδεικνύει έναν αυξημένο κίνδυνο για τα εν λόγω άτομα. Συνολικά, η ικανότητα μακρόχρονης ανάκλησης, δεδομένου ότι εμπλέκεται με ποικίλες φλοιϊκές περιοχές και ότι βασίζεται σε άλλους νευροψυχολογικούς μηχανισμούς, μπορεί να αποτελέσει έναν ευαίσθητο δείκτη μιας επικείμενης έκπτωσης στην πρόδρομη φάση της νόσου Αλτσχάιμερ.

Η δοκιμασία RAVLT θεωρείται ότι μετράει τη δηλωτική μνημονική ικανότητα (explicit memory) ενώ στο Iowa Gambling Task η επίδοση επηρεάζεται από την άδηλη μνήμη στα πρωταρχικά στάδια της δοκιμασίας ενώ τα τελευταία στάδια επηρεάζονται από την ικανότητα της δηλωτικής μνήμης καθώς ο συμμετέχοντας ξεκινά να δομεί την έννοια της φύσης της δοκιμασίας. Το Iowa Gambling Task υποστηρίζεται ότι εμπλέκει τα άτομα σε μία νέα κατάσταση επίλυσης προβλημάτων και επηρεάζεται κυρίως από την προσοχή και σε λιγότερο βαθμό από την εκτελεστική λειτουργικότητα του ατόμου (Gansler, Jerram, Vannorsdall & Schretlen, 2011). Συχνά, οι διάφορες μορφές άνοιας περιλαμβάνουν συμπτώματα που αφορούν την κακή διαχείριση των οικονομικών και το παθολογικό παίξιμο τυχερών παιχνιδιών. Το IGT είναι από τις πιο διαφορούμενες και συχνά χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες λήψης αποφάσεων. Επιτρέπει την αξιολόγηση των δεξιοτήτων λήψης οικονομικών αποφάσεων σε ένα σχετικά ρεαλιστικό πλαίσιο. Έχει επανειλημμένα χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό βλάβης στον προμετωπιαίο φλοιό που οδηγεί σε ελλείμματα στην ικανότητα λήψης αποφάσεων (Bechara, Damasio, Damasio & Anderson, 1994). Σε μία πρόσφατη έρευνα (Kloeters, Bertoux, O'Callaghan, Hodges & Hornberger, 2013) αποδείχθηκε ότι τα ελλείμματα που σχετίζονται με την ικανότητα λήψης αποφάσεων μπορούσαν να διακρίνουν ικανοποιητικά τους ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια και τους ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ από τους φυσιολογικούς ηλικιωμένους. Στη συγκεκριμένη έρευνα, τα ελλείμματα κατά τη λήψη αποφάσεων στο IGT συσχετίστηκαν για τους μετωποκροταφικούς ασθενείς κυρίως με μετωπιαία ατροφία ενώ για τους ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ με βρεγματική και κροταφική ατροφία.. Η υπόθεση των σωματικών δεικτών προτείνει ότι η αμοιβή ή η τιμωρία κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας καταλήγει σε διαφορετικές συνειδητές ή ασυνειδητές σωματικές καταστάσεις. Αν δηλαδή η τελική σωματική κατάσταση, που σχετίζεται με μία συγκεκριμένη ομάδα καρτών, είναι θετική, το άτομο είναι πιο πιθανό να επιλέξει μία κάρτα από την ομάδα αυτή παρά όταν η τελική σωματική κατάσταση είναι αρνητική. Η εγκεφαλική βλάβη οδηγεί σε ελαττωματική συναισθηματική επεξεργασία που καταλήγει σε ελλειμματική συμπεριφορά λήψης αποφάσεων λόγω μη ευαισθησίας προς τις μελλοντικές επιπτώσεις των επιλογών (Bechara et al., 2000).

Η μελέτη του Crimmens (2008), εντόπισε μία σημαντική σχέση ανάμεσα στην τέταρτη συνθήκη του IGT και της καθυστερημένης ανάκλησης του RAVLT σε υγιείς φοιτητές. Λόγω

της μακρόχρονης καθυστέρησης ανάμεσα στην παρουσία των ερεθισμάτων και την ανάκληση θεωρείται ότι η μακρόχρονη μνήμη έχει σημαντικό μερίδιο στα τελευταία στάδια του IGT. Αυτό αποδίδεται στον ρόλο που έχει η μακρόχρονη μνήμη στην κωδικοποίηση και ανάκληση των αποτελεσμάτων των επιλογών σε προηγούμενα στάδια του IGT οδηγώντας σε μια πιο ακριβή αναπαράσταση της φύσης κάθε σταδίου. Συνεπώς, η ελλειμματική μακρόχρονη μνήμη ίσως προκαλεί τη μειωμένη επίδοση στην δοκιμασία IGT σε ανθρώπους που βρίσκονται σε κίνδυνο να εκδηλώσουν τη νόσο Αλτσχάιμερ. Στην παρούσα έρευνα τα συνολικά κέρδη από τη δοκιμασία ήταν σημαντικά μικρότερα στους υγιείς συγγενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά δεν βρέθηκε κάποια ξεκάθαρη διαφορά ανάμεσα στις ομάδες καρτών που επέλεξαν, ούτε διαφορές στον τρόπο εναλλαγής ανάμεσα στις ομάδες καρτών. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και με άλλες έρευνες (Manes et al., 2010, 2011. Torralva et al., 2007) που μελετούν ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια. Επιπλέον, μελέτες ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ έδειξαν ότι οι ασθενείς δεν δείχνουν κάποια προτίμηση ανάμεσα στις ομάδες καρτών αλλά οδηγούνται σε συχνές εναλλαγές ανάμεσα στις ομάδες. Αντίθετα, η έρευνα των Torralva et al. (2000) έδειξε ότι οι ασθενείς είχαν μία ελαφρά προτίμηση προς τις μη προνομιούχες κάρτες. Αυτό που έγινε δυνατό να εντοπιστεί είναι ότι συνολικά οι υγιείς συμμετέχοντες συγκέντρωσαν περισσότερα χρήματα από τους υγιείς συγγενείς απ' όλες τις φάσεις της δοκιμασίας κάτι που μπορεί να υποδεικνύει μία γενική φτωχή ικανότητα λήψης αποφάσεων. Μία ακόμη ερμηνεία της λήψης αποφάσεων στη δοκιμασία IGT είναι ότι οι υγιείς νευρολογικά συμμετέχοντες μπορεί να μην καθοδηγούνται πρωταρχικά από την ιδιότητα κάθε ομάδας καρτών ως προνομιούχες ή μη αλλά από τη συχνότητα τους ως προς τα κέρδη και τις απώλειες (Caroselli et al., 2006. Lin et al., 2007. Wilder et al., 1998). Οι ομάδες καρτών B και D σχετίζονται με υψηλή συχνότητα κερδών προς απώλειες ενώ τα κέρδη είναι λιγότερο συχνά στις ομάδες A και C. Υποστηρίζεται, λοιπόν, ότι πιθανότατα οι υγιείς προτιμούν τη μη προνομιούχα, υψηλής όμως συχνότητας ως προς τα κέρδη, ομάδα B προς την προνομιούχα, αλλά χαμηλής συχνότητας ως προς τα κέρδη, ομάδα C. Παρομοίως, οι συμμετέχοντες μπορούν να δείξουν μία ξεκάθαρη προτίμηση της μη προνομιούχας, υψηλής συχνότητας ως προς τα κέρδη, ομάδας B απέναντι στην προνομιούχα, υψηλής συχνότητας ως προς τα κέρδη, ομάδας D. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι πολλά υγιή άτομα λαμβάνουν αποφάσεις ακολουθώντας μία στρατηγική “κερδίζω-εμμένω, χάνω-αποφεύγω” στη δοκιμασία IGT και ότι η συμπεριφορά τους δεν καθοδηγείται μόνο από τις προσδοκίες για το αποτέλεσμα σε βάθος χρόνου (Lin et al., 2007).

Σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, οι συγγενείς μπορεί να παρουσιάσουν υψηλότερη επίδοση σε νοητικές δοκιμασίες και αυτό ίσως να έχει να κάνει με το χρόνο που έχει περάσει

από τη διάγνωση, δηλαδή κατά πόσο έχουν τροποποιήσει τη ζωή τους, σε ποιο βαθμό τους έχει επηρεάσει η ασθένεια, με ποιους τρόπους έχουν καταφέρει να προσαρμόσουν τα νέα δεδομένα στη ζωή τους ή να διαχειριστούν τα συναισθήματά τους και τη γενικότερη θέση τους απέναντι στον κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο. Ακόμα, σημαντικό ρόλο έχει η ηλικία στην οποία εκδήλωσαν τη νόσο οι συγγενείς τους η οποία σχετίζεται με το γνωστικό τους απόθεμα, το οποίο φυσικά επηρεάζεται από το επάγγελμα, τις δραστηριότητες έξω από το σπίτι, τη διάρκεια αλλά και το είδος της εκπαίδευσης (Smith, Nielson, Woodard, Seidenberg & Rao, 2013).

Οι διαφορές μεταξύ των κλινικών χαρακτηριστικών των δύο ερευνητικών ομάδων μπορούν να αποδοθούν στα πολύ ειδικά χαρακτηριστικά της ομάδας των συγγενών η οποία προήλθε από τα αρχεία του Κέντρου Αλτσχάιμερ. Είναι πολύ συχνό φαινόμενο στο κέντρο οι ασθενείς να συνοδεύονται μόνο από τον συγγενή που έχει αναλάβει τη φροντίδα του. Συχνά παρατηρείται το φαινόμενο οι υπόλοιποι συγγενείς να μην αφιερώνουν χρόνο και να παρέχουν φροντίδα στον ασθενή γονιό τους ενώ οι σχέσεις τους με τα παιδιά-φροντιστές να είναι διαταραγμένες. Η μεγάλη διαφορά στα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης που παρατηρούνται ανάμεσα στις ομάδες θα μπορούσαν ίσως να αποδοθούν πέρα από την επίδραση της κληρονομικότητας και της ανάληψης της φροντίδας του ασθενή γονέα τους, στην έλλειψη οικογενειακής και κοινωνικής υποστήριξης. Επιπλέον, παρόλο που δεν υπάρχει κάποιος επίσημος αριθμός, είναι σχεδόν βέβαιο ότι ένα μικρό μόνο μέρος των ασθενών καταλήγει να λάβει τις εξειδικευμένες υπηρεσίες του Κέντρου, χωρίς να είναι γνωστά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους. Παρόλο που οι υπηρεσίες του Κέντρου παρέχονται δωρεάν, το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών παρακολουθείται από παθολόγους και νευρολόγους-ψυχιάτρους στους οποίους έχουν απευθυνθεί οι συγγενείς μετά την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων του ασθενή. Επομένως, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των συγγενών που φτάνουν να αναζητούν βοήθεια από το Κέντρο καθώς και το γεγονός ότι οι υγιείς συγγενείς που συμμετείχαν στην έρευνα είχαν ήδη επωφεληθεί και επομένως επηρεαστεί από τη φροντίδα και τη συνεχόμενη στήριξη που παρέχεται από το Κέντρο, χρειάζεται να διερευνηθούν.

Μία πρόσφατη δημοσίευση αναφέρεται στην επίδραση της λανθάνουσας ασθένειας ή της απειλής της διάγνωσης (π.χ. επίδραση των προσδοκιών) στη συμπεριφορά υποστηρίζοντας ότι μπορεί να επιδράσει στην επίδοση της νευροψυχολογικής εκτίμησης. Επιπλέον, δεν έχει διευκρινιστεί η σχέση των πραγματικών γνωστικών ικανοτήτων και η νευροβιολογία των κινήτρων και της προσοχής. Για παράδειγμα, η συσχέτιση ανάμεσα στα υποκειμενικά προβλήματα μνήμης και η επίδοση στη δοκιμασία California Verbal Learning Test εξαλείφθηκε όταν εξαιρέθηκαν τα άτομα των οποίων η επίδοση περιλάμβανε ενδείξεις προκατάληψης, δηλαδή απουσίαζε η εγκυρότητα του συμπτώματος (Larrabee, 2012). Μία

ανασκόπηση από τους Rohling, Binder, Demakis, Larrabee, Ploetz & Langhinrichsen-Rohling (2011) έδειξε ότι η σχέση ανάμεσα στην νευροψυχολογική επίδοση και την παρουσία ή απουσία εγκεφαλικής βλάβης διατηρήθηκε μόνο στους ασθενείς που πληρούσαν την εγκυρότητα του συμπτώματος. Από την άλλη, η προσπάθεια, που καταβάλλεται κατά τη διάρκεια της νευροψυχολογικής αξιολόγησης από το άτομο, αντανακλά ένα συνεχές που κυμαίνεται από άριστα έως πολύ φτωχά. Η εγκυρότητα του συμπτώματος έχει δομηθεί ώστε να βασίζεται σε μοτίβα της επίδοσης που δεν είναι συνηθισμένα σε σύγκριση με την επίδοση των ασθενών που πάσχουν από κάποια νευρολογική διαταραχή. Συνεπώς, η εγκυρότητα του συμπτώματος αναφέρεται περισσότερο σε μια ασυνέχεια στην επίδοση παρά σε ένα συνεχές, με τους περισσότερους νευρολογικούς ασθενείς είτε να μην εμφανίζουν το τυπικό μοτίβο ή να λειτουργούν προς το ανώτατο όριο ενός συγκεκριμένου συμπτώματος. Επομένως, η επίδοση των αξιόπιστων νευρολογικών ασθενών σπάνια αποτυγχάνει σε δοκιμασίες που απαιτούν προσπάθεια. Επομένως, αν στις δοκιμασίες εγκυρότητας του συμπτώματος είναι απίθανο να αποτύχουν τα άτομα που έχουν σημαντική νευρολογική διαταραχή, τότε η επίδοση σε αυτές τις δοκιμασίες απαιτούν στην πραγματικότητα ελάχιστα επίπεδα νευρογνωστικής ικανότητας και συνεπώς πολύ μικρή προσπάθεια. Επιπλέον, ο όρος εγκυρότητα του συμπτώματος περιγράφει περισσότερο την υποκειμενική ενόχληση παρά την επίδοση.

Η έννοια του γνωστικού αποθέματος αναφέρεται στις διαφορές που εντοπίζονται ανάμεσα στα άτομα ως προς την ευαισθησία του εγκεφάλου τους στην παθολογία που της νόσου Αλτσχάιμερ. Κάποια άτομα μπορούν να υπομείνουν περισσότερες από αυτές τις αλλαγές απ' ό,τι άλλα και να διατηρήσουν μία καλύτερη λειτουργικότητα. Οι παράγοντες που μπορούν να συμβάλλουν σε αυτό το απόθεμα ποικίλουν και ανάμεσα τους περιλαμβάνονται οι εμπειρίες της ζωής, συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης και του επαγγέλματος και οι δραστηριότητες στον ελεύθερο χρόνο στην ώριμη ηλικία. Το εγκεφαλικό απόθεμα αναφέρεται στις διαφορές της εγκεφαλικής δομής που μπορούν να αυξήσουν την ανοχή στην παθολογία και το γνωστικό απόθεμα αναφέρεται στις διαφορές ανάμεσα στο πως τα άτομα εκτελούν διάφορες δοκιμασίες καθιστώντας τα πιο ανθεκτικά σε εγκεφαλικές αλλαγές σε σύγκριση με άλλα. Επιστήμονες όπως οι Kittner, White και Farne (1986) προτείνουν την εξίσωση του εκπαιδευτικού επιπέδου στις μελέτες της άνοιας προκειμένου να αποφεύγονται μεροληψίες, ενώ άλλοι όπως οι Farinpour, Miller, Satz κ.ά. (2005) συμπληρώνουν την κοινωνικοοικονομική κατάσταση που αποτελεί παράγοντα κινδύνου στην μελλοντική εκδήλωση της άνοιας. Επίσης, η συμμετοχή σε γνωστικά διεγερτικές δραστηριότητες μπορεί να μειώσει το ρυθμό ατροφίας του ιππόκαμπου ακόμα και κατά τη φυσιολογική γήρανση ή και να αποτρέψει τη συσσώρευση των πλακών του αμυλοειδούς. Άτομα με εκπαίδευση λιγότερο από 8 χρόνια έχουν διπλάσιο κίνδυνο να

εκδηλώσουν την ασθένεια από ανθρώπους που έχουν υψηλότερη εκπαίδευση. Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που θα πρέπει οι μελλοντικές έρευνες να ελέγχουν όπως η επαγγελματική εξειδίκευση. Έχει βρεθεί ότι άτομα με χαμηλή επαγγελματική εξειδίκευση διατρέχουν έως και διπλάσιο κίνδυνο να εκδηλώσουν τη νόσο σε σύγκριση με αυτούς που έχουν υψηλότερη επαγγελματική εξειδίκευση και ικανότητες (Suo, Leon, Brodaty, Trollor, Wen, Sachdev & Valenzuela, 2012. Scarmeas, Levy, Tang, Manly & Stern, 2001). Η εμπλοκή σε περισσότερες και ποικίλες δραστηριότητες κατά τον ελεύθερο χρόνο έχει υπολογιστεί ότι μπορεί να μειώσει κατά 38% τον κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας σε σύγκριση με ανθρώπους που δεν δραστηριοποιούνται (Valenzuela & Sachdev, 2005). Η υπόθεση του αποθέματος θα πρέπει να εξεταστεί και στα πλαίσια της εκτελεστικής λειτουργικότητας των ατόμων. Μέχρι στιγμής, δεν έχει διευκρινιστεί ο τρόπος με τον οποίο οι εμπειρίες της ζωής συμβάλλουν στο γνωστικό απόθεμα προστατεύοντας τον εγκέφαλο από τις επιδράσεις της ηλικίας και της ασθένειας (Stern, 2012).

Η μέτρηση της ποιότητας ζωής μέσω αυτοαναφορών είναι πολύ χρήσιμη για την εκτίμηση του πραγματικού έμμεσου ή άμεσου αντίκτυπου της ασθένειας σε ένα άτομο (Mohs, 2000). *Η κοινωνική προσαρμογή και η αξιολόγηση του εαυτού* των υγιών συγγενών στην παρούσα έρευνα προβλέφθηκε πρωτίστως αρνητικά, όπως ήταν άλλωστε αναμενόμενο, από το χαρακτηρισιολογικό άγχος. Η κοινωνική προσαρμογή είναι ένα πολυδιάστατο φαινόμενο που επηρεάζεται μεταξύ άλλων από την ελευθερία του ατόμου να σκέφτεται και να νιώθει πάνω στην ασθένεια από την οποία έχει νοσήσει ο γονιός του, από την υποστήριξη και την ικανοποίηση που λαμβάνει από τη σχέση του με τους άλλους, από την αντίληψη της αξίας του εαυτού του και της κατανόησης του ελέγχου στο περιβάλλον του (Read, Perry & Duffy, 2005). Η μέτρηση του χαρακτηρισιολογικού άγχους και επιμέρους οι συστάδες στο σημασιολογικό μέρος της λεκτικής ευχέρειας, οι παρεμβολές στην άμεση ανάκληση και οι εμμονές στη μακρόχρονη ανάκληση της λίστας λέξεων μπορούν να προβλέψουν την διακύμανση της ποιότητας ζωής στα πλαίσια της κοινωνικής προσαρμογής και της αξιολόγησης του εαυτού.

Η ικανοποίηση και ευχαρίστηση από τη ζωή προβλέφθηκε αρνητικά από την καταθλιπτική συμπτωματολογία και, παραδόξως, θετικά αλλά λιγότερο ισχυρά από την ποσότητα των τσιγάρων που οι συγγενείς κατανάλωναν. Επίσης, προέκυψαν επιμέρους προβλέψεις και από τα δύο μέρη της κλίμακας λεκτικής ευχέρειας. Επίσης, η περίληψη της κλίμακας λεκτικής ευχέρειας, η αξιολόγηση μέσω της Σύντομης Νοητικής Εξέτασης (MMSE), οι κατηγορίες και τα συνολικά λάθη στο Wisconsin καθώς και η μάθηση της λίστας λέξεων του RAVLT (σωστές απαντήσεις στην άμεση ανάκληση και εμμονές στην μακρόχρονη ανάκληση) μπορούν να προβλέψουν την ικανοποίηση και ευχαρίστηση από τη ζωή.

Τέλος, η αντιλαμβανόμενη ικανότητα του εαυτού αναπαριστά μία αισιόδοξη αίσθηση προσωπικής ικανότητας που αποτελεί ένα κυρίαρχο φαινόμενο στο οποίο αποδίδονται τα κίνητρα και οι επιτυχίες του ατόμου. Όταν ένα άτομο πιστεύει ότι είναι ικανό να παράγει το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα μπορεί να έχει πιο ενεργή και αυτοκαθοριζόμενη ζωή και αίσθηση ελέγχου απέναντι στο περιβάλλον του (Scholz, Doña, Sud & Schwarzer, 2002). Η αντιλαμβανόμενη ικανότητα του εαυτού προβλέφθηκε κυρίως από το άγχος πριν την εξέταση και την καταθλιπτική συμπτωματολογία αλλά και επιμέρους, από τον αριθμό συστάδων στο σημασιολογικό μέρος της λεκτικής ευχέρειας, τα λάθη στη δοκιμασία Wisconsin και τις εμμονές στην άμεση ανάκληση της λίστας λέξεων.

Όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, η ποιότητα ζωής των υγιών συγγενών πρώτου βαθμού με άνοια τύπου Αλτσχάιμερ, που μετρήθηκε μέσω αυτοαναφορών σε σταθμισμένες κλίμακες, μπορεί να προβλεφθεί κυρίως από τα κλινικά χαρακτηριστικά των υγιών συγγενών όπως η καταθλιπτική συμπτωματολογία, το χαρακτηριολογικό άγχος, το άγχος πριν την εξέταση, τον αριθμό των τσιγάρων/ημέρα και σε συνδυασμό με ένα μεγάλο μέρος των νευροψυχολογικών δεικτών που μετρήθηκαν στην παρούσα έρευνα.

Γενικότερα, τα αποτελέσματα της σύγκρισης των δύο ομάδων παρέχουν έως ένα σημείο επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων προηγούμενων ερευνών οι οποίες, όμως, ως επί το πλείστον έχουν συμπεριλάβει στο δείγμα τους άτομα που έχουν ήδη εκδηλώσει συμπτώματα γνωστικού ελλείμματος, όπως ασθενείς με ήπια νοητική διαταραχή ή επιβεβαιωμένη διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ.

Περιορισμοί

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθούν ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας έρευνας. Είναι σίγουρο ότι μία μελέτη με πολύ μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων που έχουν προέλθει μέσω τυχαίας δειγματοληψίας θα μπορούσε να δώσει περισσότερα αξιόπιστα αποτελέσματα. Οι μεγάλης κλίμακας έρευνες που έχουν διεξαχθεί είναι περιορισμένες και διεξάγονται μέσα σε διαφορετικά πλαίσια, όπως αυτά που εστιάζουν μόνο στα γνωστικά αποτελέσματα ή σε μετρήσεις βιολογικών δεικτών.

Το δείγμα της παρούσας έρευνας δεν προήλθε από τυχαία δειγματοληψία αλλά αποτελεί ένα «βολικό» δείγμα και γι' αυτό τον λόγο ίσως να μην είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού από τον οποίο προήλθε. Επιπλέον, ίσως τα άτομα που δέχθηκαν να συμμετέχουν

εθελοντικά στην έρευνα είχαν σαν κίνητρο μία ανησυχία για τη δική τους μνημονική ικανότητα. Παρόλο που οι υγιείς συμμετέχοντες της έρευνας και οι υγιείς συγγενείς των ασθενών, που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα αντίστοιχα, δεν διέφεραν ως προς το φύλο, την ηλικία και τα χρόνια εκπαίδευσης καθώς η έρευνα ακολούθησε τον σχεδιασμό εξισωμένων δειγμάτων, δεν λήφθηκαν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό της οικογένειας των συμμετεχόντων, τους προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. κάπνισμα, αντιφλεγμονώδεις φαρμακευτικές αγωγές) ή τους παράγοντες κινδύνου (π.χ. κατάθλιψη, χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο, είδος επαγγελματικής εργασίας, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, ασθένεια του θυρεοειδούς, σακχαρώδης διαβήτης, κλπ.) που διέτρεχαν οι γονείς τους και η τυχόν ύπαρξή τους και στους ίδιους (Fratiglioni, 1996). Επίσης, στις περιπτώσεις των παιδιών που ο γονέας τους είχε λάβει τη διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ δεν υπήρχε επιβεβαίωση της διάγνωσης με αυτοψία μετά θάνατον.

Ένα ακόμη μειονέκτημα της παρούσας έρευνας και ίσως και των περισσότερων που μελετούν τους απόγονους των ασθενών είναι ότι η ηλικία κατά την οποία συμμετείχαν είναι πολύ νεαρότερη σε σύγκριση με την τυπική ηλικία εκδήλωσης της νόσου. Η μελέτη της επίδρασης των πολλών και πολλαπλών παραγόντων κινδύνου στη νόσο Αλτσχάιμερ δεν έχει αποδώσει τα προσδοκώμενα αποτελέσματα όπως η μέτρηση της επίδρασης των αγγειακών παραγόντων, των διαταραχών της διάθεσης, των κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων, των μεταβολικών και φλεγμονωδών διαταραχών, των διαφόρων φαρμακευτικών αγωγών, της χρήσης αντιχολινεργικών καθώς επίσης της σωματικής άσκησης, της διατροφής και της εκπαίδευσης. Υπάρχει, επίσης, διαρκώς η πεποίθηση ότι οι δείκτες που μετρούνται στις διάφορες έρευνες μπορεί να μην αντανακλούν πλήρως τις βιολογικές διαδικασίες μέσα στον ζώντα εγκέφαλο.

Ένας ακόμη περιορισμός είναι ότι δεν ελέγχθηκε το επίπεδο γνώσεων των ατόμων πάνω στη νόσο. Συχνά οι συγγενείς αναφέρουν ότι έχουν διαβάσει ή έχουν αναζητήσει βοήθεια σχετικά με το πώς να βοηθήσουν τον συγγενή τους που νοσεί ή ποιες αλλαγές να κάνουν στη ζωή τους για να μειώσουν τον δικό τους κίνδυνο να εμφανίσουν την ασθένεια. Αν γνωρίζαμε, λοιπόν, μέσω μίας σταθμισμένης κλίμακας τις γνώσεις τους και τις ενεργητικές στρατηγικές που πιθανότατα χρησιμοποιούν προκειμένου να αποφύγουν τη νόσο Αλτσχάιμερ θα μπορούσαμε να εξάγουμε περισσότερα συμπεράσματα σε σχέση με την βαθμολογία τους στην κλίμακα κατάθλιψης (Beck Depression Inventory, BDI), στην κλίμακα κοινωνικής προσαρμογής (Social Adaptation Self-Evaluation Scale, SASS) και στην αντίληψη της ποιότητας ζωής τους.

Επίλογος

Οι ενδοφαινότυποι που μπορεί να προέλθουν από έρευνες μεγάλης κλίμακας θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην πρόωμη αξιολόγηση και ανάπτυξη παρεμβατικών προσεγγίσεων. Για παράδειγμα, πολλά από τα παιδιά των ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ τείνουν να ενημερώνονται σχετικά με τα αποτελέσματα των ερευνών, ανεξάρτητα από το πόσο προκαταρκτικά είναι, κάνοντας πολλές αλλαγές στον τρόπο ζωής τους. Όπως για παράδειγμα προσέχουν τη διατροφή τους, ασκούνται σωματικά αλλά και συμμετέχουν σε πνευματικές δραστηριότητες, λαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής, κλπ. Είναι σημαντικό, λοιπόν, ότι ακόμα και αυτές οι αλλαγές του τρόπου ζωής μπορούν να καθυστερήσουν ή να ακυρώσουν την εκδήλωση της νόσου σε άτομα που υπό άλλες συνθήκες θα εμφάνιζαν τη νόσο Αλτσχάιμερ (Jarvik, Harrison, Holt, Jimenez, Larson, LaRue, et al., 2004).

Επομένως, η μελέτη των βιολογικών δεικτών ως προγνωστικούς παράγοντες της νόσου Αλτσχάιμερ γίνεται εξ ορισμού μία μακρά ή διαχρονική διαδικασία. Ακόμη και αν ανακαλυφθούν τα μοτίβα των βιολογικών δεικτών που συνδέονται με τη νόσο Αλτσχάιμερ σε κάποιον πληθυσμό όπως στους συγγενείς πρώτου βαθμού, θα πρέπει να αποδειχθεί η μετατροπή τους σε πιο κλασσικούς φαινότυπους της ήπιας γνωστικής διαταραχής ή της νόσου Αλτσχάιμερ με γνωστικές εκδηλώσεις προτού οι επιστήμονες και οι κλινικοί πειστούν για την προγνωστική αξία αυτών των μοτίβων. Αυτές οι έρευνες έχουν υψηλό κόστος και είναι χρονοβόρες, όμως το πιθανό όφελος είναι τεράστιο αν μπορεί να ανακαλυφθεί και να ερμηνευθεί ο βιολογικός πρόδρομος της άνοιας τύπου Αλτσχάιμερ (Sunderland, Jeste, Baiyewu, Sirovatka & Regier, 2007).

Τα ευρήματα της παρούσας έρευνας τονίζουν τη σημασία της προσεκτικής διερεύνησης των ατόμων κατά την νευροψυχολογική αξιολόγηση και την κατανόηση του τι συμβαίνει στο άτομο τόσο από την προσμονή της άνοιας όσο και του πως αυτό αντιδρά και προχωρά σε προσωπικές αλλαγές. Θα πρέπει να ερευνηθούν οι ηθικές επιπτώσεις και οι πρακτικές εφαρμογές που αφορούν τη μελλοντική διάγνωση της νόσου σε προκλινικό στάδιο. Συγκεκριμένα, υπάρχει το ερώτημα γιατί να θέλει κάποιος να μάθει ότι θα εμφανίσει τη νόσο Αλτσχάιμερ μία δεκαετία ή και νωρίτερα προτού εμφανίσει κάποιο σύμπτωμα, από τη στιγμή που δεν μπορεί να κάνει κάτι γι' αυτό. Πρέπει, λοιπόν, να δίνεται μεγάλη προσοχή όταν τα ερευνητικά δεδομένα πρόκειται να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν σημαντικοί κοινωνικοί και οικονομικοί λόγοι, για τους οποίους να θέλει κάποιος να

μάθει τις πιθανότητες που διατρέχει να εμφανίσει την άνοια τύπου Αλτσχάιμερ ακόμη και κατά την απουσία μίας διαθέσιμης θεραπείας που να τροποποιεί την ασθένεια.

Τόσο οι διαγνωστικές όσο και οι προσωποκεντρικές προσεγγίσεις της άνοιας έχουν σημαντικό ρόλο στην κατανόηση του ατόμου σαν σύνολο κατά την εμπλοκή του στη διαδικασία αξιολόγησης. Έως σήμερα οι κύριοι στόχοι της νευροψυχολογικής αξιολόγησης στρέφονταν προς τον ακριβή προσδιορισμό του ανοϊκού συνδρόμου, στην αξιολόγηση της σοβαρότητας και του είδους των γνωστικών ελλειμμάτων και τέλος στην περιγραφή των δυσκολιών στην καθημερινή λειτουργικότητά του (Sano, 2006). Κατά συνέπεια προτείνεται η επέκταση της τυπικής διαδικασίας αξιολόγησης με την συμπερίληψη της αξιολόγησης των εμπειριών του ατόμου με τη νόσο Αλτσχάιμερ πέρα από την εξέταση των νοητικών του ικανοτήτων (Snyder, Jackson, Petersen, Khachaturian, Kaye, Albert, Weintraub, 2011). Υπάρχει η τάση το άτομο που βρίσκεται σε κίνδυνο να εκδηλώσει την ασθένεια να αντιμετωπίζεται ως ένας άνθρωπος που δεν γνωρίζει τι μπορεί να του συμβαίνει, ότι δεν μπορεί να επικοινωνήσει με ακρίβεια σημαντικές πληροφορίες για την κατάστασή του και τα δεδομένα που αναφέρει τίθενται υπό αμφισβήτηση. Ολοένα και συχνότερα πλέον εκφράζεται η άποψη ότι με τη χρήση κατάλληλων εργαλείων οι άνθρωποι που βρίσκονται σε κίνδυνο ή εκδηλώνουν συμπτώματα της νόσου Αλτσχάιμερ μπορούν να προσφέρουν αξιόπιστες και έγκυρες αυτό-αναφορές (Mast, 2012). Η παρατήρηση ότι τα άτομα που ήδη εκδηλώνουν ελλείμματα τείνουν να υποεκτιμούν την αξία των συμπτωμάτων τους και οι αναφορές τους να αντικρούονται με αυτές των φροντιστών τους πιθανότατα προέρχεται από την ανάγκη τους να συνεχίζουν να γίνονται αντιληπτά από τους γύρω τους ως άτομα με αξία (Steeman, Godderis, Grypdonck, De Bal & De Casterle, 2007).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aisen, P. S., Cummings, J. L., Schneider, L. S. (2011). Symptomatic and non-amyloid/tau-based pharmacologic treatment for Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2:a011460. 10.1101/cshperspect.a006395.
- Αλεξανδρόπουλος, Ι. Κ. (2009). Η προσέγγιση του ανοϊκού ασθενούς. *Νοσοκομειακά Χρονικά*, 71, (1), 43-50.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th edition). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Albert, S. M., De Kosky, T. S., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, C. N. & Gamst, A. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer & Dementia*, 1-10.
- Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of International Neuropsychological Society*, 7 (5), 631–639.
- Alvarez, A. J. & Emory, E. (2006). Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, 16, 1. DOI: 10.1007/s11065-006-9002-x
- Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J., Le Carret, N., Helmer, C., Letenneur, L., Barberger-Gateau, P., Fabrigoule, C. & Dartigues, J. (2005). The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain*, 128, 1093–1101. Doi:10.1093/brain/awh451.
- Andreasen, N., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Davidsson, P., Blennow, K. (2003). Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107 (179), 47–51.
- Armitage, S. G. (1946). An analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain injury. *Psychology Monographs*, 60 (Whole No. 277).
- Arnaiz, E., & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica, Supplementum*, 179, 34–41.

- Backman, L., Small, J. B., Jones, S., Berger, A.-K. & Jonsson-Laukka, E. (2005). Cognitive Impairment in Preclinical Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychology*, 19, (4), 520–531. DOI: 10.1037/0894-4105.19.4.520.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. & Damasio, A. R. (2005). The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends in Cognitive Sciences*, 9 (4), 160-162.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., 2000. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123 (Pt 11), 2189–2202.
- Beck, A. T. & Beamesderfer, A. (1974). *Assessment of depression: The Depression Inventory*. In: *Psychological Measurements in Psychopharmacology*, 7, 151-169, Pichot, Karger Basel.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4, 561-571.
- Bedard, A. C., Nichols, S., Barbosa, J. A., Schachar, R., Logan, G. D., & Tannock, R. (2002). The development of selective inhibitory control across the life span. *Developmental Neuropsychology*, 21(1), 93–111.
- Benton, A. L., & Hamsher, K. (1976). *Multilingua aphasia examination*, Iowa City: University of Iowa.
- Benton, A. L., & Hamsher, K. (1983). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, IA: AJA Associates.
- Βλάχου, Χ. Ε. & Κοσμίδου, Μ. Ε. (2002). Η ελληνική δοκιμασία οπτικο-νοητικής ιχνηλάτησης: προκαταρκτικές νόρμες για κλινική και ερευνητική εφαρμογή. *Ψυχολογία*, 9 (3), 336-352.
- Bondi, W. M., Serody, B. A., Chan, S. A., Ebersson-Shumate, C. S., Delis, C. D., Hansen, A. L. & Salmon (2002). Cognitive and neuropathologic Correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's Disease. *Neuropsychology*, 16 (3), 335-343.
- Bosc, M., Dubini, A., Polin, V. (1997). Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-Evaluation Scale. *European Neuropsychopharmacology*, 7 (1), S57–S70.

- Braak, E., Griffing, K., Arai, K., Bohl, J., Bratzke, H. & Braak, H. (1999). Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249, III/14-III/22.
- Bracco, L., Gallato, R., Grigoletto, F., Lippi, A., Lepore, V., Bino, G., Lazzaro, M. P., Carella, F., Piccolo, T., Pozzilli, C., et al. (1994). Factors affecting course and survival in Alzheimer's disease. A 9-year longitudinal study. *Archives of Neurology*, 51 (12), 1213-9.
- Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Thomason, M. E., Vaidya, C. J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Development of frontal lobe contributions to cognitive control in children: Evidence from fMRI. *Neuron*, 33, 301-311.
- Burgess, W. P. (1997). *Theory and Methodology in Executive Function Research*. In Rabbitt P. Methodology of frontal and executive function, Psychology Press.
- Caroselli, J. S., et al., 2006. The simulated gambling paradigm applied to young adults: an examination of university students' performance. *Applied Neuropsychology* 13, 203-212.
- Chang, Y.-L., Bondi, W. M., Fennema-Notestine, C., McEvoy, K. L., Hagler Jr. J. D., Jacobson W. M., Dale, M. A., the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010). Brain substrates of learning and retention in mild cognitive impairment diagnosis and progression to Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48, 1237-1247.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, H. S., Cauley, A. J., DeKosky, T. S. & Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic alzheimer's disease: a prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, 58, 853-858.
- Chui, C. H., Zheng, L., Reed, R. B., Vinters, V. H. & Mack, J. W. (2012). Vascular risk factors and Alzheimer's disease: are these risk factors for plaques and tangles or for concomitant vascular pathology that increases the likelihood of dementia? An evidence-based review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 4, 1.
- Clare, L., Roth, I. & Pratt, R. (2005). Perceptions of change over time in early-stage Alzheimer's disease Implications for understanding awareness and coping style. *Dementia*, 4, 487. DOI: 10.1177/1471301205058304.
- Clarke, J. P., Ailshire, A. J., House, S. J., Morenoff, D. J., King, K., Melendez, R. & Langa, M. K. (2012). Cognitive function in the community setting: the neighbourhood as a source

- of 'cognitive reserve'? *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66, 730-736.
Doi:10.1136/jech.2010.128116.
- Clark, R. L., Stricker, H. N., Libon, J. D., Delano-Wood, L., Salmon, P. D., Delis, C. D. & Bondi W. M. (2012). Yes/No Versus Forced-Choice Recognition Memory in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Patterns of Impairment and Associations with Dementia Severity. *The Clinical Neuropsychologist*, 26, 7, 1201-1216.
- Clement, F., Gauthier, S. & Belleville, S. (2012). Executive functions in mild cognitive impairment: Emergence and breakdown of neural plasticity. *Cortex*. Article in press. Available online at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2012.06.004>
- Cowan, N. (1998). Visual and auditory working memory capacity. *Trends in Cognitive Sciences*, 2 (3), 77–78.
- Crimmens, A. (2008). The Effects of Implicit and Explicit Memory on Iowa Gambling Task Performance. Psychology Undergraduate Thesis Collection. Available at: <http://hdl.handle.net/1842/2921>.
- Cronbach, L. J., & Furby, L. (1970). How should we measure "change" or should we? *Psychological Bulletin*, 74, 68–80.
- Cuetos, F., Rodriguez-Ferreiro, J., & Menendez, E. (2009). Semantic Markers in the Diagnosis of Neurodegenerative Dementias. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, 28, 267–274. DOI: 10.1159/000242438.
- Cupples, A. L., Farrer, A. L., Sadovnick, A. D., Relkin, N., Whitehouse, P. & Green, C. R. (2004). Estimating risk curves for first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: The REVEAL study. *Genetics in Medicine*, 6, 192–196. Doi:10.1097/01.GIM.0000132679.92238.58
- D'Amelio, M. & Rossini, M. (2012). Brain excitability and connectivity of neuronal assemblies in Alzheimer's disease: From animal models to human findings. *Progress in Neurobiology*, 99 (1), 42–60.
- Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., and Brooks, D. J. (2001). The role of the striatum and hippocampus in planning: A PET activation study in Parkinson's disease. *Brain* 124, 1020–1032.

- Danovitch, I. & Endicott, J. (2008). Quality of life measures. In Rush, A.J., First, M.B., Blacker, D. (Eds.) *Handbook of Psychiatric Measures*. American Psychiatric Publishing, Washington DC, USA. p. 125-140.
- Damasio, A. R. et al. (1991). Somatic markers and the guidance of behavior: Theory and preliminary testing. In *Frontal Lobe Function and Dysfunction* (Levin, H.S. et al., eds), 217–229, Oxford University Press.
- Dash, P. K., Runyan, J. D., Blum, S., Hebert, A. E., Σίμος, Π. & Παπανικολάου, Α. Κ. (2007). Πιθανοί εγκεφαλικοί μηχανισμοί των διάφορων μνημονικών λειτουργιών. Στο Α. Κ. Παπανικολάου και συνεργάτες, *Οι Αμνησίες* (σελ. 37-74). Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S. A., Graham, K. S., Hodges, J. R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43, 1266–1276.
- Duke, M. L. & Kaszniak, W. A. (2000). Executive control functions in degenerative dementias: a comparative review. *Neuropsychology Review*, 10 (2), 75-99.
- Durston, S., Thomas, K. M., Yang, Y. H., Ulug, A. M., Zimmerman, R. D., & Casey, B. J. (2002). A neural basis for the development of inhibitory control. *Developmental Science*, 5 (4), F9–F16.
- Elias, F. M., Beiser, A., Wolf, A. P., Au, R., White, F. R. & D'Agostino, B. R. (2000). The preclinical phase of Alzheimer Disease: A 22-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology*, 57, 808-813.
- Farinpour R, Miller EN, Satz P, et al. (2005). Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 654–70.
- Fernaesus, S.-E., Ostberg, P., Hellstrom, A., Wahlund, L. O. (2008). Cut the coda: Early fluency intervals predict diagnoses. *Cortex*, 44, 161-169.
- Fillenbaum, G. G., Bell, G., Morris, C. J., Mohs, C. R., Mirra, S. S., Davis, C. P., Tariot, N. P., et al. (2008). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): The first twenty years. *Alzheimer's & Dementia*, 4 (2), 96–109.
- Fleminger, S., Oliver, D. L., Lovestone, S., Rabe-Hesketh, S. & Giora, A. (2003). Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, 857–862.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of outpatients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Fountoulakis, K., Tsolaki, M., Chantzi, E., & Kazis, A. (2000). Mini Mental State Examination (MMSE). A validation study in demented patients from the elderly Greek population. *American Journal of Alzheimer's Disease*, 15, 342-347.
- Fratiglioni, L. (1996). Epidemiology of Alzheimer's disease and current possibilities for prevention. *Acta Neurologica Scandinavica, Supplement*, 165, 33-40.
- Fratiglioni, L., De Ronchi, D. & Aguero-Torres, H. (1999). Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs and Aging*, 15(5), 365-375.
- Fratiglioni, L., Launer, L. J., Andersen, K., Breteler, M. M. B., Copeland, J. R. & Dartigues, J.-F. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54, S10-S15.
- Fratiglioni, L., Winblad, B., Von Strauss, E. (2007). Prevention of Alzheimer's disease and dementia. Major findings from the Kungsholmen Project. *Physiology & Behavior*, 92, 98-104.
- Fratiglioni, L., Wang, H.-X., Ericsson, K., Maytan, M., & Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet*, 355, 1315-1319.
- French, L.S., Floyd, M., Wilkins, S. & Osato, S. (2012). The fear of Alzheimer's Disease Scale: a new measure designed to assess anticipatory dementia in older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27: 521-528.
- Gambassi, G., Lapane, K. L., Landi, F., Sgadari, A., Mor, V. & Bernabei, R. (1999). Gender differences in the relation between comorbidity and the mortality of patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 53, 508-516.
- Gansler, A. D., Jerram, W. M., Vannorsdall, D. T. & Schretlen, J. D. (2011). Does the Iowa Gambling Task Measure Executive Function? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(8), 706-717.
- Glynou, E., Schwarzer, R., & Jerusalem, M. (1994). Greek Adaptation of the Generalized Self-Efficacy Scale. [Online] Available: <http://userpage.fu-berlin.de/~health/greek.htm> (June 10, 2008).

- Godefroy, O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of Neurology*, 250, 1-6. DOI: 10.1007/s00415-003-0918-2.
- Gomez-Isla, T. & Hyman, B. (2003). Neuropathological changes in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. In R. Peterson (Ed.), *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease* (pp. 191–204). Oxford: Oxford University Press.
- Green, C. R., Cupples, L. A., Go, R., Benke, S. K., Edeki, T., Griffith, A. P, Williams, M., Hipps, Y., Graff-Radford, N., Bachman, D., Farrer, A. L. (2002). Risk of Dementia Among White and African American Relatives of Patients With Alzheimer Disease. *Journal of American Medical Association*, 287 (3), 329-336.
- Greene, J. D., Baddeley, A. D., & Hodges, J. R. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: Evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*, 34(6), 537–551.
- Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of International Neuropsychological Soc*, 14 (2), 266–278.
- Guyatt, G. H., Townsend, M., Berman, L. B., Keller, J. (1987). A comparison of Likert and visual analogue scales for measuring change in function. *Journal of Chronic Diseases*, 40 (12), 1129-33.
- Hall, B. C., Verghese, J., Sliwinski, M., Chen, Z., Katz, M., Derby, C & Lipton, R. B. (2005). Dementia incidence may increase more slowly after age 90: Results from the Bronx Aging Study. *Neurology*, 65,882-886.
- Hardy, J. & Selkoe, J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 12, 383-388.
- Heaton, R. K. (1993). *Wisconsin card sorting test: Computer version-2, research edition*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Hudry, E., Wu, Y.-H., Arbel-Ornath, M., Hashimoto, T., Matsouaka, R., Fan, Z., Spires-Jones, L. T., et al. (2012). Inhibition of the NFAT Pathway Alleviates Amyloid Beta Neurotoxicity in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 32 (9), 3176 –3192.

- Jarvik, F. L., Harrison, R. T., Holt, L., Jimenez, E., Larson, W. S., LaRue, A. et al. (2004). Letters to the Editor: Children of Alzheimer Patients: more data needed. *Journal of Gerontology*, 59A (10), 1076–1078.
- Jemos, J. (1984). *Beck Depression Inventory: validation in a Greek sample*. Athens University Medical School.
- Jerusalem, M. & Schwarzer, R. (1986). Selbstwirksamkeit [Self-efficacy]. In R. Schwarzer (Ed.), *Skalen zur Befindlichkeit und Persönlichkeit*. Research Report, 5, 15-28. Berlin: Freie Universität, Institut für Psychologie.
- Johnson, A. K., Minoshima, S., Bohnen, I. N., Donohoe, J. K., Foster, L. N., Herscovitch, P., Karlawish, H. J. et al. (2013). Appropriate use criteria for amyloid PET: A report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear medicine and Molecular Imaging and the Alzheimer's Association. *Alzheimer's and Dementia*, 1-15.
- Jones, S., Livner, A. & Backman, L. (2006). Patterns of prospective and retrospective memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 20, 144-152.
- Keil, K. & Kaszniak, W. A. (2000). Examining executive function in individuals with brain injury: A review. *Aphasiology*, 16 (3), 305-335. DOI: 10.1080/02687030143000654.
- Kerchner, A. G. & Holbrook, K. (2012). Novel presenilin-1 Y159F sequence variant associated with early-onset Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 531 142–144.
- Kittner, S. J., White, L. R., Farmer, M. E., et al. (1986). Methodological issues in screening for dementia: the problem of education adjustment. *Journal of Chronic Disease*, 39, 163–70.
- Kloeters, S., Bertoux, M., O'Callaghan, C., Hodges, R. J. & Hornberger, M. (2013). Money for nothing – Atrophy correlates of gambling decision making in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*. Article in Press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.01.011>.
- Kogure, D., De Kosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., et al. (2001). Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56, 1149-1153.
- Kosmidis, M., Vlachou, C., Panagiotaki, P., & Kiosseoglou, G. (2004). The verbal fluency task in the Greek population: Normative data and clustering and switching strategies. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 164–172.

- Kray, J., Li, Z. H. K. & Lindenberger, U. (2002). Age-related changes in task-switching components: the role of task uncertainty. *Brain and Cognition*, 49, 363-381. Doi: 10.1006/brcg.2001.1505.
- Larrabee, J. G. (2012). Performance Validity and Symptom Validity in Neuropsychological Assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18, 1-7.
- Le Carret, N., Auriacombe, S., Letenneur, L., Bergua, V., Dartigues, J., Fabrigoule, C. (2005). Influence of education on the pattern of cognitive deterioration in AD patients: The cognitive reserve hypothesis. *Brain and Cognition*, 57, 120–126.
- Leube, D. T., Erb, M., Grodd, W., Bartels, M., & Kircher, T. T. (2001). Differential activation in parahippocampal and prefrontal cortex during word and face encoding tasks. *Neuroreport*, 12 (12), 2773–2777.
- Levy, A. J. & Chelune, J. G. (2007). Cognitive-Behavioral Profiles of Neurodegenerative Dementias: Beyond Alzheimer's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20 (4), 227-238.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lewis, S. M. & Miller, L. S. (2007). Executive control functioning and functional ability in older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 21, 274-285.
- Λιάκος, Α. & Γιαννίτση, Σ. (1984). Η αξιοπιστία και εγκυρότητα της τροποποιημένης Ελληνικής κλίμακας του άγχους του Spielberger, *Εγκέφαλος*, 21, 71-76.
- Lin, C.H., et al., 2007. Is deck B a disadvantageous deck in the Iowa Gambling Task? *Behavioral and Brain Functions* 3, 16-24.
- Lithfous, S., Dufour, A. & Després, O. (2013). Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews*, 12, 201–213.
- Lopez, L. O., Becker, T. J., Jagust, J. W., Fitzpatrick, A., Carlson, C. M., DeKosky, T. S., Breitner, J., Lyketsos, G. C., Jones, B., Kawas, C. & Kuller, H. L. (2006). Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry*, 77, 159-165. doi: 10.1136/jnnp.2004.045567.

- Loring, D. (2007). Παράρτημα νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Στο Α. Κ. Παπανικολάου και συνεργάτες, *Οι Αμνησίες* (σελ. 37-74). Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Mak, W. & Sörensen, S. (2011). Trajectories of Preparation for Future Care Among First-Degree Relatives of Alzheimer's Disease Patients: An Ancillary Study of ADAPT. *The Gerontologist*, 52 (4), 531–540. Doi:10.1093/geront/gnr119.
- Manchester, D, Priestley, N & Jackson, H. (2004). The assessment of executive functions: coming out of the office. *Brain Injury*, 18 (11), 1067-1081.
- Manes, F.F., et al., 2010. Frontotemporal dementia presenting as pathological gambling. *Nature Reviews. Neurology* 6, 347–352. 654
- Manes, F., et al., 2011. Decision-making in frontotemporal dementia: clinical, theoretical and legal implications. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 32, 11–17.
- Mast, T. B. (2012). Methods for Assessing the Person with Alzheimer's Disease: Integrating Person-Centered and Diagnostic Approaches to Assessment *Clinical Gerontologist*, 35, 360–375.
- McKhann, G, Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- Miller, J. K., Rogers, A. S., Siddarth, P. & Small, W. G. (2005). Object naming and semantic fluency among individuals with genetic risk for Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 128-136. DOI: 10.1002/gps.1262.
- Minati, L., Edginton, T., Bruzzone, M. G. & Giaccone, G. (2009). Current concepts in Alzheimer's disease: A multidisciplinary review. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 24 (2), 95-121.
- Mitrushina, M.N., Boone, K.B., & D'Elia, L.F. (1999). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Mohs, C. R. (2000). Neuropsychological assessment of patients with Alzheimer's disease. Retrieved from <http://www.acnp.org/g4/gn401000133/ch130.html>.
- Monsell, S. (2003). Task-set reconfiguration processes do not imply a control homunculus: Reply to Altmann. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(8), 341–342.

- Μπατσίδης Δ. Α. (2011). Σημειώσεις: Στατιστική, Πολυμεταβλητή Στατιστική Ανάλυση, Μονότονα Ελληνικά Δεδομένα, Στατιστική Συμπερασματολογία. Τμήμα Μαθηματικών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
- Nagahuma, Y., Okina, T., Suzuki, N., Nabatame, H. & Matsuda, M. (2005). The cerebral correlates of different types of perseveration in the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 169-175. Doi:10.1136/jnnp.2004.039818.
- Nieuwenstein, M. R., Aleman, A. & de Haan, E. H. F. (2001). Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: A meta-analysis of WCST and CPT studies. *Journal of Psychiatric Research*, 35, 119–125.
- O'Hagan, S. T., Wharton, W. & Kehoe, G. P. (2012). Interactions between oestrogen and the renin angiotensin system - potential mechanisms for gender differences in Alzheimer's disease. *American Journal of Neurodegenerative Disease*, 1 (3), 266-279.
- Οικονόμου, Α., Παπαγεωργίου, Γ. Σ. & Παπανικολάου, Κ. Α. (2007). Αμνησίες συνδεδεμένες με τις άνοιες. Στο Α. Κ. Παπανικολάου και συνεργάτες, *Οι Αμνησίες* (σελ. 37-74). Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Οικονόμου, Α., Σίμος, Γ. Π. & Παπανικολάου, Κ. Α. (2007). Εξασθένηση της μνήμης λόγω ηλικίας. Στο Α. Κ. Παπανικολάου και συνεργάτες, *Οι Αμνησίες* (σελ. 37-74). Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Parsons, M. W., Haut, M. W., Lemieux, S. K., Moran, M. T., & Leach, S. G. (2006). Anterior medial temporal lobe activation during encoding of words: fMRI methods to optimize sensitivity. *Brain and Cognition*, 60 (3), 253–261.
- Perry, W., Potterat, E. G. & Braff, D. L. (2001). Self-monitoring enhances Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with schizophrenia: Performance is improved by simply asking patients to verbalize their sorting strategy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 344–352.
- Peters, R. K., Beattie, L. B., Feldman, H. H. & Illes, J. (2013). A conceptual framework and ethics analysis for prevention trials of Alzheimer Disease. *Progress in Neurobiology*. In Press.
- Price, E. S., Kinsella, J. G., Ong, B., Storey, E., Mullaly, E., Phillips, M., Pagnadasa-Fox, L. & Perre, D. (2012). Semantic verbal fluency strategies in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 26 (4), 490-497. doi: 10.1037/a0028567.

- Rapp, M.A. & Reischies, F.M. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life. Results from the Berlin Aging Study (BASE). *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 134–141.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Read, Y. C., Perry, J. D. & Duffy, E. M. (2005). Design and Psychometric Evaluation of the Psychological adaptation to Genetic Information Scale. *Journal of Nursing Scholarship*, 37 (3).
- Rey, A. (1964). *L'examen Clinique en psychologie*. Paris, Presses Universitaires de France.
- Richard, F. & Amouyel, P. (2001). Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology*, 412 (1), 1-12.
- Rohling, L. M., Binder, M. L., Demakis, J. G., Larrabee, J. G., Ploetz, M. D. & Langhinrichsen-Rohling, J. (2011). A meta-analysis of neuropsychological outcome after mild traumatic brain injury: re-analyses and reconsiderations of Binder et al. (), Frencham et al. (), and Pertab et al. (). *The Clinical Neuropsychologist*, 25, 4, 608-623
- Rosenberg, J. S., Ryan, J. J., Prifitera, A. (2009). Rey auditory-verbal learning test performance of patients with and without memory impairment. *Journal of Clinical Psychology*, 40 (3), 785-787.
- Royall, D. R., Chiodo, L. K., & Polk, M. J. (2004). Misclassification is likely in the assessment of mild cognitive impairment. *Neuroepidemiology*, 23, 185–191.
- Rubin, H. E., Storandt, M., Miller J. P., Kinscherf, A. D., Grant, A. E., Morris, C. J. & Berg, L. (1998). A Prospective Study of Cognitive Function and Onset of Dementia in Cognitively Healthy Elders. *Archives of Neurology*, 55, 3.
- Salmon, P. D. & Bondi, W. M. (2009). Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annual Review of Psychology*, 60, 257–82.
- Salthouse, A. T., Atkinson, M., T. & Berish, E. D. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of Experimental Psychology: General*, 132 (4), 566-594.
- Sano, M. (2006). Neuropsychological Testing in the Diagnosis of Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 19 (3), 155-159. DOI: 10.1177/0891988706291086.

- Sattler, C., Toro, P., Schönknecht, P. & Schröder, J. (2012). Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, 196 (1), 90–95.
- Saxton, J., Lopez, O.L., Ratcliff, G., Dulberg, C., Fried, L.P., Carlson, M.C., Newman, A.B., & Kuller, L. (2004). Preclinical Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years before diagnosis. *Neurology*, 63, 2341–2347.
- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M. X., Manly, J. & Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, 57, 2236–42.
- Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory and Verbal Learning Test: A handbook*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Scholz, U., Doña, G. B., Sud, S. & Schwarzer, R. (2002). *Is General Self-Efficacy a Universal Construct? Psychometric Findings from 25 Countries*. *European Journal of Psychological Assessment*, 18 (3), 242–251.
- Selkoe, J. D., Mandelkow, E. & Holtzman, M. D. (2012). Deciphering Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2, a011460. Doi: 10.1101/cshperspect.a011460.
- Silverman, D. H., Small, G. W., Chang, C. Y., Lu, C. S., Kung De Aburto, M. A., Chen, W., Czernin, J., Rapoport, S. I., Pietrini, P., Alexander, G. E., et al. (2001). Positron Emission Tomography in Evaluation of Dementia: Regional brain metabolism and long term outcome. *Journal of American Medical Association*, 286, 2120–2127.
- Silverman, M. J., Li, G., Zaccario, L. M., Smith, J. C., Schmeidler, J., Mohs, C. R. Davis, L. K. (1994). Patterns of Risk in First-Degree Relatives of Patients with Alzheimer's Disease, *Jama Psychiatry, Formerly Archives of General Psychiatry*, 51 (7), 577-586. Doi:10.1001/archpsyc.1994.03950070069012.
- Small, W. G., Ercoli, M. L, Silverman, S. H. D., Huang, S.-C., Komo, S., Bookheimer, Y. S., Lavretsky, H., et al. (2000). Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Medical Sciences*, 97 (11), 6037-6042.
- Small, B. J, Herlitz, A., Fratiglioni, L., Almkvist, O., Backman, L. (1997). Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology*, 11, 413–420.

- Smith, J. C., Nielson, A. C., Woodard, L. J., Seidenberg, M. & Rao, M. S. (2013). Physical activity and brain function in older adults at increased risk for Alzheimer's disease. *Brain Sciences*, 3 (1), 54-83.
- Snyder, J. P., Jackson, E. C., Petersen, C. R., Khachaturian, S. A., Kaye, J., Albert, S., M. & Weintraub, S. (2011). Assessment of cognition in mild cognitive impairment: A comparative study. *Alzheimer's & Dementia*, 338–355.
- Somsen, R. J. M., Van der Molen, M. W., Jennings, J. R., & Van Beek, B. (2000). Wisconsin Card Sorting in adolescents: Analysis of performance, response times and heart rate. *Acta Psychologica*, 104 (2), 227–257.
- Sörensen, S. & Pinquart, M. (2001). Developing a measure of older adults' preparation for future care needs. *International Journal of Aging and Human Development*, 53 (2), 137-65.
- Sperling, A. R., et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 1-13. Doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L. & Lushene, R. E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spreen, O. & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 11, 1006–12.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the Neuropsychological Society*, 8, 448– 460.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Stuss, D. & Alexander, M.P. (2007). Is there a dysexecutive syndrome? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B Biological Sciences*, 362, 901–915.
- Stuss, D. T. & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63 (3-4), 289-98.

- Stuss, T. D., Gallup, G. G., & Alexander, P. M. (2001). The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain*, 124 (2), 279-286. Doi: 10.1093/brain/124.2.279.
- Summers, J. M. & Saunders, L. N. (2012). Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Journal of Neuropsychology*, 26 (4), 498-508. doi: 10.1037/a0028576
- Sunderland, T., Jeste, V. D., Baiyewu, O., Sirovatka, P. & Regier, A. D. (2007). *Diagnostic Issues in Dementia, advancing the research agenda for DSM-V*. American Psychiatric Association.
- Suo, C., Leon, I., Brodaty, H., Trollor, J., Wen, W., Sachdev, P. & Valenzuela, J. M. (2012). Supervisory experience at work is linked to low rate of hippocampal atrophy in late life. *NeuroImage*, 63, 1542-1551.
- Teresi, J. A.; Grober, E.; Eimicke, J. P.; Ehrlich, A. R. (2012). Are clinical diagnoses of Alzheimer's disease and other dementias affected by education and self-reported race? *Psychological Assessment*, 24 (3), 531-544. Doi: 10.1037/a0027008
- Tong, X.-K., Nicolakakis, N., Kocharyan, A. & Hamel, E. (2005). Neurobiology of Disease Vascular Remodeling versus Amyloid -Induced Oxidative Stress in the Cerebrovascular Dysfunctions Associated with Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 25 (48), 11165-11174.
- Torralva, T., et al., 2000. Impairments of social cognition and decision making in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 12, 359-368. 716.
- Torralva, T., et al., 2007. The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia* 45, 342-349.
- Treitz, H. F., Heyder, K. & Daum, I. (2008). Differential Course of Executive Control Changes During Normal Aging. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 14, 370-393. DOI: 10.1080/13825580600678442.
- Van der Flier, W. M., van den Heuvel, D. M. J., Weverling-Rijnsburger, A.W. E., Bollen, E. L. E. M., Westendorp, R. G. J., van Buchem, M. A., et al. (2002). Magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 52, 62-67.
- Van Duijn, M. C., Farrer, A. L., Cupples, L. A., Hofman, A. (1993). Genetic transmission of Alzheimer's disease among families in a Dutch population based study. *Journal of Medical Genetics*, 30, 640-646.

- Valenzuela, M. J. & Sachdev, P. (2005). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*, 25, 1–14.
- VanItallie, B. T. (2013). Preclinical sporadic Alzheimer's disease: target for personalized diagnosis and preventive intervention. *Metabolism*, 62, (1), S30–S33.
- Wecker, S. N., Kramer, H. J., Wisniewski, A., Delis, C. D. & Kaplan, E. (2000). Age effects on executive ability. *Neuropsychology*, 14 (3), 409-414.
- Weissman, M. M., Olfson, M., Geleroff, J. M., Feder, A. & Fuentes, M. (2001). A comparison of three scales for assessing social functioning in primary care. *American Journal of Psychiatry*, 158, 460-466.
- Wilder, K.E., Weinberger, D.R., Goldberg, T.E., 1998. Operant conditioning and the orbitofrontal cortex in schizophrenic patients: unexpected evidence for intact functioning. *Schizophrenia Research* 30, 169–174.
- Williams, B. R., Ponesse, J. S., Schachar, R. J., Logan, G. D., & Tannock, R. (1999). Development of inhibitory control across the life span. *Developmental Psychology*, 35, 205–213.
- Wilson, R. S., Evans, D. A., Bienias, J. L., de Leon, M. J., Schneider, J. A. & Bennet, D. A. (2003). Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, 61, 1479-1485.
- Wolf, H., Ecke, G. M., Bettin, S., Dietrich, J. & Gertz, H.-M. (2000). Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 803-812.
- Zhang, Y., Han, B., Verhaeghen, P. & Nilsson, L. (2007). Executive Functioning in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: MCI Has Effects on Planning, But Not on Inhibition. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 14, 557–570. DOI: 10.1080/13825580600788118.
- Zelazo, P. D., Carter, A., Resnick, J. S., & Frye, D. (1997). "Early Development of Executive Function: A Problem-Solving Framework." *Review of General Psychology*, 1(2), 198-226
- Zelazo, D. P., Craik, I. M. F., Booth, L. (2004). Executive function across the life span. *Acta Psychologica*, 115, 167–183.

Zalonis, I., Kararizou, E., Triantafyllou, N. I., Kapaki, E., Papageorgiou, S., & Vassilopoulos, D. (2008). A normative study of the Trail Making Test A and B in Greek adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 22, 842–850.