
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**[Αποτίμηση της Προθυμίας Πληρωμής για τη μη επεμβατική
Διακρανιακή Παλμική Διέγερση στη νόσο
Alzheimer]**

ΚΡΕΟΠΩΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, Α.Μ.: ΟΔΥ/2210

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, Έτος 2025

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**[Αποτίμηση της Προθυμίας Πληρωμής για τη μη επεμβατική
Διακρανιακή Παλμική Διέγερση στη νόσο
Alzheimer]**

ΚΡΕΟΠΩΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, Α.Μ.: ΟΔΥ/2210

Επιβλέπουσα: Ράικου Μαρία / Καθηγήτριας / Πανεπιστήμιο Πειραιά
Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, Έτος 2025

UNIVERSITY of PIRAEUS



**DEPARTMENT of
ECONOMICS**

M.Sc. in Health Economics and Management

**[An Assessment of Willingness to Pay for the non-invasive
Transcranial Pulse Stimulation in
Alzheimer's Disease]**

KREOPOLIS DIMITRIOS

Supervisor: Raikou Maria / Professor

Master Thesis submitted to the Department of Economics
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements
for the degree of M.Sc. in Health Economics and Management

Piraeus, Greece, Year 2025

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

© ΠΑ.ΠΕΙ., 2025

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι το έργο που εκπονήθηκε και παρουσιάζεται στην υποβαλλόμενη διπλωματική εργασία, έχει γραφτεί από εμένα αποκλειστικά στο σύνολό της. Δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού προγράμματος ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, ούτε είναι εργασία ή τμήμα εργασίας ακαδημαϊκού ή επαγγελματικού χαρακτήρα.

Δηλώνω επίσης ότι αναφέρονται καταλλήλως στο σύνολό τους οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ονοματεπώνυμο

Κρεοπόλης Δημήτριος

Υπογραφή Μεταπτυχιακού Φοιτητή



Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους στάθηκαν αρωγοί στην προσπάθεια συγγραφής της διπλωματικής εργασίας μου. Ιδιαίτερα, ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτρια μου, Ράικου Μαρία για την εξαιρετική συνεργασία και την αμέριστη βοήθεια που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας. Τέλος, εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στην Μητέρα μου Αναστασία, στον Πατέρα μου Άγγελο, στον Αδερφό μου Γιώργο καθώς και στους φίλους μου, Νίκο, Κωνσταντίνο, Πέτρο, Παύλο, Χρήστο και Ελεάννα που με στηρίζουν πάντα σε όλα μου τα βήματα.

Περιεχόμενα

Περίληψη	9
Abstract	10

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ – ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η νόσος του Alzheimer (Αλτσχάιμερ)

1.1 Η ιστορία της νόσου	11
1.2 Τι είναι η νόσος Alzheimer (Αλτσχάιμερ);	12
1.3 Τι είναι η άνοια;	12
1.4 Συχνότητα εμφάνισης της νόσου Αλτσχάιμερ	13
1.5 Που οφείλεται η νόσος Αλτσχάιμερ;	14
1.6 Τι προκαλεί αυτές τις μεταβολές	15
1.7 Στάδια εξέλιξης της νόσου	16
1.8 Συνήθη συμπτώματα της νόσου Alzheimer	18
1.9 Πως γίνεται η διάγνωση της νόσου	20
1.10 Φορτίο της νόσου	22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Θεραπευτικές προσεγγίσεις της νόσου του Alzheimer

2.1 Θεραπεία της νόσου τα παλαιότερα χρόνια	25
2.2 Αναστρέψιμες και μη μορφές άνοιας	25
2.3 Θεραπευτικές προσεγγίσεις των μη αναστρέψιμων ανοιών	26
2.4 Εγκεκριμένα φάρμακα για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer	28
2.5 Παρενέργειες των φαρμάκων	31
2.6 Συστήματα υγείας και κόστος της νόσου	31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Διακρανιακή Παλμική Διέγερση – Transcranial Pulse Stimulation (TPS)

3.1 Ακουστικά κύματα στην ιατρική	34
3.2 Αιματοεγκεφαλικός Φραγμός (Blood – Brain Barrier) (BBB)	34
3.3 Τι είναι το TPS;	36
3.4 Τρόπος δράσης	37
3.5 Τα οφέλη της μεθόδου TPS	39

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ – ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ

4.1 Μεθοδολογία Έρευνας	41
-------------------------	----

ΜΕΡΟΣ ΤΡΙΤΟ– ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Δημογραφικά – Κλινικά Χαρακτηριστικά	45
--	----

5.2 Στατιστική ανάλυση για το WTP	48
5.3 Ερωτήσεις Προθυμίας Πληρωμής (WTP)	50
ΜΕΡΟΣ ΤΕΤΑΡΤΟ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ	53
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	57
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	63

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

<i>Πίνακας</i>	<i>Περιγραφή</i>	<i>Σελίδα</i>
Πίνακας 1	Αποτελέσματα λογιστικής παλινδρόμησης για τους παράγοντες που επηρεάζουν την προθυμία πληρωμής	46

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

<i>Διάγραμμα</i>	<i>Περιγραφή</i>	<i>Σελίδα</i>
Διάγραμμα 1	Κατηγοριοποίηση αριθμού ασθενών για την ερώτηση υψηλότερο συνολικού για την τρέχουσα θεραπεία	47
Διάγραμμα 2	Κατηγοριοποίηση αριθμού ασθενών για την ερώτηση συνέχισης θεραπείας με υψηλότερο κόστος.	48

Αποτίμηση της Προθυμίας Πληρωμής για τη μη επεμβατική Διακρανιακή Παλμική Διέγερση στη νόσο Alzheimer

Περίληψη

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκε η τεχνική της διέγερσης του εγκεφάλου με τη χρήση ακουστικών κυμάτων για την αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer, μέσω της καταγραφής των κλινικών ωφελειών και της οικονομικής αξιολόγησής τους. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη αποτιμά την προθυμία των φροντιστών ασθενών να καταβάλουν οικονομικό αντίτιμο για τη συνέχιση της μη επεμβατικής μεθόδου της TPS και, ταυτόχρονα, επιχειρεί να συνδέσει την υποκειμενική οικονομική αποτίμηση με κλινικές/λειτουργικές παραμέτρους. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 42 φροντιστές ασθενών που πάσχουν από τη νόσο και έλαβαν θεραπεία με τη μέθοδο TPS. Η συλλογή πρωτογενών δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω ερωτηματολογίου και καταγράφηκαν δημογραφικά στοιχεία ασθενών και φροντιστών, κλινικές και λειτουργικές μεταβλητές σχετικές με την πορεία της νόσου, η στάση τους απέναντι στο κόστος της θεραπείας και η διάθεση για πληρωμή (Willingness to Pay – WTP). Η διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την προθυμία πληρωμής για τη θεραπεία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης στο οποίο συμπεριλήφθηκαν οι μεταβλητές: ηλικία ασθενούς, επίπεδο εκπαίδευσης, οικογενειακό εισόδημα (άνω των 1500 ευρώ), καθώς και ο δείκτης ποιότητας ζωής EQ-5D-3L. Το συνολικό μοντέλο δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικό ($LR \chi^2(4) = 4.25, p = 0.3726$), με $pseudo R^2 = 0.0881$, γεγονός που δείχνει ότι η ερμηνευτική ικανότητα του είναι περιορισμένη.

Λέξεις – Κλειδιά

Alzheimer Θεραπεία, Διακρανιακή Παλμική Διέγερση, Νοητική Έκπτωση, Θεραπευτική Προσέγγιση, Νοητικές Λειτουργίες, Κοστολόγηση, Λογιστική Παλινδρόμηση, EQ-5D-3L, Κόστος – Αποτελεσματικότητα, Προθυμία για Πληρωμή

An Assessment of Willingness to Pay for the non-invasive Transcranial Pulse Stimulation in Alzheimer's Disease

Abstract

This Master's thesis explored the technique of brain stimulation through acoustic waves as a therapeutic approach for Alzheimer's disease, focusing on the assessment of its clinical benefits and their economic evaluation. The study examined caregivers' willingness to pay (WTP) for the continuation of the non-invasive TPS (Transcranial Pulse Stimulation) method, while simultaneously attempting to link their subjective economic valuation with clinical and functional parameters. A total of 42 caregivers of patients diagnosed with Alzheimer's disease who had received TPS treatment participated in the study. Primary data were collected through a questionnaire, which recorded demographic characteristics of patients and caregivers, clinical and functional variables related to the course of the disease, as well as their attitudes toward treatment cost and WTP. The factors influencing WTP were analyzed using a logistic regression model that included the following variables: patient age, educational level, household income (above €1,500), and the EQ-5D-3L quality-of-life index. The overall model was not found to be statistically significant ($LR \chi^2(4) = 4.25$, $p = 0.3726$), with a pseudo R^2 of 0.0881, indicating limited explanatory power.

Keywords

Alzheimer's therapy, Transcranial Pulse Stimulation, Cognitive decline, Therapeutic approach, Cognitive functions, Costing, Logistic regression, EQ-5D-3L, Cost-effectiveness, Willingness to Pay

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ – ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η νόσος του Alzheimer (Αλτσχάιμερ)

Το **πρώτο κεφάλαιο** είναι αφιερωμένο στην νόσο του Αλτσχάιμερ . Εξετάζεται η προέλευση της ασθένειας, από την ανακάλυψη – διάγνωση της μέχρι σήμερα, τα συμπτώματα, τα στάδια εξέλιξης, αλλά και τα νέα δεδομένα για τη διάγνωση της. Ακόμα, παρουσιάζεται η συχνότητα εμφάνισης της νόσου, τα αίτια που την προκαλούν, ενώ αναφέρονται και επιδημιολογικά δεδομένα τόσο για την Ελλάδα όσο και για τον υπόλοιπο κόσμο. Επιπλέον, αναλύεται η οικονομική επίπτωση που έχει σε επίπεδο ασθενών και φροντιστών αλλά και σε επίπεδο κρατών. Το πρώτο κεφάλαιο κλείνει με την αναφορά στις εξειδικευμένες εξετάσεις διάγνωσης, οι οποίες δεν είναι ευρέως διαθέσιμες, αλλά και τις προβλέψεις για την επιδημιολογική και οικονομική εξέλιξη της νόσου τα επόμενα χρόνια.

1.1 Η ιστορία της νόσου

Η νόσος ανακαλύφθηκε περίπου πριν από 116 χρόνια. Το 1901 μια ασθενής ηλικίας 51 ετών, η Auguste Deter, εισήχθη στο Ψυχιατρικό Νοσοκομείο της Φρανκφούρτης (Städtische Heilanstalt für Irre und Epileptische) εξαιτίας μιας διανοητικής έκπτωσης, παραισθήσεων και ψυχοκοινωνικής ανικανότητας. Η συγκεκριμένη ασθενής μελετήθηκε από το Γερμανό ψυχίατρο και νευρολόγο Alois Alzheimer (1864-1915), πριν πεθάνει το 1906. Στη συνέχεια τα ιατρικά αρχεία και ο εγκέφαλος της μεταφέρθηκαν στο Μόναχο, στο Βασιλικό Ψυχιατρικό Νοσοκομείο, όπου εργαζόταν ο ίδιος ο Alzheimer. Με τη βοήθεια δύο Ιταλών ιατρών του Gaetano Perusini και του Francesco Bonfiglio, ο Alzheimer διενήργησε νεκροψία στον εγκέφαλο της χρησιμοποιώντας πρωτοποριακές, για την εποχή, τεχνικές. Αυτό που διαπίστωσε ήταν νευρικές ίνες, οι οποίες είχαν ασυνήθιστα χαρακτηριστικά σε σχέση με έναν φυσιολογικό εγκέφαλο. Επίσης, ανακάλυψε και αυτό που θα συναντήσουμε αργότερα στην εργασία, και το οποίο έχει καταλυτικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου, ως «πλάκες αμυλοειδούς» (Paradis et al, 1996). Ο Alzheimer ανακοίνωσε τα ευρήματά του σχετικά με τη συγκεκριμένη παθολογική εκφύλιση του εγκεφάλου και τα συμπτώματα της «προγεροντικής άνοιας», όπως τα ονόμασε, σε μια συνάντηση ψυχιάτρων στη Δυτική Γερμανία. Έτσι, επίσημα το 1906 η νόσος Alzheimer ανακαλύφθηκε και καταγράφηκε στα ιατρικά βιβλία. Δυστυχώς, η ανακάλυψη αυτή δεν έλαχε μεγάλης εκτίμησης από την τότε ιατρική κοινότητα. Έπειτα,

ο Alzheimer δημοσίευσε μία περίληψη των ευρημάτων του, ενώ το 1907 έγραψε μία εκτενή εργασία, όπου παρουσίαζε με λεπτομέρεια τη νόσο και τα ευρήματά του. Στις 15 Ιουλίου 1910 κυκλοφόρησε ο δεύτερος τόμος του «Εγχειριδίου Ψυχιατρικής» του Γερμανού ψυχιάτρου Emil Kraepelin, όπου στο κεφάλαιο «Προγεροντική και Γεροντική Άνοια», για πρώτη φορά περιγραφόταν, επίσημα, ένας τύπος άνοιας με το όνομα «νόσος Alzheimer».

1.2 Τι είναι η νόσος Alzheimer (Αλτσχάιμερ);

Η νόσος Alzheimer αποτελεί τον κυριότερο εκπρόσωπο μιας ομάδας νευροεκφυλιστικών νοσημάτων που προκαλούν άνοια (Dementia). Χαρακτηρίζεται από σταδιακή απώλεια των νευρώνων του φλοιού που είναι υπεύθυνοι για τη μνήμη και τις ανώτερες φλοιώδεις λειτουργίες, καθώς και διαταραχή στις συνάψεις, με συνέπεια τη δυσλειτουργία των νευρικών κυκλωμάτων και την έκπτωση της μνήμης (Andrade-Guerrero et al, 2023). Όπως αναφέρει ο Λογοθέτης (2016), η σταδιακή αυτή ανάπτυξη παθολογικών διεργασιών σε τμήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή των νευρικών κυττάρων και την ατροφία του εγκεφάλου. Η εκφύλιση ξεκινά από τους μέσους κροταφικούς λοβούς, ειδικότερα από τον ενδορινικό φλοιό και τους ιππόκαμπους. Στη συνέχεια επεκτείνεται στις βρεγματικές περιοχές και αργότερα στον μετωπιαίο φλοιό και στον υπόλοιπο νεοφλοιό. Καθώς οι διεργασίες αυτές προσβάλλουν ολοένα και ευρύτερες περιοχές, τα συμπτώματα γίνονται προοδευτικά περισσότερα και εντονότερα. Το συνηθέστερο αρχικό σύμπτωμα είναι η διαταραχή της πρόσφατης αυτοβιογραφικής μνήμης. Κλινικά, ξεκινάει με βαθμιαία έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, με σταδιακή επιδείνωση στην πρόσφατη μνήμη και έχει ως αποτέλεσμα την προϊούσα αμνησία. Η συνήθης διάρκεια της νόσου είναι περίπου 20 έτη από τη διάγνωση μέχρι το θάνατο.

1.3 Τι είναι η άνοια;

Άνοια σημαίνει έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας, και πρέπει να συνδυάζει διαταραχή της μνήμης και μιας τουλάχιστον από τις άλλες νοητικές λειτουργίες, δηλαδή να συνυπάρχει αφασία, απραξία, αγνωσία ή διαταραχή των μετωπιαίων-εκτελεστικών λειτουργιών. Πρέπει δε να είναι τέτοιας βαρύτητας ώστε να διαταράσσει την λειτουργικότητα του ασθενούς στην κοινωνική και επαγγελματική του ζωή. Συνήθως συνοδεύεται και από απώλεια μνήμης για τα πρόσφατα γεγονότα. Σύμφωνα με τους Hart

& Loeffler (2014) ο όρος «γεροντική άνοια», που έχει πλέον εγκαταλειφθεί από τη σύγχρονη νευρολογία, είναι περιγραφικός της κατάστασης γηραιών ατόμων που διαθέτουν ασθενή μνήμη για τα πρόσφατα γεγονότα, γκρινιάζουν, χάνονται εύκολα και είναι ευερέθιστα. Η άνοια αποτελεί μία χρόνια κατάσταση και απαραίτητη προϋπόθεση για χαρακτηριστεί ένας ασθενής ως ανοϊκός, είναι η νοητική του έκπτωση να μην συμβαίνει στο πλαίσιο μιας οξείας διαταραχής των νοητικών λειτουργιών (οπότε πρόκειται για οξεία συγχυτική κατάσταση) ή σε σοβαρή κατάθλιψη (McGeCacabelos et al, 1994).

Όσον αφορά τις μορφές άνοιας, η εκάστοτε παρέμβαση εξαρτάται πρωτίστως από την υποκείμενη αιτιολογία. Κατ' επέκταση, από τη σκοπιά της θεραπευτικής, οι άνοιες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο ομάδες: εκείνες για τις οποίες υπάρχει αιτιολογική θεραπεία (αναστρέψιμες) και εκείνες για τις οποίες δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία (μη-αναστρέψιμες). Ο βαθμός άνοιας σε έναν ασθενή είναι ανάλογος με την απώλεια ουσίας στους μετωπιαίους λοβούς, δηλαδή, την περιοχή του εγκεφάλου που συνδέεται με την ανώτερη γνωστική λειτουργία. Η απώλεια ουσίας μπορεί να είναι αποτέλεσμα τραύματος ή εγκεφαλικού επεισοδίου, αν και πιο συχνά είναι δευτερογενής συνέπεια της γενικευμένης ατροφίας και της εκφύλισης των νευρώνων στη φαιά ουσία (McGeer et al, 1995). Η νόσος Alzheimer (και η άνοια εν γένει), δεν αποτελεί φυσιολογική εκδήλωση του γήρατος. Είναι μια νευροεκφυλιστική πάθηση, η συχνότητα της οποίας αυξάνει σημαντικά στην τρίτη ηλικία, με τις παθολογικές - βιολογικές διαδικασίες που τη χαρακτηρίζουν, να έχουν ήδη ξεκινήσει αρκετά έτη πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Μόνο όταν η άνοια συνοδεύεται από συγκεκριμένες μικροσκοπικές μεταβολές στον εγκέφαλο μπορεί να χαρακτηριστεί ως νόσος Alzheimer.

1.4 Συχνότητα εμφάνισης της νόσου Αλτσχάιμερ

Η νόσος παρατηρείται σε όλες τις κοινωνίες και σε άτομα οποιασδήποτε φυλετικής καταγωγής και φαίνεται να σχετίζεται με εξωτερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο επιπολασμός της (το ποσοστό του πληθυσμού που νοσεί σε μία δεδομένη χρονική στιγμή) σχετίζεται ισχυρά με την ηλικία (Potashman et al, 2020 & WHO, 2021). Στο ηλικιακό φάσμα 65-69 είναι περίπου στο 10-30% με επίπτωση 1-3%, όπως αναφέρει ο Λογοθέτης (2016). Το μεγαλύτερο ποσοστό εμφανίζει τη σποραδική μορφή που εκδηλώνεται σε μεγάλη ηλικία, συνήθως μετά τα 70 έτη. Ακολούθως, το ποσοστό αυτό σχεδόν διπλασιάζεται ανά πενταετία. Αναλυτικότερα:

i) 1 στα 9 άτομα ηλικίας άνω των 65 και σχεδόν 1 στα 3 άτομα άνω των 85, πάσχουν από Alzheimer.

ii) Περίπου το 80% των ατόμων με νόσο Alzheimer είναι άνω των 75 ετών.

iii) Με τη σταδιακή αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, αναμένεται παράλληλη εκθετική αύξηση του συνολικού αριθμού των πασχόντων στις επόμενες δεκαετίες.

Το παραπάνω δημιουργεί έντονη ανησυχία στην ιατρική κοινότητα καθώς η αύξηση του προσδόκιμου ζωής συνολικά, θα αυξήσει εκθετικά τον αριθμό των ασθενών. Το παραπάνω, έχει άμεση συσχέτιση με την πλέον επικρατούσα άποψη της ιατρικής κοινότητας, πως δεν αποτελεί μοναδικό κριτήριο της επιστήμης η επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής αλλά και η δυνατότητα παροχής μιας αξιοπρεπούς διαβίωσης, γεγονός που θα απασχολήσει τη συγκεκριμένη εργασία και θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο. Χαρακτηριστικά, η νόσος Alzheimer συνιστά περίπου το 60% όλων των περιπτώσεων άνοιας.

1.5 Που οφείλεται η νόσος Alzheimer (Αλτσχάιμερ);

Οι ακριβείς μοριακές διαδικασίες δεν είναι, ακόμα, απόλυτα γνωστές, με τα ιστολογικά ευρήματα που χαρακτηρίζουν τη νόσο Alzheimer να είναι η σταδιακή εναπόθεση συσσωματωμάτων πρωτεϊνών, οι οποίες σχηματίζουν δύο συγκεκριμένες δομές υπό το μικροσκόπιο:

A) Πλάκες αμυλοειδούς (amyloid plaques): Το β-αμυλοειδές είναι ένα πεπτίδιο το οποίο αποτελεί κύριο συστατικό των πλακών αμυλοειδούς (Selkoe, 2000). Τα επίπεδα του β-αμυλοειδούς φαίνεται να έχουν υψηλή συσχέτιση με τον σχηματισμό πλάκας. Το β-αμυλοειδές που έχει συσσωρευθεί είναι τοξικό και προκαλεί καταστροφή του γενετικού υλικού (DNA) των νευρικών κυττάρων καθώς και απόπτωση. Οι πλάκες αυτές φαίνεται, επίσης, να σχετίζονται με τις βιοχημικές διαδικασίες επεξεργασίας της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (amyloid precursor protein), ενώ η παρουσία τους ανάμεσα στα νευρικά κύτταρα αποτελεί ενδεικτικό παράγοντα για την ύπαρξη της νόσου.

B) Νευροϊνιδιακοί σωροί (neurofibrillary tangles): αποτελούνται από την πρωτεΐνη ταυ (συχνά συναντάται και ως πρωτεΐνη «τ») και βρίσκονται εντός των νευρικών κυττάρων. Οι πρωτεΐνες ταυ, από το ελληνικό γράμμα τ, είναι πρωτεΐνες που σταθεροποιούν τα μικροσωληνάρια στα κύτταρα και βρίσκονται σε αφθονία στους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι παθολογικές καταστάσεις του νευρικού συστήματος όπως η νόσος Alzheimer, σχετίζονται με τις πρωτεΐνες ταυ που

έχουν καταστεί ελαττωματικές και δεν σταθεροποιούν σωστά τα μικροσωληνάρια. Η μέτρηση της ολικής πρωτεΐνης του αντικατοπτρίζει την καταστροφή και αποσύνθεση των νευραξόνων. Η μέτρηση του ολικού του χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης για τη νόσο του Alzheimer, αλλά αυξημένα επίπεδα του πρωτεΐνης μπορεί επίσης να παρατηρηθούν και σε άλλα εκφυλιστικά νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος και σε εγκεφαλικά επεισόδια. Αυτές οι αλλοιώσεις ξεκινούν από συγκεκριμένα σημεία του εγκεφάλου (ιππόκαμπος, κροταφικοί λοβοί) και επεκτείνονται σε παρακείμενες περιοχές κατά τη διάρκεια εξέλιξης της νόσου. Παράλληλα, ανάλογα και το στάδιο της νόσου, παρατηρούνται συγγενείς μεταβολές και σε άλλα κυτταρικά συστήματα, μείωση του αριθμού των υγιών νευρώνων και ατροφία του εγκεφάλου (Andrade-Guerrero et al, 2023).

1.6 Τι προκαλεί αυτές τις μεταβολές;

Σύμφωνα με τη σύγχρονη βιβλιογραφία στις περισσότερες περιπτώσεις η αιτιολογία για την εμφάνιση της νόσου είναι πολυπαραγοντική. Παράγοντες όπως το γενετικό υλικό (DNA), οι περιβαλλοντικές συνθήκες και παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, αλληλεπιδρούν ώστε να αναπτυχθεί τελικά η νόσος. Εξαιτίας του αριθμού και της πολυπλοκότητας των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου, η δυσκολία εύρεσης της αιτίας είναι λογική. Όσο πιο σύνθετη είναι μια διαδικασία, τόσο περισσότερα είναι τα διαφορετικά σημεία στα οποία μπορεί να συμβεί βλάβη. Λόγω της ευαισθησίας των νευρώνων, μια ισχυρή βλάβη σε ένα και μόνο σημείο του μηχανισμού, μπορεί να αρκεί για εκδηλωθούν ανωμαλίες στη λειτουργία του. Πολλές φορές όμως, το ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να προκύψει και από συνδυασμό μικρότερων βλαβών, οι οποίες δρουν αθροιστικά. Στην πρώτη περίπτωση μιλάμε για ένα σαφή αιτιολογικό παράγοντα, στη δεύτερη, στην οποία υπάγεται η νόσος, για παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο. Η νευρολογική κοινότητα καταλήγει με βεβαιότητα, πως ο συνδυασμός δύο και περισσότερων παραγόντων οδηγεί στην εμφάνιση της νόσου. Οι κυριότεροι είναι οι γενετικοί και οι περιβαλλοντικοί.

i) Γενετικοί παράγοντες

Αρχικά, η ύπαρξη συγγενούς πρώτου βαθμού που νοσεί από Alzheimer αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου (αυξάνει την πιθανότητα, αλλά δεν προδικάζει τη μελλοντική νόσηση). Συγκεκριμένα, τα ευρήματα από τις μέχρι τώρα μελέτες συνηγορούν στο ότι οι μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα χρωμοσώματα, μπορούν να

οδηγήσουν στην εκδήλωση νόσου Alzheimer, ενώ επίσης άνθρωποι που φέρουν ένα γονίδιο για την απολιποπρωτεΐνη E4, εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν νόσο Alzheimer, συγκριτικά με ανθρώπους που φέρουν γονίδια για άλλες μορφές της πρωτεΐνης. Η ύπαρξη ενός αντιγράφου του E4 αυξάνει το ρίσκο για νόσηση 2-3 φορές, ενώ η ύπαρξη δύο αντιγράφων, 4-8 φορές. Επίσης όσον αφορά την κληρονομικότητα, έχειδειχθεί ότι στην οικογενή νόσο Alzheimer, τα παιδιά ενός ασθενή παρουσιάζουν 50-50 πιθανότητα να αναπτύξουν άνοια, ενώ αν και οι δύο γονείς νοσούν το ποσοστό αυξάνει σε 75%. Σπάνιες μορφές της νόσου σχετίζονται αιτιολογικά με μεταλλάξεις σε τρία συγκεκριμένα γονίδια, οδηγώντας τις περισσότερες φορές σε οικογενή νόσο Alzheimer με πρώιμη έναρξη (μεταξύ 30 και 60 ετών) (Zick et al, 2005). Έχουν ταυτοποιηθεί κι άλλα υποψήφια γονίδια, ο ακριβής ρόλος των οποίων θα αποσαφηνιστεί στο μέλλον (Andrade-Guerrero et al, 2023). Η γενετική της Alzheimer αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας.

ii) Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες εντάσσονται οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου. Το ιστορικό σοβαρών ή πολλαπλών τραυματισμών της κεφαλής σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, ενώ παράγοντες κινδύνου όπως, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, καθιστική ζωή, υπεύθυνοι για αθηροσκλήρυνση και στεφανιαία νόσο φαίνεται ότι σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για νόσηση από Alzheimer. Στατιστικά έχουν συσχετιστεί αρκετοί άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες με τη νόσο Alzheimer, χωρίς ωστόσο να είναι ξεκάθαρο εάν πρόκειται για αιτιολογική συσχέτιση.

1.7 Στάδια εξέλιξης της νόσου Αλτσχάιμερ;

Οι νευροεκφυλιστικές μεταβολές που χαρακτηρίζουν τη νόσο Alzheimer αναπτύσσονται βαθμιαία για μεγάλο χρονικό διάστημα, ακόμα και πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Η χρονική εξέλιξη της νόσου η οποία είναι αποδεκτή από την νευρολογική κοινότητα είναι η ακόλουθη:

i) Ασυμπτωματικό (προκλινικό) στάδιο

Η διάρκεια του σταδίου αυτού εκτείνεται για πολλά έτη (ίσως και περισσότερα από 10), κατά τα οποία σταδιακά συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου βλάπτονται. Παρά το γεγονός ότι συσσωρεύονται διαφόρων ειδών βλάβες (εναπόθεση αμυλοειδούς, νευροϊνιδιακοί σωροί, συναπτική δυσλειτουργία κτλ), δεν είναι ικανής βαρύτητας ώστε

να προκαλέσουν συμπτώματα ή ενδεχομένως αντιπροπούνται, ακόμα, από τους μηχανισμούς εφεδρείας του εγκεφάλου. Επομένως, αν και τα άτομα δεν νοσούν κλινικά, φέρουν τις βιολογικές αλλοιώσεις που χαρακτηρίζουν τα πρώτα στάδια.

ii) Ήπιο Στάδιο (Mild Alzheimer Disease - Ήπια γνωστική διαταραχή)

Στο στάδιο αυτό περισσότερες αμυλοειδικές πλάκες και νευροϊνιδιακές αλλοιώσεις συγκεντρώνονται στις αντίστοιχες περιοχές του εγκεφάλου, συγκριτικά με τα πρώτα στάδια, με αποτέλεσμα νοητική επιδείνωση, οδηγώντας σε καθημερινά λειτουργικά προβλήματα, που επηρεάζουν την εργασία ή την κοινωνική ζωή του ασθενούς. Η διάγνωση επέρχεται στο συγκεκριμένο στάδιο. Στο στάδιο αυτό (Mild Cognitive Impairment), οι βλάβες στον εγκέφαλο είναι πιο εκτεταμένες, με αποτέλεσμα την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων (συνήθως διαταραχή της πρόσφατης αυτοβιογραφικής μνήμης). Ωστόσο, οι πάσχοντες είναι ακόμα σε θέση να ανταπεξέλθουν στις καθημερινές τους υποχρεώσεις, χωρίς την ανάγκη για φροντίδα ή επιτήρηση. Επισημαίνεται ότι η ήπια γνωστική διαταραχή είναι μια περιγραφική διάγνωση με ετερογενή αιτιολογία (δεν οφείλεται πάντα σε υποκείμενη νόσο Alzheimer). Στο στάδιο αυτό, παρατηρούνται και διαταραχές της διάθεσης και της προσωπικότητας. Συνήθως οι ασθενείς αποσύρονται από τις συνήθειες κοινωνικές - αθλητικές δραστηριότητές τους. Στο σημείο αυτό εμφανίζονται και τα πρώτα σημάδια κατάθλιψης, που περιλαμβάνουν απώλεια ενδιαφέροντος για προηγούμενες ευχάριστες δραστηριότητες, αλλαγές στην όρεξη, που μερικές φορές οδηγεί σε αύξηση ή απώλεια βάρους, αϋπνία ή υπνηλία, γενική απώλεια ενέργειας και απάθεια. Επίσης οι πάσχοντες μπορεί να έχουν αυτοκτονικές τάσεις. Η διάρκεια του σταδίου αυτού ποικίλλει και πλέον η επιτήρηση και η βοήθεια καθίσταται απαραίτητη (Fuller et al, 2022).

iii) Μέτριο Στάδιο (Moderate Alzheimer Disease)

Σε αυτό το στάδιο, οι βλάβες επεκτείνονται σε περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού που ελέγχουν το λόγο και την κατανόησή, την αίσθηση προσανατολισμού στο χώρο, τη συλλογιστική και αισθητηριακή ικανότητα. Οι προσβεβλημένες περιοχές εξακολουθούν να συρρικνώνονται, και τα συμπτώματα γίνονται εντονότερα και πιο εκτεταμένα. Υπάρχει έντονη δυσχέρεια στο λόγο, στη γραφή και ανάγνωση (αφασία), στην εκτέλεση απλών μαθηματικών πράξεων, καθώς και στην οργάνωση της σκέψης και της ορθής λογικής. Οι πάσχοντες μπερδεύουν τις ημέρες της εβδομάδας, ξεχνούν τη διεύθυνσή τους, τον αριθμό τηλεφώνου τους ή άλλες βασικές λεπτομέρειες όπως το που εργάζονταν. Παρατηρείται, επίσης, επανάληψη λέξεων ή κινήσεων. Αλλά και στο κομμάτι της

συμπεριφοράς η επιδείνωση είναι εμφανής, οι ασθενείς παρουσιάζουν έντονα προβλήματα συμπεριφοράς, όπως ανάρμοστες εκρήξεις θυμού, έλλειψη αναστολών, παραμέληση κανόνων υγιεινής, ψευδαισθήσεις, αγχώδεις διαταραχές, περιπλάνηση με πλήρη απώλεια της αίσθησης του χώρου και του χρόνου. Τα στάδια αυτά (ήπιο-μέτριο) συνήθως καλύπτουν το μεγαλύτερο μέρος της νόσου.

iv) Στάδιο κλινικά έκδηλης νόσου Alzheimer (Severe Alzheimer Disease)

Τα συμπτώματα πλέον είναι έκδηλα και τόσο έντονα, ώστε να επηρεάζεται η ζωή και η καθημερινότητα των ατόμων σε βαθμό μη διαχειρίσιμο. Οι νοητικές λειτουργίες σταδιακά επιβαρύνονται, η αυτοβιογραφική μνήμη έχει σχεδόν «εξαφανιστεί», συχνά εμφανίζονται συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, ενώ οι ασθενείς δεν είναι πλέον σε θέση να διαβιώσουν ανεξάρτητοι, και απαιτείται συνεχής φροντίδα και επιτήρηση. Στα τελικά στάδια της νόσου, οι ασθενείς καθίστανται πλήρως εξαρτημένοι από το περιβάλλον τους, ακόμα και για τις βασικές λειτουργίες.

1.8 Συνήθη συμπτώματα της νόσου Αλτσχάιμερ

Τα συμπτώματα ακολουθούν μια βαθμιαία επιδεινούμενη εξέλιξη - πορεία κατά τη διάρκεια των ετών. Αυτός είναι ο κύριος λόγος, που πολλές φορές οι ασθενείς και οι οικογένειές τους δυσκολεύονται να τοποθετήσουν χρονικά την έναρξή τους. Το παραπάνω αποτελεί τη μεγαλύτερη πρόκληση για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου. Μερικές φορές, όταν η νόσος βρίσκεται ακόμα στο προκλινικό στάδιο μπορεί να εμφανιστούν απότομα, έντονα συγχυτικά επεισόδια, αφορμή των οποίων να αποτελεί μια εμπύρετη λοίμωξη ή μια χειρουργική επέμβαση, και τα οποία βελτιώνονται τις επόμενες ημέρες (κάτι που ενδεχομένως αντικατοπτρίζει την προσωρινή υπερκέρωση των κινητοποιημένων μηχανισμών εφεδρείας ενός ήδη ευπαθούς εγκεφάλου). Τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου είναι τα εξής:

i) Διαταραχή της μνήμης

Πρόκειται για το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα και αφορά κυρίως τη μορφή μνήμης που ονομάζεται επεισοδιακή. Η επεισοδιακή μνήμη εκφράζει ουσιαστικά την ικανότητά μας να διατηρούμε ένα είδος «νοητικής αυτοβιογραφίας». Τη χρησιμοποιούμε όταν, για παράδειγμα, ανακαλούμε: πράγματα που μας συνέβησαν, συζητήσεις που κάναμε, πληροφορίες, απλές αλλά χρήσιμες, όπως που παρκάραμε το αυτοκίνητό μας ή που ήμασταν το προηγούμενο Σάββατο, τι φάγαμε για πρωινό, που βάλουμε τα κλειδιά του σπιτιού κ.α. Η επεισοδιακή μνήμη εκτείνεται χρονικά από λεπτά έως έτη, όταν

διαταράσσεται, οι πρόσφατες μνήμες είναι αυτές που χάνονται ευκολότερα. Μερικά πολύ συχνά συμπτώματα διαταραχής της μνήμης είναι η αδυναμία εύρεσης αντικειμένων της καθημερινότητας, όπως γυαλιά οράσεως ή κλειδιά, η συνεχής επανάληψη των ίδιων ερωτήσεων καθώς και η απάθεια. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα συμπτώματα γίνονται ολοένα και πιο εμφανή, επηρεάζεται η ικανότητα προσανατολισμού στο χρόνο (οι ασθενείς αδυνατούν να θυμηθούν την ημερομηνία, την ημέρα, το μήνα ή ακόμα και το έτος) ενώ συχνά κάνουν την εμφάνισή τους διαταραχές και σε άλλα είδη μνήμης. Βέβαια, πρέπει να αναφερθεί ότι οι συγκεκριμένες δυσκολίες στη μνήμη είναι πολύ συχνές στον πληθυσμό (ειδικά σε μεγαλύτερες ηλικίες) και πολλές φορές οφείλονται σε άλλα αίτια και όχι στη νόσο Αλτσχάιμερ.

ii) Διαταραχή του λόγου

Εκδηλώνεται αρχικά με δυσκολία στην ανεύρεση των λέξεων, αδυναμία σύνταξης ολοκληρωμένων προτάσεων και με μείωση της ευφράδειας. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα προβλήματα στο λόγο γίνονται πιο έντονα. Οι ασθενείς αντιμετωπίζουν δυσκολία στη συμμετοχή σε συζητήσεις, το λεξιλόγιο περιορίζεται δραστικά, εμφανίζονται γραμματικά και συντακτικά λάθη, ενώ στο τελικό στάδιο της νόσου, καθίσταται δύσκολη ακόμα και η απλή επικοινωνία.

iii) Διαταραχή της αντίληψης του χώρου

Σε αντίθεση με τη διαταραχή της μνήμης, το σύμπτωμα του αποπροσανατολισμού εμφανίζεται συνήθως σχετικά νωρίς στην πορεία της νόσου. Εκδηλώνεται, αρχικά, ως αδυναμία προσανατολισμού, αρχικά σε άγνωστες και αργότερα σε γνωστές περιοχές. Οι πάσχοντες αδυνατούν να φτάσουν στην οικία τους ενώ συχνά περιφέρονται άσκοπα για ώρες. Σε προχωρημένα στάδια συμβαίνει ακόμα και μέσα στην ίδια την κατοικία. Συχνά, συνοδεύεται με δυσκολία στην εκτίμηση των αποστάσεων και της ταχύτητας. Η διαταραχή αντίληψης του χώρου αυξάνει τον κίνδυνο να συμβούν επεισόδια κατά τα οποία ο ασθενής μπορεί να προκαλέσει ακούσια ατυχήματα.

iv) Δυσκολία στον προγραμματισμό και στην εκτέλεση σύνθετων δραστηριοτήτων

Πρόκειται για συμπτώματα που υποδηλώνουν διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών του εγκεφάλου. Οι τελευταίες, είναι το σύνολο των ανώτερων λειτουργιών που μας επιτρέπουν να ανταποκρινόμαστε σε μεταβαλλόμενες απαιτήσεις και να προσαρμόζουμε τη συμπεριφορά μας αντίστοιχα με την κατάσταση που αντιμετωπίζουμε. Τα συμπτώματα αυτά συχνά συνυπάρχουν με επηρεασμένη κριτική και αφαιρετική ικανότητα και απώλεια της ενσυναίσθησης.

ν) Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα

Εμφανίζονται σταδιακά και συνήθως γίνονται περισσότερο εμφανή στο μέσο και προχωρημένο στάδιο. Στα πρώιμα στάδια, είναι συχνότερη η εμφάνιση κάποιου βαθμού απάθειας, έλλειψης ενεργητικότητας και απόσυρσης από ενδιαφέροντα και ασχολίες. Στα μέσα και προχωρημένα στάδια τα συνηθέστερα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα είναι η κατάθλιψη, το άγχος, η ανάρμοστη συμπεριφορά, η επιθετικότητα αλλά και οι παραληρητικές ιδέες (συνήθως απειλητικού περιεχομένου, για παράδειγμα «με κλέβουν», «κάποιος θα μπει στο σπίτι», «θέλουν να μου κάνουν κακό», «ο/η σύζυγός μου με απατά», κτλ).

1.9 Πώς γίνεται η διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ;

Για τις περισσότερες νευροεκφυλιστικές μορφές άνοιας, δεν υπάρχει μία απλή μεμονωμένη εξέταση η οποία να αρκεί για να οδηγήσει με ασφάλεια στη διάγνωση. Ως εκ τούτου, η διαγνωστική μέθοδος που ακολουθείται στηρίζεται στο συνδυασμό διαφόρων εξετάσεων και ευρημάτων. Η διερεύνηση μιας πιθανής νόσου Alzheimer γίνεται κυρίως σε εξωτερικά νευρολογικά ιατρεία και σε ορισμένες περιπτώσεις σε νοσοκομεία, εφόσον όμως, ο ασθενής έχει εισαχθεί με κάποιο άλλο παραπλήσιο σύμπτωμα. Η βέβαιη διάγνωση είναι δυνατή μόνο με παθολογοανατομική επιβεβαίωση, με τη χαρακτηριστική εναπόθεση της β αμυλοειδούς, που συσσωρεύεται εξωκυττάρια και δημιουργεί τις γεροντικές πλάκες, και την παρουσία των νευροϊνιδικών συμπλεγμάτων, που δημιουργούνται από την ανώμαλη φωσφορυλίωση της tau πρωτεΐνης (Λογοθέτης, 2016). Για την κλινική διάγνωση της, είναι απαραίτητη η διαταραχή της μνήμης και η έκπτωση σε τουλάχιστον μία από τις παρακάτω γνωστικές λειτουργίες: αφασία, απραξία, αγνωσία των εκτελεστικών λειτουργιών. Ο στόχος της εξέτασης είναι οι εξής: α) διερεύνηση του είδους και της βαρύτητας των συμπτωμάτων β) έλεγχος και αποκλεισμός πιθανών καταστάσεων που μιμούνται τα συμπτώματα της νόσου Alzheimer γ) σχηματισμός ενός προσωπικού θεραπευτικού πλάνου. Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει συνήθως τα ακόλουθα:

ι) Λεπτομερές ιστορικό και κλινική εξέταση

Αποτελεί την βασικότερη μέθοδο για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων, της επίπτωσής τους στην καθημερινότητα και της εξέλιξής τους στο χρόνο. Λαμβάνεται πλήρες οικογενειακό ιστορικό, καταγράφονται οι συνθήκες ζωής (μη άθληση, κάπνισμα, καθιστική ζωή). Έπειτα, χρησιμοποιούνται προτυποποιημένες κλίμακες για την εκτίμηση

της κατάστασης των γνωστικών λειτουργιών καθώς και για την ενδεχόμενη ύπαρξη άλλων συμπεριφορικών συμπτωμάτων. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στο φαρμακευτικό ιστορικό αλλά και σε πιθανή ύπαρξη κατάθλιψης.

ii) Εξετάσεις αίματος

Εφόσον διαπιστωθεί και επιβεβαιωθεί η ύπαρξη γνωστικής έκπτωσης, συστήνεται η διενέργεια εξετάσεων αίματος για τον αποκλεισμό της πιθανότητας ύπαρξης αναστρέψιμων καταστάσεων που μιμούνται τα συμπτώματα της Alzheimer. Οι συνήθεις εξετάσεις είναι: γενική αίματος, βιοχημικές, επίπεδα βιταμίνης B12, θυρεοειδικές ορμόνες.

iii) Απεικονιστικές εξετάσεις

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται η αξονική και η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με: την ενδεχόμενη ύπαρξη μεταβολών στον εγκέφαλο που να υποστηρίζουν τη διάγνωση Alzheimer, την ενδεχόμενη ύπαρξη αναστρέψιμων μιμητών της Alzheimer και την ενδεχόμενη ύπαρξη αλλοιώσεων που υποστηρίζουν τη διάγνωση μιας μορφής άνοιας η οποία όμως δεν είναι Alzheimer. Η διάκριση της Alzheimer από άλλες μορφές μη-αναστρέψιμης άνοιας έχει σημασία για τη μετέπειτα θεραπευτική πορεία που θα ακολουθηθεί.

iv) Νοητικά Τεστ

Τα τεστ για την εκτίμηση της διανοητικής κατάστασης, εκτιμούν τη μνήμη, την ικανότητα επίλυσης απλών προβλημάτων, τη διάρκεια της προσοχής και άλλες νοητικές δεξιότητες. Τα συγκεκριμένα τεστ δίνουν μια γενική εικόνα για το αν ο ασθενής είναι σε θέση να αντιληφθεί τα συμπτώματα του, και περιλαμβάνουν μερικές απλές ερωτήσεις, όπως αν ξέρει την ημέρα, την ημερομηνία, το μήνα, την εβδομάδα, την ώρα και που βρίσκεται (τοποθεσία), αν μπορεί να συγκρατήσει μια μικρή λίστα από λέξεις, αν μπορεί να ακολουθεί οδηγίες και να κάνει απλούς μαθηματικούς υπολογισμούς. Σε αυτήν κατηγορία δύο είναι τα πιο σημαντικά τεστ το MMSE (Mini Mental State Examination) που είναι καθολικά αποδεκτό στην ιατρική κοινότητα και το MGE (Mini Cognitive Test) (Lazaroff et al, 2001 & Andrade Guerrero et al, 2023). Μάλιστα, με γνώμονα το σκορ στο MMSE προσαρμόζεται και η φαρμακευτική αγωγή που θα αναλύσουμε παρακάτω. Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι τα νοητικά τεστ δεν αποτελούν τον κύριο τρόπο διάγνωσης, συμπληρώνουν όλους τους προαναφερθέντες διαγνωστικούς τρόπους, και συμβάλλουν στον αποκλεισμό της πιθανότητας ο ασθενής να έχει κάποια άλλη νόσο που μιμείται τα συμπτώματα της Αλτσχάιμερ. Το MMSE, περιλαμβάνει μια σειρά ερωτήσεων και δοκιμασιών που εξετάζει ένα εύρος απλών διανοητικών ικανοτήτων, το μέγιστο σκορ

του οποίου είναι 30 βαθμοί. Ένα σκορ μεταξύ 20-27 υποδηλώνει ήπια άνοια, 13-20 μέτρια και λιγότερο από 12 σοβαρή, τελικού σταδίου άνοια. Κατά μέσο όρο, το σκορ στο MMSE ενός ασθενούς με Alzheimer παρουσιάζει πτώση 2-4 βαθμούς κάθε χρόνο. Από την άλλη το MGE περιλαμβάνει κάποιες ασκήσεις, όπως το να ζωγραφίσει ένα ρολόι και να βάλει σωστά την ώρα, να θυμηθεί ή να καταγράψει τρία διαφορετικά ονόματα που του έχουν ειπωθεί. Τα αποτελέσματα του συγκεκριμένου, βοηθούν το γιατρό να διαπιστώσει αν απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση.

1.10 Φορτίο της νόσου

Σύμφωνα με τους Nichols & Emma (2019) μεταξύ 1990 και 2016, ο αριθμός των επικρατούντων κρουσμάτων άνοιας αυξήθηκε κατά 117% από 20 εκατομμύρια που ήταν το 1990 σε 43,8 εκατομμύρια το 2016. Ο επιπολασμός της νόσου μεταβλήθηκε κατά 3 φορές περισσότερο μεταξύ των χωρών το 2016. Η έκθεση της Παγκόσμιας Εταιρείας Νόσου Alzheimer για το 2022 ήρθε να ενισχύσει τα ήδη ανησυχητικά στοιχεία και να δημοσιεύσει πως ο αριθμός αυτός, πλέον, ανέρχεται σε 55 εκατομμύρια. Ο αριθμός αυτός θα διπλασιάζεται σχεδόν κάθε 20 χρόνια, φτάνοντας τα 78 εκατομμύρια το 2030 και τα 139 εκατομμύρια το 2050. Μεγάλο μέρος της αύξησης θα αφορά τις αναπτυσσόμενες χώρες. Ήδη το 60% των ατόμων με άνοια ζουν σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα, αλλά μέχρι το 2050 το ποσοστό αυτό θα αυξηθεί στο 71%. Η ταχύτερη αύξηση εμφάνισης της νόσου στον ηλικιωμένο πληθυσμό λαμβάνει χώρα στην Κίνα, την Ινδία αλλά και τις γειτονικές χώρες. Σύμφωνα με την έκθεση της Παγκόσμιας Εταιρείας Νόσου Alzheimer σημειώνονται πάνω από 10 εκατομμύρια νέα περιστατικά άνοιας κάθε χρόνο παγκοσμίως, δηλαδή ένα νέο περιστατικό κάθε 3,2 δευτερόλεπτα (Nichols et al, 2022). Σε παγκόσμιο επίπεδο το 2022, η άνοια είναι η τέταρτη μεγαλύτερη αιτία θανάτου (2,5 εκατομμύρια θάνατοι) μετά την ισχαιμική καρδιοπάθεια, τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, και το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Το 2022, οι θάνατοι λόγω άνοιας αντιπροσωπεύαν περίπου το 5% των συνολικών θανάτων παγκοσμίως, αλλά το 10% περίπου των θανάτων σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών (3 εκατομμύρια θάνατοι), καθιστώντας την άνοια τη δεύτερη μεγαλύτερη αιτία θανάτου σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες μετά την ισχαιμική καρδιοπάθεια. Σε παγκόσμιο επίπεδο, περισσότερες γυναίκες από ότι άνδρες πέθαναν από άνοια το 2022 (2 εκατομμύρια γυναίκες, έναντι 0,9 εκατομμυρίων ανδρών). Τα ηλικιακά ποσοστά θανάτου στις γυναίκες ήταν υψηλότερα από ό,τι στους άνδρες, γεγονός που συμφωνεί με τα στοιχεία που αναφέρουν υψηλότερο

επιπολασμό στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες. Η διαπίστωση αυτή υποδηλώνει, ότι η γυναικεία «υπεροχή» στη συγκεκριμένη κατηγορία δεν οφείλεται απλώς στο μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής των γυναικών αλλά και σε στοιχεία του γενετικού τους υλικού. Ο επιπολασμός αυξήθηκε σημαντικά και στα δύο φύλα, αφού ανά πέντε χρόνια παρουσιάζει διπλασιασμό στις ηλικίες μεταξύ 60 και 80. Στην Ελλάδα οι θάνατοι ασθενών από τη νόσο παρατήρησαν αύξηση περίπου της τάξης του 6% δηλαδή από 11.000 περίπου σε 16.000 θανάτους.

Η αύξηση του αριθμού των περιπτώσεων άνοιας είναι ακόμη μεγαλύτερης σημασίας, δεδομένου ότι επί του παρόντος δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία ή αγωγή για την αντιμετώπιση της νόσου. Επιπλέον, ακόμη και όταν οι κλινικές δοκιμές ξεκινούν είναι πολύ πιο πιθανό οι περισσότερες να καταλήξουν σε αποτυχία παρά σε επιτυχία. Δεν επιτυγχάνουν, δηλαδή, να κυκλοφορήσει στην αγορά ένα νέο φάρμακο που επιβραδύνει τη νόσο. Χωρίς νέες εν δυνάμει θεραπείες, ο αυξανόμενος αριθμός των περιπτώσεων θα αποτελέσει μεγάλη επιβάρυνση για τα ίδια τα άτομα που πάσχουν από άνοια, τους φροντιστές και τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης γενικότερα.

Στο GBD (Global Burden of Disease), μόνο τέσσερις παράγοντες κινδύνου κρίθηκαν ότι έχουν επαρκή στοιχεία για αιτιώδη σχέση με τη νόσο Αλτσχάιμερ και άλλες μορφές άνοιας: υψηλός ΔΜΣ (Δείκτης Μάζας Σώματος), υψηλό πλάσμα νηστείας γλυκόζης, το κάπνισμα και η υψηλή πρόσληψη ζάχαρης-ζαχαρούχων ποτών. Επίσης, η έρευνα έδειξε ότι παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας ακοής, της εκπαίδευσης, του καπνίσματος, της κατάθλιψη, της σωματικής αδράνειας, της κοινωνικής απομόνωσης, του διαβήτη, και της παχυσαρκίας θα μπορούσαν να ευθύνονται για το 35% του φορτίου της νόσου (Nichols et al, 2019).

Το προκλινικό στάδιο της νόσου είναι μακρύ με τα στοιχεία να δείχνουν ότι διαρκεί περίπου 20-30 χρόνια. Η αδυναμία ακριβούς ταυτοποίησης των ατόμων στο προκλινικό στάδιο περιπλέκει τη μελέτη των παραγόντων κινδύνου. Οι προσπάθειες για την ανακάλυψη της χρονικής στιγμής έναρξης των παραγόντων κινδύνου κατά τη διάρκεια της νόσου περιορίζονται από τη μικρή διάρκεια των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, καθώς και από την αβεβαιότητα σχετικά με το κατά πόσον τα συμπτώματα είναι αιτιώδη, ή είναι παρευρισκόμενοι παράγοντες υψηλής συσχέτισης με άλλες νευρολογικές νόσους ή είναι ακόμη και πρώιμα συμπτώματα της ίδιας της νόσου. Εξαιτίας αυτών προβλημάτων, δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής επίσημες διεθνείς εκθέσεις για τις κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της άνοιας. Μέχρι το 2050, ο αριθμός των ατόμων που θα ζουν με άνοια θα μπορούσε να ξεπεράσει τα 100 εκατομμύρια. Η

αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος θα απαιτήσει την καταρτισμένη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας, καθώς και το σχεδιασμό και την κατασκευή εγκαταστάσεων για την φροντίδα του αυξανόμενου αριθμού ατόμων με άνοια.

Το συνολικό εκτιμώμενο παγκόσμιο κόστος της άνοιας ανέρχονταν στα 818 δισεκατομμύρια δολάρια το 2015, το οποίο αντιστοιχούσε στο 1,09% του παγκόσμιου ΑΕΠ εκείνη την εποχή. Το ετήσιο παγκόσμιο κόστος της άνοιας ξεπερνά σήμερα τα 1,3 τρισεκατομμύρια δολάρια και αναμένεται να αυξηθεί στα 2,8 τρισεκατομμύρια δολάρια έως το 2030. Ο αριθμός αυτός περιλαμβάνει το κόστος που αποδίδεται στην άτυπη φροντίδα (μη αμειβόμενη φροντίδα που παρέχεται από την οικογένεια και άλλους), καθώς και το άμεσο κόστος της ιατρικής και κοινωνικής φροντίδας (το κόστος της θεραπείας της άνοιας και άλλων παθήσεων στην πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια περίθαλψη αλλά και το κόστος φροντίδας που παρέχεται από επαγγελματίες σε ιδρύματα). Το άμεσο κόστος της ιατρικής περίθαλψης αντιπροσωπεύει περίπου το 20% του παγκόσμιου κόστους της άνοιας, ενώ το άμεσο κόστος του κοινωνικού τομέα και το κόστος της άτυπης περίθαλψης αντιπροσωπεύουν το καθένα περίπου το 40%. Η σχετική συμβολή της άτυπης φροντίδας είναι μεγαλύτερη στις αφρικανικές περιοχές και μικρότερη στη Βόρεια Αμερική, τη Δυτική Ευρώπη και ορισμένες περιοχές της Νότιας Αμερικής, ενώ το αντίστροφο ισχύει για το κόστος του κοινωνικού τομέα. Χαρακτηριστικά, η έκθεση της Παγκόσμιας Εταιρείας Νόσου Alzheimer κάνει μια εξαιρετικά ανησυχητική παρομοίωση αναφέροντας ότι αν η παγκόσμια φροντίδα της άνοιας ήταν χώρα, θα ήταν η 14η μεγαλύτερη οικονομία στον κόσμο. Ο παγκόσμιος αριθμός των ατόμων που ζουν με άνοια υπερδιπλασιάστηκε από το 1990 έως το 2022, κυρίως λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ζωής και της ανάπτυξης του πληθυσμού. Αν και οι διαφορές στην κωδικοποίηση των αιτιών θανάτου, κατά πόσο δηλαδή οι θάνατοι οφείλονται στο Alzheimer ή σε κάποια νοσήματα με συγγενή συμπτώματα, μένει να καθοριστούν σαφέστερα, οι μελλοντικές αναλύσεις καλούνται να βελτιώσουν τις μεθόδους ταυτοποίησης της νόσου. Μέχρι να γίνουν σημαντικές ανακαλύψεις στην πρόληψη ή την θεραπευτική αγωγή, η άνοια θα αποτελεί αυξανόμενη πρόκληση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Θεραπευτικές προσεγγίσεις της νόσου του Alzheimer

Το δεύτερο κεφάλαιο είναι αφιερωμένο στις θεραπευτικές προσεγγίσεις της νόσου. Αρχικά, θα γίνει αναφορά στις παλαιότερες θεραπείες, έπειτα θα αναλυθούν υπάρχουσες φαρμακευτικές παρεμβάσεις που βελτιώνουν τα συμπτώματα της νόσου, τα συγγενή αίτια, πως αυτά καθορίζουν την εξέλιξη της ασθένειας και πως μπορούν να την επηρεάσουν μακροπρόθεσμα. Στη συνέχεια θα παρατεθούν οι υπάρχουσες εγκεκριμένες φαρμακευτικές παρεμβάσεις, οι παρενέργειες τους και αν αυτές προσφέρουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς που τις συνδυάζουν και με άλλα θεραπευτικά μέσα (αγωγή, πνευματικές ασκήσεις, άθληση).

2.1 Η Θεραπεία της νόσου τα παλαιότερα χρόνια

Όσον αφορά τις θεραπευτικές προσεγγίσεις στο παρελθόν, οι πρώτοι ασθενείς με νόσο Alzheimer δεν υποβαλλόντουσαν σε καμία συστηματική θεραπεία. Η νόσος Alzheimer ή ειδικότερα η απώλεια μνήμης, αποτελούσε μία διαδικασία που θεωρούνταν ότι ήταν αναπόφευκτο να συμβεί σε κάθε άτομο. Αρχικά, η νόσος Alzheimer θεωρούνταν ως επακόλουθο της «μεγάλης ηλικίας» και του «γήρατος». Ως εκ τούτου όταν ανακαλύφθηκε, δεν θεωρήθηκε ως μία νέα μορφή νευροψυχικής διαταραχής, αλλά περίπου ταυτίστηκε με την άποψη ότι αφού κάθε άτομο αναπόφευκτα γερνά, εξίσου μοιραία θα εμφανίσει και τη νόσο. Έπρεπε να περάσουν πολλά χρόνια, και να παρατηρηθεί μια ραγδαία αύξηση των ποσοστών επιπολασμού της νόσου, προκειμένου να ξεκινήσει να αναλύεται συστηματικά η φύση της, και να προκύψουν θεραπευτικές παρεμβάσεις. Το κοινό στοιχείο που ενώνει το παρόν με το παρελθόν, αναφορικά με τη νόσο του Alzheimer, είναι η μη εύρεση ολοκληρωμένης θεραπείας ακόμα.

2.2 Αναστρέψιμες και μη μορφές άνοιας.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως οι άνοιες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο ομάδες: εκείνες για τις οποίες υπάρχει αιτιολογική θεραπεία (αναστρέψιμες) και εκείνες για τις οποίες δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία (μη-αναστρέψιμες). Οι αναστρέψιμες μορφές άνοιας συνιστούν ένα πολύ μικρό ποσοστό, περίπου 20%, όλων των περιπτώσεων. Παραδείγματα αποτελούν οι άνοιες που οφείλονται σε έλλειψη βιταμινών είτε λόγω κακής διατροφής είτε λόγω ύπαρξης παθολογικής κατάστασης, υποθυρεοειδισμό, ή υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης. Στην παρούσα διπλωματική, δεν

θα αναλυθεί η αντιμετώπιση των αναστρέψιμων ανοιών, καθώς η νόσος Alzheimer δεν εμπίπτει σε αυτήν την κατηγορία.

Οι μη-αναστρέψιμες μορφές συνιστούν την πλειοψηφία των περιπτώσεων. Το μεγαλύτερο ποσοστό των μη-αναστρέψιμων ανοιών οφείλεται σε τέσσερις παθήσεις: τη νόσο Alzheimer, την αγγειακή άνοια, την άνοια με σωμάτια Lewy και τη μετωποκροταφική άνοια. Δεν υπάρχει, μέχρι στιγμής, ολική θεραπεία για τις μη-αναστρέψιμες μορφές υπάρχουν, όμως, παρεμβάσεις που μπορούν να μειώσουν σημαντικά τα συμπτώματα, και να βελτιώσουν την καθημερινότητα των ασθενών. Ο συνδυασμός φαρμακευτικής αγωγής, νοητικών ασκήσεων και ιατρικών καινοτομιών, όπως το TPS στο οποίο θα αναφερθούμε παρακάτω, μπορεί να συμβάλλει στη διατήρηση της λειτουργικότητας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, καθώς και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Τα καλύτερα αποτελέσματα εμφανίζονται όταν η φαρμακευτική αγωγή συνδυάζεται με μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις και με υποστηρικτικό οικογενειακό περιβάλλον.

2.3 Θεραπευτικές προσεγγίσεις των μη-αναστρέψιμων ανοιών.

Λόγω της ομοιότητας των συμπτωμάτων, συχνά είναι δύσκολος ο προσδιορισμός του τύπου της άνοιας. Η μη σωστή διάγνωση του τύπου της άνοιας μπορεί να έχει ολέθρια αποτελέσματα και να βλάψει μακροπρόθεσμα τόσο την εξελικτική πορεία της νόσου όσο και κατ' επέκταση τη διαβίωση του ασθενή. Επομένως, είναι απαραίτητο πριν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε έναν ασθενή με άνοια, αυτός να υποβληθεί σε πλήρη έλεγχο για την ύπαρξη δευτεροπαθών, δυνητικά θεραπεύσιμων αιτιών. Μερικά δευτερογενή θεραπεύσιμα αίτια είναι οι παθήσεις του θυρεοειδούς, η λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν δυσμενώς τις νοητικές λειτουργίες (π.χ. αντιχολινεργικά, β-αναστολείς), τα μεταβολικά νοσήματα (έλλειψη B12, φυλλικού οξέος), τα συστηματικά νοσήματα και η χρόνια υποξία (ΧΑΠ, υπνική άπνοια, καρδιακή ανεπάρκεια). Μετά την ολοκλήρωση του παραπάνω κλινικοεργαστηριακού ελέγχου, η αιτιολογική διάγνωση για τη συγκεκριμένη μορφή άνοιας τίθεται με βάση τα καθιερωμένα διαγνωστικά κριτήρια. Για την ασφαλέστερη διάγνωση και τον καθορισμό της βαρύτητας της άνοιας, χρήσιμη είναι και η εκτίμηση των νοητικών λειτουργιών με ειδικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες οι οποίες χορηγούνται γιατρό ή νευροψυχολόγο. Όσο πιο βέβαιη γίνεται η διάγνωση και ξεκινά η στοχευμένη θεραπεία, τόσο πιο ορατά είναι τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Στην περίπτωση των μη-αναστρέψιμων μορφών άνοιας, η αιτιολογική διάγνωση, η διάκριση

δηλαδή του τύπου της άνοιας, είναι ουσιαστικής σημασίας για το συνολικό θεραπευτικό αποτέλεσμα και την αποφυγή δυσάρεστων επιπλοκών. Παρακάτω αναλύονται οι υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις που καθυστερούν και βελτιώνουν την πορεία της νόσου.

i) Φαρμακευτική αγωγή

Είναι σημαντικό να αντιληφθούμε ότι η φαρμακευτική αγωγή δεν οδηγεί σε θεαματικά αποτελέσματα από μόνη της, γι' αυτό και χρειάζεται συνδυαστική προσέγγιση αντιμετώπισης. Είναι σύνηθες να χρειάζεται τροποποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης καθώς η νόσος εξελίσσεται. Οι ασθενείς με άνοια είναι πιο ευάλωτοι στις γνωστικές παρενέργειες διαφόρων φαρμάκων από τον υπόλοιπο πληθυσμό. Η λήψη σκευασμάτων, συμπεριλαμβανομένων και των μη φαρμακευτικών, θα πρέπει να εξορθολογίζεται σε συνεργασία με το νευρολόγο. Επιπλέον, η εκτίμηση του θεραπευτικού οφέλους και των ενδεχόμενων φαρμακευτικών παρενεργειών απαιτεί συνεργασία των φροντιστών με το νευρολόγο, ώστε να ανευρίσκεται κάθε φορά η βέλτιστη λύση. Ως εκ τούτου, η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται στα ιδιαίτερα προβλήματα του εκάστοτε ασθενούς και στις ανάγκες της οικογένειας. Δεν αποτελεί μοναδικό σκοπό η επιμήκυνση της ζωής του ασθενή αλλά και η ποιότητα αυτής.

ii) Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Η διατήρηση, όσο το δυνατόν, καλύτερης γενικότερης υγείας, είναι σημαντική για την πορεία της άνοιας. Αυτό εντάσσεται στην ευρύτερη οδηγία πως ένας υγιής οργανισμός είναι πιο ικανός να αντιμετωπίσει την ασθένεια σε σχέση με έναν που αντιμετωπίζει και επιπλέον ιατρικά προβλήματα. Οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν και προηγουμένως, (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία και κάπνισμα) θα πρέπει να ελέγχονται όσο καλύτερα γίνεται.

iii) Οξέα συγχυτικά επεισόδια

Κατά τη διάρκεια εξέλιξης της νόσου παρατηρείται βραδεία, προοδευτική πνευματική επιδείνωση, σε διάστημα αρκετών ετών. Ο ρυθμός επιδείνωσης διαφέρει από άτομο σε άτομο. Από τα μέσα μέχρι τα τελικά στάδια της νόσου οι πάσχοντες είναι ιδιαίτερα ευπαθείς στην ανάπτυξη οξέων επεισοδίων σύγχυσης (ντελίριο). Τα επεισόδια αυτά, χαρακτηρίζονται από διαταραχή της συνείδησης, του προσανατολισμού, της μνήμης, της σκέψης, της προσοχής και της συμπεριφοράς. Στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτούν νοσηλεία ενώ αποτελούν πηγές ιδιαίτερης καταπόνησης, τόσο για τους ίδιους τους ασθενείς, όσο και για τους φροντιστές. Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης παραληρήματος σχετίζονται με την προχωρημένη ηλικία, την προϋπάρχουσα

άνοια, τα σοβαρά χρόνια νοσήματα, τη λήψη προϋπαρχόντων ψυχιατρικών νοσημάτων, τις λοιμώξεις, τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές και τις μεταβολικές απορρυθμίσεις. Η χρήση φαρμάκων και ειδικότερα, η πολυφαρμακία σχετίζονται στενά με παραλήρημα στους ηλικιωμένους. Όσο περισσότεροι είναι οι παράγοντες κινδύνου, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα εμφάνισης παραληρήματος. Αν και δεν μπορούν να προλαμβάνονται πάντα, η οικογένεια και κατ'επέκταση οι φροντιστές μπορούν να μειώσουν την επίπτωσή τους, επιβλέποντας τη λήψη φαρμάκων και φροντίζοντας για την αντιμετώπιση των γενικότερων προβλημάτων υγείας που, ενδεχομένως, υπάρχουν.

iv) Κατάθλιψη

Συμπτώματα κατάθλιψης εμφανίζονται συνολικά σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% των ασθενών κατά την πορεία εξέλιξης της νόσου. Εκτός από τις συναισθηματικές και συμπεριφορικές διαταραχές που προκαλεί, η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει επιπρόσθετα σε επιβάρυνση των γνωστικών συμπτωμάτων, μιμείται τα συμπτώματα της Alzheimer και μπορεί να δυσχεράνει την ορθή διάγνωση. Η αναζήτηση καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά την πορεία της άνοιας θα πρέπει να γίνεται ενεργά, καθώς η αντιμετώπισή τους αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό πρόκληση για την ομαλή πορεία της νόσου (Brakowski et al, 2017).

2.4 Εγκεκριμένα φάρμακα για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer

Με βάση τα σημερινά ιατρικά δεδομένα, μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει αποδεδειγμένη θεραπεία η οποία να θεραπεύει ολοκληρωτικά τη νόσο ή να καθυστερεί σημαντικά την εξέλιξη των υποκείμενων παθολογικών διεργασιών που χαρακτηρίζουν τις νευροεκφυλιστικές μορφές άνοιας. Οι υπάρχουσες θεραπευτικές παρεμβάσεις δρουν βελτιώνοντας τα συμπτώματα. Αυτό, επιτυγχάνεται παρεμβαίνοντας στα νευρωνικά κυκλώματα που δεν έχουν ακόμα καταστραφεί, τροποποιώντας τη λειτουργία τους κατά τρόπο που εκμεταλλεύεται τους μηχανισμούς εφεδρείας και βιολογικής προσαρμογής. Όμως, καθώς με την πάροδο των ετών οι αλλοιώσεις στον εγκέφαλο γίνονται ολοένα και πιο εκτεταμένες, οι αντιροποιστικοί μηχανισμοί που κινητοποιήθηκαν καθίστανται λιγότερο αποτελεσματικοί και η κλινική εικόνα επιδεινώνεται. Σύμφωνα με τη διαδικτυακή βάση δεδομένων Galinos θα αναλυθούν οι εγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer.

i) Αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης

Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής (acetylcholinesterase inhibitors), δρουν αυξάνοντας τη δραστηριότητα ενός νευροδιαβιβαστή που ονομάζεται ακετυλοχολίνη. Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (AAXE): δονεπεζίλη (donepezil), ριβαστιγμίνη (rivastigmine) και γαλανταμίνη (galantamine), έχουν ως στόχο τη σταθεροποίηση (μερικές φορές και την βελτίωση για ένα διάστημα μηνών) της νοητικής κατάστασης των ασθενών με νόσο του Alzheimer. Αναλυτικότερα: α) Η δονεπεζίλη (donepezil) είναι ένας ειδικός και αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης. Η αναστολή αυτή ενδέχεται να επιβραδύνει τον ρυθμό προόδου της έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών στη νόσο Alzheimer. (Γαληνός). β) Η Γαλανταμίνη, τριτοταγές αλκαλοειδές, είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός και αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης. Επιπρόσθετα, η γαλανταμίνη, αυξάνει την ενδογενή δράση της ακετυλοχολίνης στους νικοτινικούς υποδοχείς, πιθανότατα μέσω της σύνδεσης με ένα αλλοστερικό σημείο του υποδοχέα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μια αυξημένη δραστηριότητα στο χολινεργικό σύστημα σχετιζόμενη με βελτιωμένη γνωστική λειτουργία που μπορεί να επιτευχθεί σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer. (Γαληνός). γ) Η ριβαστιγμίνη είναι ένας αναστολέας της ακετυλο-και βουτυρυλοχολινεστεράσης καρβαμικού τύπου, που πιστεύεται ότι διευκολύνει τη χολινεργική νευροδιαβίβαση, επιβραδύνοντας την αποικοδόμηση της ελαττωματικής ακετυλοχολίνης που απελευθερώνεται από όσους χολινεργικούς νευρώνες διατηρούν τη λειτουργικότητά τους. Έτσι, η ριβαστιγμίνη ενδέχεται να έχει βελτιωτική δράση σε γνωσιακά ελλείμματα χολινεργικής μεσολάβησης σχετιζόμενα με τη Νόσο Alzheimer (Πηγή: Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων).

Τα συγκεκριμένα φάρμακα δρουν ρυθμίζοντας τους νευροδιαβιβαστές, δηλαδή τις χημικές ουσίες που μεταδίδουν μηνύματα μεταξύ των νευρώνων. Μπορούν να βοηθήσουν έως ένα βαθμό στο να διατηρηθεί η σκέψη, η μνήμη, οι δεξιότητες ομιλίας και επίσης ορισμένα προβλήματα συμπεριφοράς. Παρόλα αυτά, τα φάρμακα δεν αλλάζουν τη διαδικασία της ασθένειας, είναι αποτελεσματικά σε ορισμένους ασθενείς αλλά όχι σε όλους και βοηθούν για περιορισμένο χρονικό διάστημα. Οι μελέτες που συγκρίνουν τους τρεις αναστολείς δεν έχουν δείξει υπεροχή κανενός από τους τρεις έναντι των άλλων. Παράδοξο αποτελεί ότι το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με νόσο Alzheimer δεν φαίνεται να επωφελούνται από τη χολινεργική θεραπεία, ενώ μέχρι σήμερα δεν έχουν καθοριστεί ποια κλινικά χαρακτηριστικά θα μπορούσαν να προβλέψουν αν ένας ασθενής πρόκειται να επωφεληθεί από τη θεραπεία με έναν συγκεκριμένο αναστολέα έναντι κάποιου άλλου. Είναι κλινικά ορθό να δοκιμαστούν και οι τρεις ουσίες προτού να χαρακτηριστεί ο ασθενής ως μη ανταποκρινόμενος.

ii) Μεμαντίνη

Η μεμαντίνη (memantine) είναι ένας εξαρτώμενος από την τάση, μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής υποδοχέος-NMDA μέτριας συγγένειας. Ρυθμίζει τη δράση των παθολογικώς αυξημένων τονικών επιπέδων γλουταμινικού που μπορούν να οδηγήσουν σε νευρωνική δυσλειτουργία. Έχει δράση κυρίως στο γλουταμινεργικό σύστημα του εγκεφάλου. Το παραπάνω, εμπλέκεται σε μια πληθώρα λειτουργιών, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται η μνήμη και η μάθηση. Όπως και με τους αναστολείς χολινεστεράσης η αναμενόμενη βελτίωση στις νοητικές λειτουργίες των ασθενών είναι μικρή. Η συγκεκριμένη ουσία είναι αποτελεσματική σε μέτρια ή σοβαρή άνοια της νόσου Alzheimer.

Όσο πιο προχωρημένο το στάδιο στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής τόσο μικρότερη είναι η βελτίωση στις νοητικές λειτουργίες και στη λειτουργικότητα του. Ανάλογα την κάθε περίπτωση, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να βελτιωθούν σημαντικά από τη συγκεκριμένη αγωγή, ενώ κάποιοι άλλοι ελάχιστα. Δεν υπάρχει τρόπος να προβλεφθεί η ανταπόκριση. Τα στοιχεία αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία της εξατομίκευσης της θεραπείας και της αξιολόγησης του οφέλους, ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Η εγκεκριμένη τους ένδειξη είναι για τη θεραπεία της ήπιας έως μέσης βαρύτητας της νόσου του Alzheimer

Σύμφωνα με το σκορ που επιτυγχάνεται στο MMSE (Παπαγεωργίου, μη δημοσιευμένο), που αναφέρθηκε προηγουμένως υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες χορήγησης της ειδικής φαρμακευτικής αγωγής για τη νόσο του Alzheimer. Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων είναι ανάλογη του σταδίου της νόσου.

A) Νόσος Alzheimer ήπιου σταδίου ($MMSE > 20$): χορήγηση ενός AAXE (δονεπεζίλη, ριβαστιγμίνη, γαλανταμίνη).

B) Νόσος Alzheimer μέσου σταδίου ($10 < MMSE < 20$): χορήγηση ενός AAXE ή της μεμαντίνης.

Γ) Νόσος Alzheimer προχωρημένου σταδίου ($MMSE < 10$): χορήγηση της μεμαντίνης. Στο πολύ προχωρημένο στάδιο της νόσου ($MMSE < 2$) και όταν ο ασθενής φαίνεται να μην έχει πλέον συνειδητή επικοινωνία με το περιβάλλον μπορεί να κανείς να δοκιμάσει τη διακοπή χορήγησης της ειδικής φαρμακευτικής αγωγής.

2.5 Παρενέργειες Φαρμάκων

Οι παρενέργειες αυτών των φαρμάκων είναι δόσοεξαρτώμενες και είναι συνήθως χολινεργικού τύπου δηλαδή, κοιλιακά άλγη, ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια, βραδυκαρδία, συγκοπτικά επεισόδια, τρόμος, απώλεια βάρους, παθολογικά όνειρα, ζάλη, κεφαλαλγία, αϋπνία, κράμπες, περιφερικό οίδημα, και κόπωση (Παπαγεωργίου, μη δημοσιευμένο). Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μετά από 1-2 εβδομάδες θεραπείας καθώς ο οργανισμός προσαρμόζεται στη φαρμακευτική αγωγή. Σε ασθενείς με καρδιολογικό ιστορικό ή βραδυκαρδία, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος με ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν τη χορήγησή τους. Όσον αφορά τη συγχορήγηση περισσότερων του ενός ΑΑΧΕ ταυτόχρονα, αυτή δε συνίσταται καθότι η πιθανότητα επαγωγής χολινεργικών παρενεργειών είναι σημαντικά μεγαλύτερη. Οι ενδείξεις για τη μετάβαση από έναν ΑΑΧΕ σε κάποιον άλλο περιλαμβάνουν την εμφάνιση μη αντιμετωπίσιμων παρενεργειών, ή την αποτυχία επιβράδυνσης της προόδου της νοητικής έκπτωσης, μετά από δοκιμή θεραπείας, τουλάχιστον τριών μηνών, επομένως θα πρέπει να αποφεύγεται, ή στην αναγκαία περίπτωση να γίνεται συντεταγμένα με σαφή καθοδήγηση από τον γιατρό. Επιπλέον, για τις συγκεκριμένες ουσίες υπάρχουν μελέτες που δείχνουν βελτίωση των νοητικών λειτουργιών και σε μη-Alzheimer μορφές άνοιας, χωρίς όμως να συνιστούν αποτελεσματική προσέγγιση κατά αυτών των μορφών. Ενδέχεται να βελτιώσουν σε κάποιο βαθμό και ορισμένα συμπεριφορικά-ψυχιατρικά συμπτώματα, όπως η απάθεια και οι οπτικές ψευδαισθήσεις. Εξαίρεση σε αυτές τις μη-Alzheimer μορφές άνοιας αποτελεί η μετωποκροταφική άνοια, για την οποία υπάρχουν ενδείξεις επιδείνωσης της συμπεριφοράς με τη λήψη αναστολέων χολινεστεράσης.

2.6 Συστήματα υγείας και κόστος της νόσου

Η έκθεση της Παγκόσμιας Εταιρείας Νόσου Alzheimer για το 2022, έφερε στο επίκεντρο, ίσως, το σημαντικότερο ζήτημα που αφορά τη νόσο, αυτό της μη επαρκούς φροντίδας και υποστήριξης μετά τη διάγνωση της (Prince et al, 2022). Επιπλέον, το προηγηθέν χρονικό διάστημα της δημοσιοποίησης της έκθεσης, και άλλες Εταιρείες Alzheimer χωρών παγκοσμίως δημοσίευσαν εκθέσεις στις οποίες απεικονίζονται οι πολλές ανισότητες και τα εμπόδια στην πρόσβαση και την παροχή φροντίδας μετά τη διάγνωση. Στην ίδια έκθεση σύμφωνα με την ADI, εκτιμάται ότι το 85% των ατόμων με άνοια μπορεί να μην έχουν καμία πρόσβαση σε επαρκή φροντίδα. Αυτό ισχύει παγκοσμίως, με τον αριθμό των ανοϊκών ατόμων να ξεπερνά τους 55 εκατομμύρια, και

το οποίο με απλά λόγια σημαίνει ότι περισσότεροι από 45 εκατομμύρια πάσχοντες δεν λαμβάνουν σωστή υποστήριξη. Εκτός από το συγκλονιστικά υψηλό ποσοστό των ατόμων που ζουν με άνοια και για οποίους δεν έχει προβλεφθεί κανένα ολοκληρωμένο πλάνο περίθαλψης μετά τη διάγνωση (45% των ανοϊκών στις χώρες με χαμηλότερο εισόδημα, 37% στις χώρες με υψηλότερο εισόδημα), ορισμένα από τα βασικά σημεία της έρευνας αναδεικνύουν τον τεράστιο αριθμό μη απασχολούμενων φροντιστών. Το εύλογο ερώτημα που γεννάται είναι ενώ υπάρχουν τόσοι ανοϊκοί ασθενείς χωρίς υποστήριξη γιατί το ποσοστό των φροντιστών που δεν απασχολείται είναι τόσο μεγάλο; Η έρευνα επικεντρώνεται στην ιδιαίτερα ανησυχητική διαπίστωση ότι η προσφερόμενη αμοιβή είναι τόσο χαμηλή, σχεδόν ανύπαρκτη. Το 92% των φροντιστών δήλωσαν ότι αγχώνονται, σε διαφορετικό βαθμό ο καθένας, από τον ρόλο τους ως φροντιστές, με τις χαμηλές απολαβές να αποτελούν τον πρωταρχικό λόγο. Μόνο το 8% δήλωσε ότι σπάνια ή ποτέ δεν είναι στρεσαρισμένοι. Επιπλέον, δήλωσαν ότι η αμοιβή τους είναι τόσο μικρή ή μηδενική για ένα τόσο σημαντικό έργο, που αναγκάζονται να αλλάζουν εργασιακή εξειδίκευση. Τα άτομα με Alzheimer, συγκριτικά με άλλους λήπτες μακροχρόνιας φροντίδας, έχουν εξειδικευμένες ανάγκες, κάτι που απαιτεί περισσότερο χρόνο, μεγαλύτερη επίβλεψη, αλλά και μεγαλύτερους οικονομικούς πόρους. Οι ασθενείς έχουν ανάγκη από τακτική ιατρική περίθαλψη, φάρμακα ή άλλες καινοτόμες παρεμβάσεις (TPS), αλλά και υποστήριξη των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής, όπως ντύσιμο, φαγητό, προσωπική υγιεινή. Γίνεται κατανοητό πως η φροντίδα της νόσου Alzheimer, είναι εξαιρετικά δαπανηρή. Παγκοσμίως, το ισχύον σύστημα πληρωμής των παρεχόμενων υπηρεσιών και υποστήριξης είναι άνισο για τους ανοϊκούς ασθενείς αλλά και τις οικογένειες τους, καθώς σχεδόν τα μισά ή και περισσότερα χρήματα που απαιτούνται για την περίθαλψή τους, τα καταβάλλουν οι ίδιοι (out of pocket money). Χαρακτηριστικά, στην Ελλάδα, η νόσος δε θεωρείται αναπηρία, με συνέπεια να μην αποζημιώνεται μέσω των ασφαλιστικών ταμείων ούτε και να δίνεται επίδομα για τους ασθενείς με Alzheimer, παρά το τεράστιο οικονομικό κόστος για τις οικογένειές τους.

Παράλληλα προκύπτει και ένα ακόμα μείζον ζήτημα. Εάν οι επαγγελματίες φροντίδας, καθώς και οι εκατομμύρια μη αμειβόμενοι φροντιστές σε όλο τον κόσμο, αισθάνονται αγχωμένοι τις περισσότερες φορές, εξαντλούνται και οι ίδιοι, με αποτέλεσμα να προκύπτει και η επιπλέον ανάγκη για τη δική τους υποστήριξη τόσο τη ψυχική όσο και τη σωματική. Αυτό, οδηγεί πρωταρχικά, σε χειρότερα επίπεδα φροντίδας και υποστήριξης για το άτομο που ζει με άνοια, δευτερευόντως διαιωνίζει το οικονομικό χάσμα, καθώς υγιή άτομα δεν μπορούν να είναι εργασιακά ενεργά και παραγωγικά οπότε

εκτός των ασθενών η κρατική οικονομία στερείται ενεργού εργατικού δυναμικού. Η πλειονότητα των ανοϊκών ασθενών κατοικεί σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα και όπως προαναφέρθηκε σε αυτά τα περιβάλλοντα διατίθεται ακόμα λιγότερη υποστήριξη για την άνοια, συχνά επειδή η νόσος δεν είναι κοινώς κατανοητή στην κουλτούρα και η κοινωνική και κρατική ευαισθητοποίηση είναι εξαιρετικά χαμηλή (Treloar et al, 2010 & Prince et al, 2022).

Όσον αφορά το Σύστημα Υγείας, με τον τρόπο που είναι δομημένο, δημιουργεί διακρίσεις (λόγω ηλικίας) στην παροχή των κοινωνικών υπηρεσιών, οδηγώντας τα ηλικιωμένα άτομα σε μειονεκτική θέση συγκριτικά με νεότερους ασθενείς. Αναλυτικότερα, το Εθνικό Σύστημα Υγείας κάθε χώρας καταβάλλει μεγαλύτερα χρηματικά ποσά για τη φροντίδα των νεότερων ασθενών με αναπηρίες, με σκοπό την υποστήριξη τους και την καλύτερη διαβίωση τους, αφήνοντας σε δεύτερη μοίρα τους ηλικιωμένους. Επομένως, πέρα όλων των δυσκολιών, καλούνται να αντιμετωπίσουν και το φαινόμενο του «Ηλικιακού Ρατσισμού». Το ανεπαρκές σύστημα κοινωνικής μέριμνας καταπατά τα δικαιώματα των ηλικιωμένων ασθενών. Η Παγκόσμια Εταιρεία Νόσου Alzheimer, καλεί όλες τις Κυβερνήσεις να θέσουν την άνοια ως προτεραιότητα, αφού όπως προαναφέρθηκε αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, εφαρμόζοντας Εθνικά Στρατηγικά σχέδια. Στόχος είναι η δημιουργία κατάλληλα οργανωμένων δομών χρηματοδοτούμενων από κρατικούς πόρους που θα παρέχουν υψηλής ποιότητας μακροχρόνια φροντίδα στους ασθενείς, αποσυμφορώντας παράλληλα και τους φροντιστές, που συνήθως είναι μέλη της στενής οικογένειας. Η εταιρεία τονίζει επίσης πως πρέπει να αναγνωριστεί επίσημα ο ρόλος των περιθαλπόντων και να διασφαλιστεί η εφαρμογή ορθών πολιτικών μέτρων με σκοπό την υποστήριξή τους (Prince et al, 2022).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Διακρανιακή Παλμική Διέγερση - Transcranial Pulse Stimulation (TPS)

Το τρίτο κεφάλαιο είναι αφιερωμένο στην καινοτομία της Διακρανιακής Παλμικής Διέγερσης (TPS). Αρχικά, γίνεται αναφορά στην τεχνολογία των ακουστικών κυμάτων σε διάφορες ειδικότητες της ιατρικής, στη συνέχεια αναλύεται τι είναι το TPS, ο μηχανισμός δράσης της συγκεκριμένης παρέμβασης και ο συνδυασμός της με τις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις (φάρμακα, χειρουργικές επεμβάσεις). Επιπλέον, εξετάζονται τα μακροπρόθεσμα και βραχυπρόθεσμα οφέλη της παρέμβασης και σχολιάζονται τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα από την εν εξέλιξη έρευνα.

3.1 Ακουστικά κύματα στην ιατρική

Από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 τα ακουστικά κύματα άρχισαν να χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά στην ιατρική. Το πρώτο πεδίο εφαρμογής ήταν στην τεχνική της λιθοτριψίας με σκοπό την αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων, και την αποφυγή της χειρουργικής επέμβασης (Mariotto et al, 2005). Αργότερα, τα ακουστικά κύματα χρησιμοποιούνταν με μεγάλη επιτυχία στη θεραπεία πολλών παθήσεων όπως οι μυοσκελετικές διαταραχές, καθώς έχει επιστημονικά αποδειχθεί και τεκμηριωθεί ότι η συχνότητα εκπομπής αυτών των κυμάτων δρα σε βιολογικό επίπεδο βοηθώντας στη διαδικασία της αγγειογένεσης. Μετέπειτα, ανακαλύφθηκε η χρησιμότητά τους και στην αισθητική ιατρική, με τα ακουστικά κύματα να χρησιμοποιούνται επιτυχώς στην αντιμετώπιση της ινώδους κυτταρίτιδας. Τα κύματα αυτά, δεν πρέπει να συγχέονται με τους υπερήχους, καθώς έχουν πιο εστιασμένη δράση και κατά μέσο όρο χίλιες φορές πιο υψηλούς παλμούς πίεσης με αποτέλεσμα να διαπερνούν το δερματικό και υποδόριο ιστό μεταφέροντας ενέργεια και διαφοροποιώντας τη μεταβολική λειτουργία της περιοχής. Σήμερα, αποτελούν την καλύτερα τεκμηριωμένη θεραπεία στο χώρο της φυσικοθεραπείας και συναντώνται σε πολλά πρωτόκολλα θεραπείας για διάφορες παθήσεις όπως, ασβεστοποιός τενοντίτιδα, «παγωμένος ώμος», άκανθα πτέρνας, επικονδυλίτιδα (tennis & golf elbow). Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 ανακαλύφθηκε η αποτελεσματικότητα των ακουστικών κυμάτων στη θεραπεία περιφερικών νευρολογικών παθήσεων, όπως οι μετατραυματικοί σπασμοί, η σπαστική παράλυση και η πολυνευροπάθεια. Εξαιτίας της πολυπλοκότητας και της επικινδυνότητας που αφορά τις επεμβατικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση παθήσεων του εγκεφάλου, αυτές είναι περιορισμένες καθώς υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες μετεγχειρητικής βλάβης. Επομένως, δημιουργείται η ανάγκη για την εύρεση αποτελεσματικής αντιμετώπισης. Η παλμική διέγερση για τον εγκέφαλο είναι μια πολλά υποσχόμενη νέα θεραπευτική ιδέα. Διακρανιακές τεχνικές, όπως τα εστιασμένα ακουστικά κύματα υψηλής έντασης, χρησιμοποιούνται ήδη στη μη επεμβατική εστιακή χειρουργική και υπάρχουν κλινικές μελέτες χρήσης τους για τη διάνοιξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, για στοχευμένες τοπικές εφαρμογές φαρμάκων ή τοπική γονιδιακή θεραπεία.

3.2 Αιματοεγκεφαλικός Φραγμός (Blood – Brain Barrier) (BBB).

Οι παθήσεις του εγκεφάλου αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα στην ραγδαία γηράσκουσα κοινωνία. Σήμερα, δεν υπάρχουν πολλά αποτελεσματικά φάρμακα

για την καταπολέμηση των παθήσεων αυτών, γεγονός που οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, στη φυσιολογία και τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν τα νέα αυτά φάρμακα στο να φθάσουν στον εγκέφαλο (αιματοεγκεφαλικός φραγμός). Σε αυτό το σημείο πρέπει να εξηγήσουμε τι είναι και πως λειτουργεί ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (Blood – Brain Barrier, BBB). Πρόκειται για ένα φυσικό κυτταρικό φραγμό, ένα «εμπόδιο» που παρεμβάλλεται μεταξύ των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου (τριχοειδή) και του κεντρικού νευρικού συστήματος (εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού). Το εσωτερικό των τριχοειδών αποτελείται από ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία είναι, με συγκεκριμένο τρόπο, συνδεδεμένα μεταξύ τους. Σε όλο το σώμα, ενδοθηλιακά κύτταρα επικάθονται στην εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων αγγείων και των λεμφικών αγγείων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ελέγχουν την ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του κυκλοφορούντος αίματος και του περιβάλλοντος ιστού. Ο εγκέφαλος, ωστόσο, χρειάζεται μεγαλύτερη προστασία, επειδή πολλές ουσίες που είναι αβλαβείς για άλλα όργανα μπορεί να είναι τοξικές για το ΚΝΣ. Για παράδειγμα, μερικές πρωτεΐνες στο πλάσμα, όπως η ανοσοσφαιρίνη, μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονή στο νευρικό σύστημα. Προκειμένου να αποφευχθεί η εισχώρηση αυτών των ουσιών στον εγκέφαλο, υπάρχουν εξειδικευμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, που εμποδίζουν την κίνηση των ουσιών από το κυκλοφορούν αίμα στο εξωκυτταρικό υγρό του ΚΝΣ. Η βασική διαφορά μεταξύ αυτών των κυττάρων και των φυσιολογικών ενδοθηλιακών κυττάρων είναι ο τρόπος με τον οποίο συγκολλώνται μεταξύ τους. Λόγω του τρόπου συγκόλλησης τους εμποδίζεται η μετακίνηση ουσιών προς τον εγκέφαλο. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα περιβάλλονται από μια βασική μεμβράνη και αριθμό περικυττάρων. Τα περικύτταρα είναι ομάδα κυττάρων που περιβάλλουν τα ενδοθηλιακά και βοηθούν στη διατήρηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ενώ το κρανίο, οι μήνιγγες και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό προστατεύουν από φυσικές βλάβες, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός παρέχει άμυνα έναντι των παθογόνων και των τοξινών που προκαλούν ασθένειες και μπορεί να υπάρχουν στο αίμα μας. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός αποτελεί αναμφισβήτητα «ασπίδα» για τον εγκέφαλο παράλληλα, όμως, εμποδίζει την πλειονότητα των φαρμάκων να εισέλθουν και να δράσουν. Μόνο λιπόφιλες φαρμακευτικές ουσίες μικρού μοριακού μεγέθους μπορούν να διαπεράσουν τον φραγμό με απλή διάχυση (Meng et al, 2021). Το γεγονός αυτό, όπως γίνεται αντιληπτό, δυσχεραίνει τη θεραπεία νοσημάτων του εγκεφάλου. Τα τελευταία χρόνια, έχει σημειωθεί τεράστια πρόοδος ώστε να καταστεί δυνατή η μεταφορά φαρμάκων, αντισωμάτων, ιικών φορέων και ανοσοκυττάρων από το αίμα σε ένα συγκεκριμένο σημείο του εγκεφάλου μέσω της τεχνικής αυτής.

3.3 Τι είναι η Διακρανιακή Παλμική Διέγερση - Transcranial Pulse Stimulation (TPS);

Τα τελευταία χρόνια, ως νέα θεραπευτική προσέγγιση έχει δοκιμαστεί η υποστήριξη των διαδικασιών αποκατάστασης του εγκεφάλου μέσω της εγκεφαλικής διέγερσης. Ωστόσο, οι διαθέσιμες τεχνικές είναι περιορισμένες όσον αφορά τη στόχευση και την πρόσβαση σε βαθιές περιοχές του εγκεφάλου. Η βελτίωση των θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι, πλέον, δυνατή μέσω μιας νέας εξέλιξης: της διακρανιακής παλμικής διέγερσης για τον εγκέφαλο. Το 2018, η Διακρανιακή Παλμική Διέγερση (TPS) με το καινοτόμο σύστημα NEUROLITH ήταν η πρώτη, και μέχρι στιγμής η μοναδική, θεραπευτική διαδικασία, του είδους της, που έλαβε άδεια από την Ευρωπαϊκή Ένωση (CE) για τη θεραπεία του κεντρικού νευρικού συστήματος ασθενών με νόσο Alzheimer, και από τον FDA (Food and Drug Association) για διαγνωστικούς σκοπούς (FDA, 2019). Πρόκειται για την πιο πρόσφατη εξέλιξη στον τομέα των διακρανιακών θεραπειών με το σύστημα των εστιασμένων ακουστικών κυμάτων (Beisteiner et al, 2020). Ουσιαστικά, αποτελεί μία μη επεμβατική θεραπεία, των εγκεφαλικών παθήσεων, όπως η νόσος Alzheimer, η οποία δεν δημιουργεί μορφολογικές αλλαγές στον εγκέφαλο. Η βασική αρχή στηρίζεται στην εστιασμένη διαμόρφωση της νευρωνικής δραστηριότητας σε λειτουργικά μέρη, «σημεία κλειδιά», των νευρωνικών δικτύων. Το σύστημα αυτό παράγει μεμονωμένους, εξαιρετικά σύντομους, παλμούς χαμηλής ενέργειας οι οποίοι μπορούν να διοχετευθούν σε συγκεκριμένες παθολογικές περιοχές του εγκεφάλου (Spagnolo et al, 2018 & Beisteiner et al, 2019). Αυτό, επιτυγχάνεται από το μηχάνημα Neurolith, το οποίο είναι εξοπλισμένο με νευροπλοήγηση για εξατομικευμένη στόχευση του εγκεφάλου του εκάστοτε ασθενούς. Η νέα τεχνική έχει δύο σημαντικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τις ήδη υπάρχουσες μεθόδους ηλεκτρομαγνητικής διέγερσης του εγκεφάλου, για τις οποίες υπάρχουν αρκετές κλινικές δοκιμές: 1) πρωτοφανής ακρίβεια για τη στόχευση περιοχών του εγκεφάλου (ανεξάρτητα από τις παθολογικές μεταβολές που μπορεί να συμβούν προοδευτικά) και 2) πρόσβαση σε βαθύτερες περιοχές του εγκεφάλου, η οποία δεν ήταν δυνατή στο παρελθόν. Με τα διακρανιακά κύματα, η μη επεμβατική, εν τω βάθει, εγκεφαλική διέγερση αποτελεί, πλέον, μια νέα θεραπευτική επιλογή (Lohse et al, 2014).

Επιπλέον, μία ακόμα βασική διαφορά με τις προηγούμενες τεχνολογίες είναι, ότι η διάρκεια των παλμών δεν είναι στο εύρος των χιλιοστών του δευτερολέπτου αλλά των μικροδευτερολέπτων (περίπου 3 μ s διάρκεια) και οι μεμονωμένοι παλμοί

επαναλαμβάνονται με συχνότητα μεταξύ 4 και 8 Hz. Έτσι, κάθε περιοχή-στόχος υποβάλλεται στα κύματα για αρκετά λεπτά. Μια χειρολαβή (transmitter) χρησιμοποιείται για τη διέγερση του εγκεφάλου, με πλάτος περίπου 4-5 mm και μήκος 2-4 cm. Λόγω της εργονομίας της χειρολαβής, είναι δυνατή η στόχευση και η διέγερση και μεγαλύτερων περιοχών του εγκεφάλου, με εκ νέου χαρτογράφηση και μετακίνηση της χειρολαβής πάνω από το τριχωτό της κεφαλής. Λαμβάνοντας υπόψη τα αρχικά ποσοστά επιτυχίας που επιτεύχθηκαν στη νόσο του Alzheimer, και άλλες νευρολογικές παθήσεις, όπως η νόσος του Parkinson, το εγκεφαλικό επεισόδιο και οι κακώσεις του νωτιαίου μυελού, θα αποτελέσουν βασικούς τομείς των συνεχιζόμενων δραστηριοτήτων κλινικής έρευνας και ανάπτυξης (Minjoli et al, 2017).

3.4 Τρόπος δράσης

Ο βασικός τρόπος δράσης του TPS, είναι η μηχανική μεταγωγή ενέργειας, μέσω της οποίας προκαλείται μια σειρά διαδικασιών που βοηθούν στην αναγεννητική και στην αναπλαστική των νευρικών κυττάρων. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν άμεσες, μηχανικά επαγόμενες, επιδράσεις στην κυτταρική μεμβράνη. Πρόκειται για ένα βιολογικό μονοπάτι μέσω του οποίου τα κύτταρα μετατρέπουν το μηχανικό ερέθισμα σε βιοχημικές αποκρίσεις, επηρεάζοντας έτσι ορισμένες θεμελιώδεις κυτταρικές λειτουργίες όπως η μετανάστευση, ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η απόπτωση. Το TPS μπορεί να διεγείρει βαθιές εγκεφαλικές περιοχές, φτάνοντας έως και 8 cm μέσα στον εγκέφαλο. Ο υπερβραχύς παλμός υπερήχων θα μπορούσε να ενισχύσει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση σε νευρικά βλαστικά κύτταρα, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση των εγκεφαλικών λειτουργιών σε ασθένειες που βλάπτουν το κεντρικό νευρικό σύστημα (Zhang et al, 2017). Επιπλέον, το TPS μπορεί να επηρεάσει τους νευρώνες και να προκαλέσει νευροπλαστικές επιδράσεις μέσω διαφόρων μονοπατιών, με αποτέλεσμα την αύξηση της κυτταρικής διαπερατότητας, τη διέγερση των καναλιών ιόντων με μηχανική ευαισθησία, την απελευθέρωση νιτρικού οξειδίου (που μπορεί να οδηγήσει σε αγγειοδιαστολή), την αύξηση της μεταβολικής δραστηριότητας και την αγγειογένεση. Τα δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί, σχετικά με τους μηχανισμούς νευροδιαμόρφωσης, περιλαμβάνουν, ακριβώς, μηχανική και θερμική επίδραση στους διαύλους ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης και επιδράσεις στους μηχανοευαίσθητους υποδοχείς (Hatanaka et al, 2016). Είναι πιθανό αυτές οι μηχανικές επιδράσεις στην κυτταρική μεμβράνη που επηρεάζουν

τους μηχανοευαίσθητους διαύλους ιόντων, να δημιουργούν διάφορους επιπλέον μεμβρανικούς πόρους (Ingber et al, 2006). Κατά συνέπεια, μεταβάλλονται οι συγκεντρώσεις των πόρων και των χημικών παραγόντων, στην επιφάνεια της μεμβράνης, μετατρέποντάς την σε πιο απορροφητική (D'Agostino et al, 2015).

Μια πρόσφατη μελέτη διερεύνησε την περίπτωση νευροφλεγμονής σε καλλιέργεια ειδικών κυττάρων μικρογλοίας. Τα μικρογλοία, είναι τα κύτταρα του εγκεφάλου τα οποία εμπλέκονται σε διάφορες διεργασίες, από την ανάπτυξη του έως την προστασία από ασθένειες όπως είναι η μηνιγγίτιδα και η νόσος Αλτσχάιμερ (Taliaz et al, 2010). Τα μικρογλοία ανήκουν σε μια ομάδα μη νευρωνικών κυττάρων που ονομάζονται γλοία, τα οποία, αρχικά, θεωρήθηκε ότι έχουν υποστηρικτικό ρόλο για τους νευρώνες του εγκεφάλου. Πρόσφατα, όμως, η έρευνα τα συσχετίζει με νευροφλεγμονές. Τα ακουστικά κύματα υψηλής έντασης, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση της συγκεκριμένης πάθησης, έδρασαν ευεργετικά, αφού αύξησαν την παραγωγή διαφόρων νευροτροφικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του νευροπροστατευτικού BDNF (brain derived neurotrophic factor) και μείωσαν τη νευροφλεγμονή καταστέλλοντας την επιβλαβή υπερδραστηριοποίηση της μικρογλοίας. Η έρευνα απέδειξε ότι τα επίπεδα ορολευκωματίνης του BDNF στον ορό ήταν μειωμένα σε ασθενείς με διάγνωση μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, γεγονός που έδειξε ότι ο BDNF έπαιζε κρίσιμο ρόλο στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης (Monteleone et al, 2008). Ως εκ τούτου, μπορεί να ειπωθεί ότι η μειωμένη παραγωγή του BDNF και η νευροπλαστικότητα μπορούν να οδηγήσουν σε κατάθλιψη (Wang et al, 2017).

Λόγω της αύξησης της αιματικής κυκλοφορίας κι άλλοι διάφοροι αυξητικοί παράγοντες που παράγονται από τα ενδοθηλιακά επηρεάζονται. Κύριος παράγοντας που διεγείρεται είναι αυτός του VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), ο οποίος όχι μόνο βελτιώνει την εγκεφαλική αιματική ροή, αλλά προάγει επίσης τον σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων (αγγειογένεση) και την αναγέννηση των νευρών (Yahata et al, 2016). Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF ή VEGF-A), γνωστός επίσης και ως παράγοντας αγγειακής διαπερατότητας (VPF, Vascular Permeability Factor), είναι ένας ισχυρός μεσολαβητής της αγγειογένεσης και της αγγειακής διαπερατότητας. Έχει, επίσης, μιτογόνο δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα και προάγει και τη διαπερατότητα του αγγειακού δικτύου. Ο VEGF παράγεται από πολλούς τύπους κυττάρων και ιστών συμπεριλαμβανομένων των σκελετικών μυών, του μυοκαρδίου, των ηπατοκυττάρων, αλλά και των ενδοθηλιακών κυττάρων που αναφέρθηκαν προηγουμένως και σχετίζονται με τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Ribatti et al, 2007 & Stegmann et al, 2011).

3.5 Τα οφέλη της θεραπευτικής μεθόδου TPS

Τα οφέλη της θεραπευτικής μεθόδου TPS είναι βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα αφορούν την ενεργοποίηση της νευρωνικής δραστηριότητας, ενώ τα μακροπρόθεσμα αφορούν τη νευροπλαστική αναδιοργάνωση, η οποία μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του εγκεφάλου. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι μέσω του TPS επιτυγχάνονται μακροχρόνιες επιδράσεις στη λειτουργική και δομική συνδεσιμότητα παθολογικών περιοχών του εγκεφάλου, μετά από διέγερση συγκεκριμένων περιοχών στόχων του σωματοαισθητικού φλοιού (Legon et al, 2014). Σε παρόμοια κατεύθυνση, ανέφεραν ότι μετά τη διέγερση όχι μόνο οι στοχευμένες περιοχές αλλά και οι πλησιέστερα συνδεδεμένες γειτονικές τους, παρουσιάζουν διαφοροποιημένα πρότυπα δραστηριότητας. Η νέα τεχνική διέγερσης του εγκεφάλου TPS μπορεί να οδηγήσει σε βελτιώσεις στη μνήμη, τη γλώσσα, και τη διάθεση όταν στοχεύονται τα αντίστοιχα λειτουργικά μέρη του εγκεφάλου. Οι βελτιώσεις αυτές χαρακτηρίζονται από αυξημένη ενεργοποίηση και λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών στόχων (Sanguinetti et al, 2020). Η αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα εντός ενός νευρωνικού δικτύου που προκαλείται από τη διέγερση του εγκεφάλου, σχετίζεται με τη βελτίωση στις συμπεριφορικές λειτουργίες ή στα κλινικά συμπτώματα που υποστηρίζονται από αυτό το δίκτυο (Whitfield-Gabrieli et al, 2012 & Tyler et al, 2018).

Μια πρόσθετη επίδραση της διακρανιακής διέγερσης είναι η εκ νέου απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου, η οποία οδηγεί σε άμεση αγγειοδιαστολή και βελτιωμένη κυκλοφορία του αίματος. Το TPS μπορεί να διεγείρει εν τω βάθει εγκεφαλικές περιοχές, φτάνοντας έως και 8 cm μέσα στον εγκέφαλο, επηρεάζοντας περιοχές όπως ο θάλαμος που βρίσκεται σε απόσταση μεταξύ 5 και 6,5 cm από το τριχωτό της κεφαλής, που επηρεάζεται βαριά από τη νόσο (Cain et al, 2021). Λόγω της μικρής διάρκειας της διέγερσης, αποφεύγεται η θέρμανση του δέρματος, με τους παλμούς που εφαρμόζονται στην περιοχή θεραπείας να αναπτύσσουν έτσι τη μέγιστη κλινική αποτελεσματικότητά τους. Με τη χρήση μαγνητικού συντονισμού απεικόνισης (MRI) για τη νευροπλοήγηση, η εφαρμογή μπορεί να προσαρμόζεται ειδικά στην ατομική ανατομία του εγκεφάλου και να παρακολουθείται σε πραγματικό χρόνο. Η θεραπεία TPS είναι μη επεμβατική, ο ασθενής δεν ακινητοποιείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να κινείται ελεύθερα.

Καθώς η έρευνα γύρω από το TPS επιβεβαιώνει ότι προκαλεί λειτουργική νευροπλαστικότητα αυξάνοντας τη λειτουργική σύζευξη μεταξύ του σημείου διέγερσης

και των συνδεδεμένων περιοχών του εγκεφάλου, στόχος είναι να αυξηθούν σε ακόμα μεγαλύτερο βαθμό οι θετικές επιδράσεις. Η επαναλαμβανόμενη στόχευση με TPS του πρωτογενή σωματοαισθητικού φλοιού συνέχισε να αυξάνει τη λειτουργική σύζευξη και να βελτιώνει τη δομική ακεραιότητα της λευκής ουσίας στο αισθητικοκινητικό δίκτυο έως και μία εβδομάδα μετά τη διέγερση. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η ενέργεια που διοχετεύεται στον εγκέφαλο συνεχίζει να δρα στις στοχευμένες περιοχές για αρκετό διάστημα μετά τη θεραπεία, με τις νευροπλαστικές αλλαγές, ουσιαστικά, να υπερβαίνουν τις χωρικές και χρονικές ρυθμίσεις διέγερσης. Μακροπρόσθεσμα, αναμένεται ότι οι πιθανές λειτουργικές και δομικές μεταβολές θα βελτιώνουν τις αντίστοιχες συμπεριφορικές ικανότητες, όπως την νοητική λειτουργία και την αισθητικοκινητική επιδεξιότητα, σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό. Επιπλέον, σε τρέχουσες μελέτες έχουν περιγραφεί αυξήσεις στα εξωκυτταρικά επίπεδα σεροτονίνης και ντοπαμίνης, μείωση των επιπέδων (GABA, Gamma-Aminobutyric Acid), αύξηση του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor), του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τα γλοιακά κύτταρα (GDNF Glial-Cell Derived Neurotrophic Factor) και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), που αναλύθηκε προηγουμένως. Ο κύριος στόχος που προκύπτει για την έρευνα στο μέλλον είναι η κατανόηση όλων των παραμέτρων που εμπλέκονται στη νόσο, η μέτρηση της αποτελεσματικότητας στα νευρωνικά δίκτυα αλλά και η καλύτερη χαρτογράφηση των παθολογικών περιοχών που επηρεάζονται προοδευτικά από τη νόσο.

Η θεραπεία, επίσης, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά τις επιδόσεις των ασθενών και στο τεστ CERAD, ενώ μειώνει και το δείκτη κατάθλιψης του Beck σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια άνοια (Matt et al, 2025). Η κλίμακα Καταγραφής Κατάθλιψης του Beck (Beck's Depression Inventory [BDI-21]) αναπτύχθηκε και δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά το 1961 από τον Αμερικανό ψυχίατρο Aaron T. Beck, του οποίου οι θεωρίες χρησιμοποιούνται, μέχρι και σήμερα, στη θεραπεία της κλινικής κατάθλιψης (Dunlop et al, 2017). Σκοπός της κλίμακας Beck είναι η διάγνωση και μέτρηση της σοβαρότητας της κατάθλιψης. Το ερωτηματολόγιο BDI περιλαμβάνει 21 ερωτήματα και αποτελείται από μια 4-βάθμια κλίμακα με εύρος από 0 έως 3 με κλιμακώμενη ένταση. Το CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) ήταν μια συλλογική προσπάθεια πολλών ερευνητών για το Alzheimer. Η αρχική ιδέα του CERAD ξεκίνησε το 1986 και είχε σκοπό να αναπτύξει μια σειρά τυποποιημένων μετρήσεων για την αξιολόγηση των ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ, οι οποίοι είχαν εγγραφεί σε ερευνητικά προγράμματα για την άνοια. Το CERAD

επικεντρώθηκε σε τρεις κύριους τομείς αξιολόγησης: 1) τη συνολική κλινική αξιολόγηση της διαδικασίας της άνοιας, 2) τη νευροψυχολογική αξιολόγηση των ειδικών εκφάνσεων της νόσου με τρόπο που να επιτρέπει τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της γνωστικής εξασθένησης. Για το σκοπό αυτό, σχεδιάστηκε μια σειρά σχετικά σύντομων και αξιόπιστων οργάνων, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση ατόμων με ήπια έως μέτρια άνοια, και κατά την είσοδο τους στην έρευνα αλλά και σε ετήσια βάση, ώστε να μπορεί να προσδιοριστεί η φυσική πορεία της νόσου, 3) την τυποποίηση της νευροπαθολογικής αξιολόγησης της νόσου και των συναφών διαταραχών. Τα νευροπαθολογικά κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer περιλαμβάνονται σε αυτή την αξιολόγηση. Πάνω από 150 θεραπείες έχουν ήδη πραγματοποιηθεί με το σύστημα NEUROLITH σε όλη την Ευρώπη. Μέχρι στιγμής δεν έχουν αναφερθεί παρενέργειες. Η απόδειξη της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και των ωφελειών που προκύπτουν από τη θεραπεία, ενθαρρύνουν περαιτέρω κλινικές εφαρμογές της μεθόδου TPS (Reznik et al, 2020).

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ – ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ

4.1 Μεθοδολογία Έρευνας

Η παρούσα μελέτη στηρίχθηκε στη συλλογή πρωτογενών δεδομένων μέσω ερωτηματολογίου, το οποίο απευθύνθηκε σε φροντιστές ασθενών με νόσο Alzheimer που έλαβαν θεραπεία με τη μέθοδο Διακρανιακής Παλμικής Διέγερσης (TPS).

Δείγμα

Το τελικό δείγμα αποτελούνταν από 42 φροντιστές, οι οποίοι κλήθηκαν να απαντήσουν σε ερωτήσεις που αφορούσαν:

- Δημογραφικά στοιχεία ασθενών και φροντιστών.
- Κλινικές και λειτουργικές μεταβλητές σχετικές με την πορεία της νόσου.
- Τη στάση τους απέναντι στο κόστος της θεραπείας και τη διάθεση για πληρωμή (Willingness to Pay – WTP).

Η επιλογή των φροντιστών βασίστηκε στο γεγονός ότι αποτελούν τους κύριους λήπτες αποφάσεων, με δεδομένη την φύση της ασθένειας η οποία δεν επιτρέπει στους ίδιους τους ασθενείς να έχουν πνευματική διαύγεια, και έχουν άμεση γνώση της

επίδρασης της νόσου αλλά και της οικονομικής επιβάρυνσης και διαχείρισης του κόστους της θεραπείας αντιμετώπισης.

Ερωτηματολόγιο

Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε περιλάμβανε αρχικά ερωτήσεις σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενή και του φροντιστή του. Στη συνέχεια, αφορούσε εκτενή διερεύνηση της κλινικής εικόνας και της καθημερινής λειτουργικότητας του ασθενή, με ερωτήματα που σχετίζονταν με την παρουσία ψευδαισθήσεων, παραισθήσεων, συναισθηματικών διακυμάνσεων, άρνησης βοήθειας, άγχους, απάθειας, απώλειας ενδιαφέροντος, υπερβολικής αυθορμησίας ή ανυπομονησίας, καθώς και επαναλαμβανόμενων συμπεριφορών. Επιπλέον, περιλάμβανε ερωτήσεις για διαταραχές ύπνου, αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες, προβλήματα προσανατολισμού, μνήμης και γλωσσικής έκφρασης, αλλά και για τη συμμετοχή σε κοινωνικές και ψυχαγωγικές δραστηριότητες. Ακολούθησαν ερωτήσεις αναφορικά με την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με τη μέθοδο TPS, την ύπαρξη βελτίωσης σε συγκεκριμένες κατηγορίες συμπτωμάτων, καθώς και την προθυμία πληρωμής για τη συνέχιση της θεραπείας, με βάση διαφορετικά σενάρια κόστους. Με αυτόν τον τρόπο, το ερωτηματολόγιο κάλυψε τόσο την αξιολόγηση της κατάστασης υγείας και ποιότητας ζωής του ασθενή, όσο και την οικονομική διάσταση της θεραπευτικής παρέμβασης.

Διαδικασία

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με **ανώνυμη και εθελοντική συμπλήρωση** του ερωτηματολογίου. Διασφαλίστηκε η εμπιστευτικότητα και η προστασία των προσωπικών δεδομένων, σύμφωνα με τις αρχές της δεοντολογίας της έρευνας.

Μέθοδοι Αποτίμησης

Η μέθοδος αποτίμησης αφορά τον τρόπο διαμόρφωσης των ερωτήσεων ώστε να εκτιμηθεί η οικονομική αξία μιας παρέμβασης ή θεραπείας. Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς επηρεάζει τόσο την ακρίβεια όσο και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

- Μία από τις βασικές προσεγγίσεις είναι η ερώτηση ανοιχτού τύπου, όπου ζητείται από τον συμμετέχοντα να δηλώσει το ποσό που θα ήταν διατεθειμένος να πληρώσει, χωρίς να του δίνονται προκαθορισμένες τιμές.
- Μια δεύτερη μέθοδος είναι η τεχνική επαναληπτικής υποβολής προσφορών, κατά την οποία ο συμμετέχων ξεκινά από μια αρχική τιμή και μέσω διαδοχικών αυξομειώσεων καταλήγει στο ποσό που θεωρεί κατάλληλο.
- Τρίτη μέθοδος αποτελεί η κάρτα ή κλίμακα πληρωμής, όπου παρουσιάζεται στον συμμετέχοντα μια λίστα με τιμές σε αυξανόμενη σειρά και εκείνος επιλέγει την ανώτερη τιμή που θα ήταν πρόθυμος να καταβάλει.
- Επιπλέον, χρησιμοποιείται η ερώτηση κλειστού τύπου ή διχοτομικής επιλογής, στην οποία ο συμμετέχων απαντά απλά αν δέχεται ή όχι μια συγκεκριμένη τιμή που του προτείνεται.
- Τέλος, υπάρχει η παραλλαγή της ερώτησης κλειστού τύπου που συνοδεύεται από διευκρινιστική ερώτηση, με σκοπό τη συλλογή περισσότερων πληροφοριών και την καλύτερη κατανόηση της προθυμίας πληρωμής.

Η καταλληλότητα κάθε μεθόδου εξαρτάται από το πλαίσιο εφαρμογής, καθώς διαφορετικές τεχνικές μπορούν να οδηγήσουν σε διαφορετικά επίπεδα εκτιμώμενης οικονομικής αξίας.

EQ-5D-3L

Η νόσος Alzheimer επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς επιφέρει προοδευτική γνωστική έκπτωση και λειτουργικούς περιορισμούς, οι οποίοι με τη σειρά τους επηρεάζουν τόσο την καθημερινότητα όσο και τη γενικότερη υγεία τους. Για την αποτίμηση αυτών των παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο EQ-5D-3L, μέσω του οποίου οι ασθενείς κλήθηκαν να αξιολογήσουν την ποιότητα ζωής και τη συνολική κατάσταση της υγείας τους τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή [Devlin & Brooks, 2017].

Το Ερωτηματολόγιο για την Επισκόπηση Υγείας EuroQol (EQ-5D-3L) αναπτύχθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1980 από Ευρωπαίους ερευνητές, με σκοπό να παρέχει μια τυποποιημένη μέθοδο μέτρησης της υγείας και της ποιότητας ζωής. Αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο περιλαμβάνει πέντε βασικές διαστάσεις: α) κινητικότητα, β) αυτοεξυπηρέτηση, γ) συνηθισμένες δραστηριότητες, δ) πόνος/δυσφορία

και ε) άγχος/θλίψη. Κάθε διάσταση αποτιμάται σε τρία επίπεδα: 1) κανένα πρόβλημα, 2) μερικά προβλήματα και 3) σοβαρό πρόβλημα/ανικανότητα. Ο συνδυασμός των απαντήσεων δημιουργεί 243 διαφορετικές καταστάσεις υγείας, οι οποίες κωδικοποιούνται μέσω ενός πενταψήφιου αριθμού. Έτσι, η καλύτερη κατάσταση υγείας περιγράφεται από τον κωδικό 11111 και η χειρότερη από τον κωδικό 33333, οδηγώντας σε έναν συνολικό δείκτη υγείας [Devlin & Brooks, 2017].

Το δεύτερο μέρος του εργαλείου περιλαμβάνει μία οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), όπου ο ασθενής —ή, σε περιπτώσεις γνωστικής δυσκολίας, ο φροντιστής του— καλείται να αποτυπώσει την αντίληψή του για τη γενική κατάσταση της υγείας σε μια κλίμακα από το 1 (η χειρότερη κατάσταση υγείας) έως το 100 (η καλύτερη δυνατή κατάσταση).

Το EQ-5D-3L έχει μεταφραστεί και χρησιμοποιηθεί σε πολλές χώρες, αποτελώντας ένα από τα πιο αξιόπιστα και ευρέως διαδεδομένα εργαλεία αξιολόγησης της ποιότητας ζωής. Μπορεί να εφαρμοστεί τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης επιλέχθηκε η εκδοχή EQ-5D-3L, καθώς θεωρείται ότι παρουσιάζει καλύτερη καταλληλότητα και ευαισθησία για την αποτίμηση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με Alzheimer, σε σύγκριση με την εκδοχή EQ-5D-5L [Golicki et al., 2015; Youkee et al., 2024; Thayabaranathan et al., 2022].

Στατιστική Ανάλυση

Η επεξεργασία των δεδομένων ξεκίνησε με την εφαρμογή περιγραφικών στατιστικών, με στόχο τον υπολογισμό των ποσοστών αναφορικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και το ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων, αλλά και την αποτύπωση του ποσοστού προθυμίας πληρωμής και των λόγων άρνησής της. Ακολούθως, τα δεδομένα που προέκυψαν από το ερωτηματολόγιο EQ-5D-3L αναλύθηκαν με το λογισμικό **STATA (2025)**, προκειμένου να εκτιμηθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών κατά τον χρόνο συλλογής των στοιχείων.

Στη συνέχεια, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες βάσει των δυσκολιών που ανέφεραν, ώστε να εντοπιστούν οι παράγοντες που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής τους. Για τον σκοπό αυτό εφαρμόστηκε γραμμική παλινδρόμηση, με εξαρτημένη

μεταβλητή την ποιότητα ζωής, όπως αυτή υπολογίστηκε από το EQ-5D-3L, και ανεξάρτητες μεταβλητές τις παραμέτρους που θεωρήθηκαν σχετικές.

Για την κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν την προθυμία πληρωμής εφαρμόστηκε λογιστική παλινδρόμηση. Ως εξαρτημένη μεταβλητή χρησιμοποιήθηκε το υποθετικό επιπλέον ποσό που οι συμμετέχοντες θα ήταν διατεθειμένοι να καταβάλουν, ενώ οι ανεξάρτητες μεταβλητές περιλάμβαναν την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο, το μηνιαίο οικογενειακό, καθώς επίσης και την ποιότητα ζωής όπως εκτιμήθηκε από το EQ-5D-3L και το ήδη καταβαλλόμενο ποσό για υπηρεσίες αποκατάστασης.

ΜΕΡΟΣ ΤΡΙΤΟ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Χαρακτηριστικά Δείγματος

Στο παρόν τμήμα παρουσιάζονται συνοπτικά αλλά με σαφήνεια όλες οι κατηγορίες που περιλήφθηκαν στο ερωτηματολόγιο, μαζί με τα βασικά περιγραφικά αποτελέσματα. Η προσέγγιση ακολουθεί τη λογική «από τα δημογραφικά και το προφίλ υγείας των ασθενών, στα νευροψυχιατρικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά, στην ποιότητα ζωής, στη διάθεση πληρωμής και, τέλος, στα χαρακτηριστικά των φροντιστών».

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 42 φροντιστές ασθενών με νόσο Alzheimer, οι οποίοι αποτέλεσαν το δείγμα ανάλυσης. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 75,5 έτη, με ηλικιακό εύρος από 65 έως 83 έτη με το σωματικό βάρος να κυμαίνεται στα 87,8 κιλά κατά μέσο όρο με εύρος 63–120 κιλά. Η κατανομή ως προς το φύλο ήταν σχετικά ισορροπημένη (54,8% έναντι 45,2% σύμφωνα με την κωδικοποίηση του εργαλείου), ενώ όλοι είχαν διάγνωση Alzheimer (100%). Ως προς το επίπεδο εκπαίδευσης των ασθενών, καταγράφηκαν τρεις βαθμίδες: 45,2% στην κατηγορία «2», 38,1% στην «3» και 16,7% στην «4». Η επαγγελματική κατάσταση ήταν ομοιογενής (100% στην κατηγορία «6»), ενώ το οικογενειακό εισόδημα κατανεμήθηκε κυρίως σε μεσαίες–ανώτερες κλίμακες (26,2% κατηγορία. «3», 33,3% «4», 26,2% «5», 14,3% «7»). Περίπου ένας στους τρεις ασθενείς (31,0%) λάμβανε εξειδικευμένη φροντίδα. Η αντιλαμβανόμενη κατάσταση υγείας (EQ-VAS) ανέδειξε θετική εικόνα, με μέση τιμή 86/100 (εύρος 40–100), αντανακλώντας τόσο περιπτώσεις με σημαντική επιβάρυνση όσο και περιπτώσεις με πολύ καλή αυτο-αξιολόγηση.

Το ερωτηματολόγιο κατέγραψε για σειρά νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων την παρουσία/απουσία, τη βαρύτητα (severity) και τη δυσφορία/επιβάρυνση του φροντιστή (dysphoria). Δεν καταγράφηκαν παραληρητικές ιδέες ούτε ψευδαισθήσεις (0% παρουσία), συνεπώς δεν υπήρχαν δεδομένα βαρύτητας/δυσφορίας για τις συγκεκριμένες κατηγορίες, κάτι που υποδηλώνει χαμηλό ψυχωσικό φορτίο στο δείγμα. Σύγχυση ανέφερε το 59,5% των ασθενών. Μεταξύ όσων την παρουσίασαν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα βαρύτητας για 24 περιπτώσεις και η κατανομή ήταν κυρίως ήπια–μέτρια (1: 29,2%, 2: 50,0%, 3: 20,8%), ενώ η δυσφορία των φροντιστών κατανέμεται κλιμακωτά (1: 16,7%, 2: 20,8%, 3: 37,5%, 4: 25,0%). Κατάθλιψη καταγράφηκε στο 64,3%· η βαρύτητα συγκεντρώθηκε στις ήπιες–μέτριες βαθμίδες (1: 29,6%, 2: 44,4%, 3: 25,9%), με τη δυσφορία να κορυφώνεται στις μεσαίες κατηγορίες (3: 40,7%, 4: 25,9%). Το άγχος ήταν ακόμη συχνότερο (66,7%), με βαρύτητα 1: 39,3%, 2: 46,4% και 3: 14,3%, και αντίστοιχη δυσφορία 1: 3,6%, 2: 42,9%, 3: 35,7%, 4: 14,3%, 5: 3,6%. Η απάθεια εμφάνισε πολύ υψηλή συχνότητα (85,7%), με βαρύτητα 1: 30,6%, 2: 50,0%, 3: 19,4% και δυσφορία 1: 5,6%, 2: 33,3%, 3: 22,2%, 4: 25,0%, 5: 13,9%. Παρομοίως, η «αδιαφορία» ήταν συχνή (83,3%), με βαρύτητα 1: 22,9%, 2: 60,0%, 3: 17,1% και δυσφορία 1: 5,7%, 2: 34,3%, 3: 34,3%, 4: 25,7%. Μείωση αυθορμητισμού καταγράφηκε στο 19,1%· όπου υπήρχε παρουσία, η βαρύτητα ήταν 1: 37,5%, 2: 62,5% και η δυσφορία κατανέμεται 1: 12,5%, 2: 37,5%, 3: 25,0%, 4: 25,0%. Η ανυπομονησία ήταν σπάνια (2,4% παρουσία) με μία μόνο αναφορά μέτριας βαρύτητας και αντίστοιχης δυσφορίας. Οι επαναλαμβανόμενες κινήσεις αφορούσαν το 14,3%, με βαρύτητα 1: 33,3%, 2: 50,0%, 3: 16,7% και δυσφορία 2: 66,7%, 3: 33,3%. Διαταραχές ύπνου ανέφερε το 38,1%· η βαρύτητα καταγράφηκε αποκλειστικά ως «1» και η δυσφορία κατανέμεται 1: 75,0%, 2: 25,0%. Δυσκολίες σχετικές με όρεξη/τροφή αφορούσαν το 57,1%, με βαρύτητα 1: 41,7%, 2: 58,3% και δυσφορία 1: 16,7%, 2: 45,8%, 3: 37,5%.

Στις λειτουργικές/γνωστικές δυσκολίες, η δυσκολία «εύρεσης ημέρας/χρόνου» καταγράφηκε στο 73,8% με τη βαρύτητα (N=31) να κατανέμεται σε 1: 32,3%, 2: 38,7%, 3: 29,0%, ενώ η δυσφορία των φροντιστών (N=31) σε 1: 9,7%, 2: 32,3%, 3: 29,0%, 4: 22,6%, 5: 6,5%. «Σύγχυση στο οικείο περιβάλλον» ανέφερε το 33,3%, με βαρύτητα 1: 71,4%, 2: 28,6% και δυσφορία 1: 35,7%, 2: 28,6%, 3: 35,7%. Δυσκολίες στη «λήψη φαρμάκων» παρουσίασε το 50,0%· η βαρύτητα (N=21) ήταν 1: 23,8%, 2: 66,7%, 3: 9,5% και η δυσφορία 1: 14,3%, 2: 57,1%, 3: 28,6%. «Απώλεια αντικειμένων» καταγράφηκε στο 64,3%, με βαρύτητα 1: 11,1%, 2: 59,3%, 3: 29,6% και δυσφορία 2: 40,7%, 3: 37,0%,

4: 22,2%. «Σωματικοί περιορισμοί» ανέφερε το 83,3% με τη βαρύτητα (N=35) να είναι 1: 14,3%, 2: 65,7%, 3: 20,0%, ενώ η δυσφορία (N=34) 1: 5,9%, 2: 44,1%, 3: 44,1%, 4: 5,9%. «Απώλεια αίσθησης περιβάλλοντος» καταγράφηκε στο 42,9%, με βαρύτητα (N=18) 1: 11,1%, 2: 83,3%, 3: 5,6% και δυσφορία 1: 5,6%, 2: 38,9%, 3: 50,0%, 4: 5,6%. Ειδικότερα, «απώλεια προσανατολισμού» ανέφερε το 14,3%, με βαρύτητα 1: 100% και δυσφορία 1: 83,3%, 2: 16,7%. Ως προς τις γλωσσικές-αναγνωριστικές λειτουργίες, «διαταραχή λόγου» καταγράφηκε στο 16,7% (7/42), ενώ στους συμπληρωματικούς πίνακες το υποσύνολο των 7 περιπτώσεων κατένειμε τη βαρύτητα σε δύο επίπεδα. «Σύγχυση οικογενειακού ονόματος» αφορούσε 40,5% με βαρύτητα 1: 52,9%, 2: 47,1% και δυσφορία στα 1: 41,2%, 2: 47,1%, 3: 11,8%. «Δυσκολία αναγνώρισης προσώπων» καταγράφηκε στο 19,1%, με βαρύτητα 1: 100% και δυσφορία 3: 25,0%, 4: 62,5%, 5: 12,5%. Η υποκειμενική βελτίωση συμπτωμάτων μετά την παρέμβαση αναφέρθηκε από το 88,1% του δείγματος, στοιχείο σύμφωνο με τη θετική εμπειρία των φροντιστών.

Η ποιότητα ζωής (EQ-5D-3L) των ασθενών αποτυπώθηκε ως εξής: κινητικότητα 78,6% χωρίς προβλήματα και 21,4% με προβλήματα, αυτοεξυπηρέτηση 90,5% χωρίς προβλήματα και 9,5% με προβλήματα, συνήθειες δραστηριότητες 54,8% χωρίς και 45,2% με δυσκολίες, πόνος/δυσφορία σε επίπεδα 1: 66,7%, 2: 31,0%, 3: 2,4% και άγχος/κατάθλιψη σε επίπεδα 1: 64,3%, 2: 33,3%, 3: 2,4%. Ο δείκτης EQ-5D είχε μέση τιμή 0,832 (SD 0,224, εύρος -0,181 έως 1), ενώ ο EQ-VAS είχε μέση τιμή 86/100 (εύρος 40-100) (Dolan, 1997). Η εικόνα παραπέμπει σε καλή συνολικά αντιλαμβανόμενη υγεία, με συγκεκριμένες λειτουργικές επιβαρύνσεις. Η διάθεση πληρωμής (WTP) των φροντιστών ήταν υψηλή: 73,8% δήλωσαν προθυμία να πληρώσουν περισσότερα και 85,7% προθυμία για αύξηση πληρωμής, γεγονός που, σε συνδυασμό με την υψηλή αντιλαμβανόμενη βελτίωση, υποδηλώνει θετική αξιολόγηση της παρέμβασης υπό την προϋπόθεση αντιληπτής κλινικής ωφέλειας.

Ως προς τα χαρακτηριστικά των φροντιστών, οι γυναίκες υπερείχαν (76,2%) και η μέση ηλικία ήταν 52,4 έτη (εύρος 29-77). Η σχέση με τον ασθενή υποδήλωσε στενή συγγένεια, με τις κατηγορίες 4-5 να συγκεντρώνουν περίπου το 69%. Η κατανομή τόπου γέννησης και τελευταίου τόπου διαμονής κατέδειξε ισχυρή παρουσία στην Αττική (περίπου 62% και 85,7% αντίστοιχα). Η πλειονότητα των φροντιστών ήταν έγγαμοι είτε σε συμβίωση (66,7%), με μέσο αριθμό παιδιών 1,5 (εύρος 0-4) και 2,57 άτομα ανά νοικοκυριό (εύρος 1-5). Όσον αφορά το κάπνισμα, 23,8% ήταν καπνιστές, 52,4% μη καπνιστές και 23,8%

πρώην, ενώ στο 64,3% των σπιτιών δεν καπνίζει κανείς εντός οικίας. Το μορφωτικό επίπεδο συγκεντρώθηκε στις μεσαίες και ανώτερες βαθμίδες (κατηγορία. 3: 33,3%, 4: 45,2%, 5: 16,7%), η επαγγελματική κατανομή ήταν πολυσχιδής (κυρίως κατηγορία. 2: 31% και 6: 26,2%), με το μηνιαίο εισόδημα να επικεντρώνεται στην κατηγορία 4 (69,1%) και την ασφάλιση να κατανέμεται σε τρεις κατηγορίες με 42,9% να έχουν δημόσια ασφάλιση, το 38,1% ιδιωτική ενώ 19,0% αντίστοιχα να έχει και τους δύο τύπους.

Συνολικά, το δείγμα ασθενών χαρακτηρίζεται από προχωρημένη ηλικία, σχετικά ισορροπημένη κατανομή φύλου και ομοιογένεια ως προς τη διάγνωση. Οι συχνότερες συμπεριφορικές/ψυχολογικές εκδηλώσεις ήταν η απάθεια, το άγχος, η κατάθλιψη, η σύγχυση και οι σωματικοί περιορισμοί, με αισθητή δυσφορία των φροντιστών ιδίως στις μεσαίες βαθμίδες βαρύτητας. Η EQ-5D-3L υποδεικνύει ικανοποιητικές επιδόσεις στην αυτοεξυπηρέτηση και την κινητικότητα, με εμφανέστερες δυσκολίες στις συνήθειες δραστηριότητες και στους άξονες πόνου/δυσφορίας και άγχους/κατάθλιψης. Η υψηλή υποκειμενική βελτίωση (88,1%) και τα ενισχυμένα ποσοστά WTP συνδέονται με θετική εμπειρία αποτελεσματικότητας. Το προφίλ των φροντιστών —κυρίως γυναίκες μέσης ηλικίας, με μεσαίο–ανώτερο μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο και αστική διαμονή— προσφέρει κρίσιμο πλαίσιο για την ερμηνεία της κλινικής εικόνας και της οικονομικής αποτίμησης. Τα παραπάνω δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά επιτρέπουν μια ολοκληρωμένη κατανόηση της κοορτής και συγκροτούν στέρεα βάση για τη διερεύνηση των συσχετίσεων ανάμεσα σε ατομικά/κοινωνικοοικονομικά γνωρίσματα, ποιότητα ζωής, βελτίωση συμπτωμάτων και προθυμία πληρωμής για θεραπευτικές παρεμβάσεις.

5.2 Στατιστική ανάλυση για το WTP

Η λογιστική παλινδρόμηση πραγματοποιήθηκε με σκοπό την διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την προθυμία πληρωμής για τη θεραπεία. Στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν οι μεταβλητές: ηλικία ασθενούς, επίπεδο εκπαίδευσης, οικογενειακό εισόδημα (άνω των 1500 ευρώ), καθώς και ο δείκτης ποιότητας ζωής EQ-5D-3L. Ο δείκτης EQ-5D είχε μέση τιμή 0,832 (SD 0,224, εύρος −0,181 έως 1), ενώ ο EQ-VAS είχε μέση τιμή 86/100 (εύρος 40–100). Η μέση τιμή 0,832 (SD = 0,224, εύρος = −0,181 έως 1), υποδηλώνει συνολικά καλή αντιλαμβανόμενη ποιότητα ζωής στο δείγμα, με παράλληλη ύπαρξη διακύμανσης μεταξύ των συμμετεχόντων. Η σχετικά υψηλή μέση τιμή φανερώνει ότι οι περισσότεροι ασθενείς αξιολογούν την κατάσταση της υγείας τους ως ικανοποιητική, ενώ η τυπική απόκλιση υποδηλώνει ετερογένεια στην

αντιλαμβανόμενη λειτουργικότητα. Το αρνητικό κατώτατο όριο ($-0,181$), το οποίο προκύπτει από τους πίνακες στάθμισης (tariffs) του Ηνωμένου Βασιλείου, αντιστοιχεί σε καταστάσεις που αξιολογούνται ως χειρότερες από τον θάνατο, σύμφωνα με τη μεθοδολογία του εργαλείου. Η ύπαρξη τιμών έως το 1 (τέλεια υγεία) υποδεικνύει πιθανό φαινόμενο οροφής (ceiling effect) για άτομα με υψηλή λειτουργικότητα. Συνολικά, η κατανομή των τιμών του δείκτη αποτυπώνει μια ομάδα ασθενών με θετική, αλλά διαφοροποιημένη, αντίληψη της υγείας τους, γεγονός που συνάδει με τα υπόλοιπα κλινικά και λειτουργικά δεδομένα της μελέτης (Dolan, 1997).

Το συνολικό μοντέλο δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικό ($LR \chi^2(4) = 4.25, p = 0.3726$), με $pseudo R^2 = 0.0881$, γεγονός που δείχνει ότι η ερμηνευτική ικανότητα του μοντέλου είναι περιορισμένη.

Παρακάτω (Πίνακας 1) παρουσιάζονται αναλυτικά τα δεδομένα ανά εξεταζόμενη μεταβλητή:

Πίνακας 1: Αποτελέσματα λογιστικής παλινδρόμησης για τους παράγοντες που επηρεάζουν την προθυμία πληρωμής.

Μεταβλητή	Λόγος πιθανοτήτων	p	Κατεύθυνση σχέσης	Ερμηνεία
Ηλικία	1.048	0.492	Θετική	Μικρή θετική αλλά μη σημαντική επίδραση στην προθυμία πληρωμής.
Εκπαίδευση	0.680	0.232	Αρνητική	Αρνητική σχέση με την προθυμία πληρωμής, χωρίς στατιστική σημαντικότητα.
Εισόδημα >1500€	0.457	0.345	Αρνητική	Τα άτομα με υψηλότερο εισόδημα έχουν μικρότερη πιθανότητα προθυμίας πληρωμής, μη σημαντική.
Δείκτης EQ-5D	5.579	0.310	Θετική	Μεγαλύτερη θετική συσχέτιση με την προθυμία πληρωμής, χωρίς στατιστική σημαντικότητα.

- **Ηλικία:** Ο λόγος πιθανοτήτων ($OR = 1.048$, $p = 0.492$) δείχνει μια μικρή θετική αλλά μη στατιστικά σημαντική επίδραση, υποδηλώνοντας ότι η αύξηση της ηλικίας δεν σχετίζεται σημαντικά με την προθυμία πληρωμής.
- **Εκπαίδευση:** Ο δείκτης εκπαίδευσης ($OR = 0.680$, $p = 0.232$) δείχνει αρνητική σχέση με την προθυμία πληρωμής, αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα.
- **Εισόδημα >1500€:** Η μεταβλητή εισοδήματος ($OR = 0.457$, $p = 0.345$) υποδηλώνει ότι τα άτομα με υψηλότερο εισόδημα έχουν μικρότερη πιθανότητα προθυμίας πληρωμής, ωστόσο και εδώ η συσχέτιση δεν είναι σημαντική.
- **Δείκτης EQ-5D:** Ο δείκτης ποιότητας ζωής ($OR = 5.579$, $p = 0.310$) φαίνεται να έχει τη μεγαλύτερη θετική συσχέτιση με την προθυμία πληρωμής, αλλά και αυτή η επίδραση δεν είναι στατιστικά σημαντική.

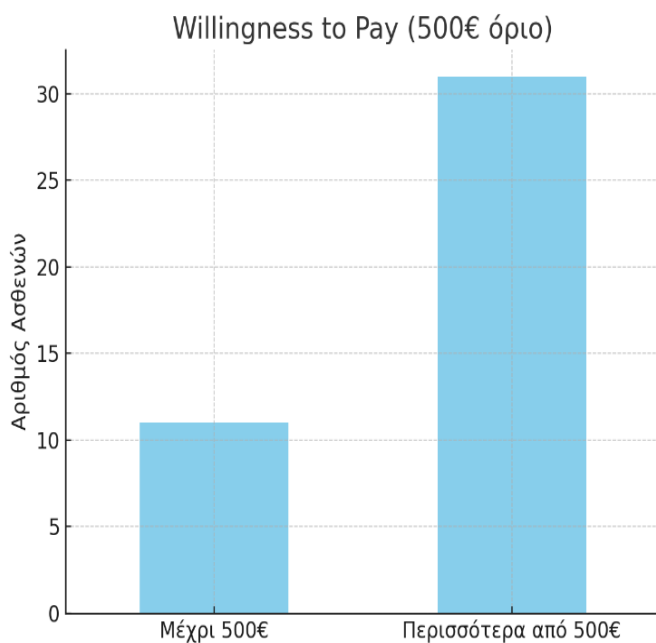
Συνολικά, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι καμία από τις εξεταζόμενες μεταβλητές δεν σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την προθυμία πληρωμής, αν και ο δείκτης ποιότητας ζωής EQ-5D φαίνεται να έχει την ισχυρότερη τάση θετικής συσχέτισης.

5.3 Ερωτήσεις Προθυμίας Πληρωμής (WTP)

Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να απαντήσουν στην ερώτηση «Ποιο είναι το υψηλότερο ποσό που θα ήσασταν διατεθειμένος/η να πληρώσετε συνολικά για την τρέχουσα θεραπεία σας;». Οι απαντήσεις κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο επίπεδα:

- Μέχρι 500 ευρώ
- Περισσότερα από 500 ευρώ

Από το σύνολο των 42 φροντιστών, 11 (26,2%) δήλωσαν ότι θα πλήρωναν μέχρι 500 ευρώ, ενώ 31 (73,8%) θα πλήρωναν περισσότερα από 500 ευρώ (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1: Κατηγοριοποίηση αριθμού ασθενών για την ερώτηση υψηλότερο συνολικού για την τρέχουσα θεραπεία.

Το εύρημα αυτό δείχνει ότι η πλειοψηφία των φροντιστών είναι διατεθειμένη να καταβάλει σημαντικό ποσό για τη συνέχιση της θεραπείας, αναγνωρίζοντας την αξία και την αποτελεσματικότητα της μεθόδου TPS.

Επιπροσθέτως, οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να απαντήσουν στην ερώτηση «Θα επιλέγατε να συνεχίσετε την τρέχουσα θεραπεία σας με τη μέθοδο του TPS, εάν το κόστος θεραπείας αυξάνονταν κατά 100 ευρώ;». Το 14,3% (n=6) των φροντιστών απάντησε αρνητικά, ενώ το 85,7% (n=36) απάντησε θετικά (Διάγραμμα 2).



Διάγραμμα 2: Κατηγοριοποίηση αριθμού ασθενών για την ερώτηση συνέχισης θεραπείας με υψηλότερο κόστος.

Το αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι η μεγάλη πλειοψηφία των φροντιστών θα συνέχιζε τη θεραπεία ακόμη και αν το κόστος αυξανόταν. Αυτό ενισχύει την αντίληψη ότι η μέθοδος TPS θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική και αποτελεσματική στη βελτίωση της κατάστασης των ασθενών.

ΜΕΡΟΣ ΤΕΤΑΡΤΟ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη αποτιμά την προθυμία των φροντιστών να καταβάλουν χρηματικό τίμημα για τη συνέχιση της μη επεμβατικής μεθόδου της TPS και, ταυτόχρονα, επιχειρεί να συνδέσει την υποκειμενική οικονομική αποτίμηση με κλινικές/λειτουργικές παραμέτρους. Στο δείγμα των 42 φροντιστών καταγράφηκε υψηλή αναλογία συνέχισης της θεραπείας παρά την αύξηση του κόστους κατά 100€, γεγονός που αντικατοπτρίζει ισχυρή υποκειμενική αντίληψη ωφελείας της παρέμβασης (σε ποσοστό 85,7%). Η στατιστική ανάλυση με λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι μεταβλητές όπως ο δείκτης ποιότητας ζωής EQ-5D παρουσιάζουν ενδείξεις θετικής συσχέτισης με την προθυμία πληρωμής, ωστόσο οι συσχετίσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές και το συνολικό μοντέλο εμφάνισε περιορισμένη εξηγητική ικανότητα, υποδηλώνοντας περιορισμένη στατιστική ισχύ και πιθανή επίδραση μεθοδολογικών περιορισμών (π.χ. μικρό μέγεθος δείγματος, selection bias).

Οι ενδείξεις υψηλής προθυμίας πληρωμής μεταξύ φροντιστών με πρακτική εμπειρία της TPS είναι λογικές σε σχέση με τα υπάρχοντα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεθόδου. Η διεθνής βιβλιογραφία, όπως συνοψίζεται σε πρόσφατες ανασκοπήσεις, καταδεικνύει ότι η TPS είναι μια υποσχόμενη, μη επεμβατική τεχνική υπερήχων που έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει γνωστικές επιδόσεις και μειώνει συμπτώματα κατάθλιψης σε ασθενείς με νόσο Alzheimer, ενώ οι αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών είναι γενικά παροδικές και μη σοβαρές (Chen et al, 2024). Παρά ταύτα, οι περισσότερες αρχικές σειρές και μελέτες ήταν μικρού έως μέσου μεγέθους και σε πολλές περιπτώσεις δεν υπήρχε τυφλή σύγκριση με ψευδοθεραπεία (sham), γεγονός που περιορίζει την τεκμηρίωση της αιτιότητας (Chen et al, 2024 & Matt et al, 2022).

Συγκεκριμένα, προκλινικές και κλινικές σειρές που εισήγαγαν και περιέγραψαν την τεχνική TPS τονίζουν την ικανότητά της να επάγει πλαστικότητα και να αυξάνει τη λειτουργική συνδεσιμότητα σε περιοχές μνήμης, ενώ παλαιότερες κλινικές σειρές ανέφεραν βελτιώσεις στη μνήμη και σε συμπτώματα μέχρι και τρεις μήνες μετά τη θεραπευτική παρέμβαση (Matt et al, 2022 & Beisteiner et al, 2019). Επιπλέον, μελέτες απεικόνισης έχουν αναφέρει μετρήσιμες δομικές και λειτουργικές αλλαγές, όπως μείωση της εγκεφαλικής ατροφίας σε συγκεκριμένα δίκτυα (π.χ. default mode network) και αύξηση της ενεργοποίησης περιοχών σχετιζόμενων με τη μνήμη, σταθεροποιώντας έτσι τη βιολογική λογική που θα εξηγούσε την υποκειμενική ωφέλεια που αντιλαμβάνονται οι φροντιστές (Popescu et al, 2021 & Beisteiner et al, 2019).

Παρ' όλα αυτά, η μεταβλητότητα των πρωτοκόλλων TPS (διάρκεια θεραπείας, συχνότητα συνεδριών, στοχευόμενες περιοχές), το μέγεθος των δειγμάτων και η έλλειψη μεγάλου αριθμού τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών καθιστούν δύσκολη την απευθείας μεταφορά των κλινικών αποτελεσμάτων σε ασφαλή συμπεράσματα κόστους-αποτελεσματικότητας και σε μακροχρόνιες πολιτικές αποζημίωσης (Chen et al, 2024 & Beisteiner et al, 2019). Ωστόσο, πρόσφατα τυχαιοποιημένα δεδομένα εμφανίζονται ως υποστήριξη της υπόθεσης: μια πρόσφατη μεγέθους ~60 ασθενών τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (RCT) αναφέρει βελτιώσεις σε γνωστικά σκορ και αύξηση της μνήμης-σχετιζόμενης εγκεφαλικής ενεργοποίησης σε νεότερες υποομάδες ασθενών μετά από θεραπεία δύο εβδομάδων με TPS, γεγονός που ενισχύει την πιθανότητα πραγματικού θεραπευτικού οφέλους και άρα βάσης για αυξημένη WTP από φροντιστές όταν η εμπειρία είναι θετική (Matt et al, 2025).

Σε σύγκριση με άλλες μελέτες που εκτιμούν την προθυμία πληρωμής των φροντιστών για μη φαρμακευτικές ή φαρμακευτικές παρεμβάσεις στη νόσο Alzheimer, παρατηρείται ομοιότητα ως προς το γεγονός ότι η εμπειρία ή η αντίληψη άμεσου οφέλους αυξάνει το μέγεθος της WTP. Μελέτες σε διαφορετικά περιβάλλοντα αναφέρουν μεταβλητά ποσά: π.χ. οι φροντιστές σε ένα πρόγραμμα υποστήριξης οικιακής παρέμβασης ανέφεραν μέση προσαρμοσμένη WTP περίπου 36 USD ανά συνεδρία (συνολικά ~288 USD για ένα πρόγραμμα 8 συνεδριών) και οι κλινικές μεταβλητές δεν ήταν στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες της WTP, ενώ άλλες μεγαλύτερες μελέτες που εξέτασαν WTP για υποθετικά «θεραπευτικά» σενάρια βρήκαν θετική συσχέτιση με εισόδημα και με συγκεκριμένα συμπτώματα όπως η απάθεια (Jutkowitz et al, 2019 & Huang et al, 2021). Οι παρατηρήσεις αυτές συμφωνούν με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης όπου το εισόδημα και ο EQ-5D εμφανίζουν τάσεις προς θετική συσχέτιση με την προθυμία, αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα, υποδηλώνοντας ότι το μέγεθος του δείγματος και ο τρόπος μέτρησης της WTP (framing, per-session vs συνολικό κόστος) παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάδειξη σαφών προγνωστικών δεικτών (Jutkowitz et al, 2019 & Huang et al, 2021).

Η παρατήρηση ότι φροντιστές που έχουν βιώσει την παροχή της TPS δηλώνουν υψηλότερη WTP από ό,τι σε μελέτες όπου η WTP ερωτάται υποθετικά χωρίς πρακτική εμπειρία συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία για άλλες μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπου η πραγματική έκθεση και η υποκειμενική προσδοκία οφέλους ενισχύουν την προθυμία καταβολής αμοιβής. Αυτό έχει πρακτική σημασία για τη σχεδίαση οικονομετρικών και μελετών κόστους-ωφέλειας (cost-utility). Οι εκτιμήσεις που

προέρχονται από δείγματα με εμπειρία ενδέχεται να υπερεκτιμούν τη γενική ζήτηση σε σχέση με υποθετικά ερωτήματα που τίθενται σε γενικότερα δείγματα, αλλά ταυτόχρονα παρέχουν σημαντική πληροφορία για την αποτίμηση της πραγματικής αξίας για τους τελικούς αποδέκτες/φροντιστές (Jutkowitz et al, 2019).

Με γνώμονα τα ανωτέρω, η επιστημονική εγκυρότητα των ευρημάτων της παρούσας εργασίας είναι ικανοποιητική ως προς την περιγραφική χαρτογράφηση της αντίληψης των φροντιστών και ως προς την υποδεικνυόμενη κατεύθυνση συσχετίσεων, αλλά περιορίζεται στο επίπεδο των συμπερασμάτων αιτιότητας και της γενίκευσης εξαιτίας μεθοδολογικών περιορισμών. Ειδικότερα, το μικρό δείγμα ($n=42$), η δειγματοληψία σε φροντιστές με πρακτική εμπειρία TPS και η διατύπωση της WTP (συγκεκριμένο ποσό +100€) εισάγουν πιθανούς παραμορφωτικούς παράγοντες (selection bias, framing effects) που μπορούν να αυξήσουν την αναλογία θετικών απαντήσεων και να μειώσουν την ικανότητα ανίχνευσης στατιστικά σημαντικών προγνωστικών μεταβλητών. Η διεθνής βιβλιογραφία επισημαίνει ακριβώς αυτούς τους περιορισμούς ως κοινά στοιχεία των πρώιμων μελετών TPS και των μελετών WTP, και επομένως η παρούσα μελέτη εντάσσεται σε ένα σώμα ερευνών που παρέχει πολύτιμες ενδείξεις αλλά απαιτείται περαιτέρω έλεγχος με μεγαλύτερα, τυχαιοποιημένα και πολυκεντρικά πρωτόκολλα για να επιβεβαιωθούν οι παρατηρήσεις (Chen et al, 2024; Matt et al, 2022; Popescu et al, 2021; Matt et al, 2025).

Από την άποψη της πολιτικής υγείας και της εφαρμογής στην κλινική πρακτική, τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι υπάρχει δυνητική ζήτηση για TPS όταν οι φροντιστές αντιλαμβάνονται βελτίωση στην ποιότητα ζωής και στη γνωστική/συναισθηματική κατάσταση των ασθενών. Ωστόσο, πριν από την ευρεία ένταξη της TPS σε συστήματα αποζημίωσης ή πριν τη σύσταση για εκτεταμένη εφαρμογή, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν οικονομικές αναλύσεις κόστους που θα συνδέσουν ποσοτικοποιημένα κλινικά οφέλη με τα προτεινόμενα κόστη και θα λάβουν υπόψη τη διάρκεια του οφέλους και την ανάγκη για επαναλαμβανόμενες συνεδρίες (Chen et al, 2024 & Matt et al, 2025).

Συμπερασματικά, η μελέτη παρέχει έγκυρη και χρήσιμη εμπειρική πληροφορία που ενισχύει την υπόθεση ότι φροντιστές με εμπειρία της TPS αποδίδουν υψηλή οικονομική αξία στην παρέμβαση· τα ευρήματα όμως θα πρέπει να ερμηνευτούν προσεκτικά και να χρησιμοποιηθούν ως υποδομή για μεγαλύτερες, μεθοδολογικά πιο στιβαρές μελέτες που θα συνδέσουν την κλινική αποτελεσματικότητα με οικονομική αξιολόγηση και με μακροχρόνια παρακολούθηση. Μια προτεινόμενη μελλοντική έρευνα

είναι η διενέργεια πολυκεντρικής RCT που να ενσωματώνει παράλληλη οικονομομετρική μελέτη [WTP, κόστος ανά έτος ζωής προσαρμοσμένο ως προς την ποιότητα (cost per QALY)], επαναλαμβανόμενες μετρήσεις WTP σε διαστήματα (baseline, 3, 6, 12 μήνες) και συμπληρωματικές ποιοτικές συνεντεύξεις για την καλύτερη κατανόηση των παραγόντων που διαμορφώνουν τις προτιμήσεις των φροντιστών, ώστε να παραχθούν δεδομένα που θα είναι αξιόπιστα για λήψη πολιτικών αποφάσεων σχετικά με τη διάθεση πόρων και την αποζημίωση της TPS.

Βιβλιογραφία

- Λογοθέτης Ι., Νευρολογία 5^η έκδοση. University Studio Press, Αθήνα 2016
- Andrade-Guerrero, J., Santiago-Balmaseda, A., Jeronimo-Aguilar, P., et al. (2023). Alzheimer's disease: An updated overview of its genetics. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3754. <https://doi.org/10.3390/ijms24043754>
- Beisteiner, R., & Lozano, A. M. (2020). Transcranial ultrasound innovations ready for broad clinical application. *Advanced Science*, 7(20), 2002026. <https://doi.org/10.1002/advs.202002026>
- Beisteiner, R., Matt, E., Fan, C., et al. (2019). Transcranial pulse stimulation with ultrasound in Alzheimer's disease—A new navigated focal brain therapy. *Advanced Science*, 7(3), 1902583. <https://doi.org/10.1002/advs.201902583>
- Brakowski, J., Spinelli, S., Dörig, N., et al. (2017). Resting state brain network function in major depression: Depression symptomatology, antidepressant treatment effects, future research. *Journal of Psychiatric Research*, 92, 147–159.
- Cain, J. A., Spivak, N. M., Coetzee, J. P., et al. (2021). Ultrasonic thalamic stimulation in chronic disorders of consciousness. *Brain Stimulation*, 14(2), 301–303.
- Chen, X., You, J., Ma, H., Zhou, M., & Huang, C. (2024). Transcranial pulse stimulation in Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 30(2), e14372. <https://doi.org/10.1111/cns.14372>
- D'Agostino, M. C., Craig, K., Tibalt, E., & Respizzi, S. (2015). Shock wave as biological therapeutic tool, from mechanical stimulation to recovery and healing, through mechanotransduction. *International Journal of Surgery*, 24, 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.11.030>
- Dolan, P. (1997). Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical Care*, 35, 1095-1108.
- Dunlop, K., Hanlon, C. A., & Downar, J. (2017). Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1394(1), 31–54.
- Fuller, G., & Manford, M. (2002). Alzheimer's disease. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνος.

- Hart, & Loeffler. (2014). Παθοφυσιολογία νόσων: Από τον εκλυτικό παράγοντα στη βλάβη ιστών και το κλινικό σύμπτωμα. Broken Hill Publishers LTD.
- Hatanaka, K. (2016). Molecular mechanisms of the angiogenic effects of low-energy shockwave therapy: Roles of mechanotransduction. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 311(3), C378–C382.
- Huang, M.-H., Tsai, C.-F., Lee, W.-J., Wang, W.-F., Jhang, K.-M., Wang, S.-J., & Fuh, J.-L. (2021). Caregivers' willingness to pay for Alzheimer's disease medications in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association*, 84(4), 446–452. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000504>
- Ingber, D. E. (2006). Cellular mechanotransduction, putting all the pieces together again. *FASEB Journal*, 20(7), 811–827.
- Jutkowitz, E., Scerpella, D., Pizzi, L. T., Marx, K., Samus, Q., Piersol, C. V., & Gitlin, L. N. (2019). Dementia family caregivers' willingness to pay for an in-home program to reduce behavioral symptoms and caregiver stress. *PharmacoEconomics*, 37(4), 563–572. <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00785-6>
- Lazaroff, A., & Dolloff, J. (2001). Tools for early identification, assessment, and treatment for people with Alzheimer disease and dementia (Revised ed.). Chronic Care Consortium & Alzheimer's Association.
- Legon, W., Sato, T. F., Opitz, A., Mueller, J., Barbour, A., Williams, A., & Tyler, W. J. (2014). Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans. *Nature Neuroscience*, 17(2), 322–329. <https://doi.org/10.1038/nn.3620>
- Lohse-Busch, H., Reime, U., & Falland, R. (2014). Symptomatic treatment of unresponsive wakefulness syndrome with transcranially focused extracorporeal shock waves. *Neurorehabilitation*, 35(2), 235–244. <https://doi.org/10.3233/NRE-141115>
- Mariotto, S., Cavalieri, E., Amelio, E., Ciampa, A. R., de Prati, A. C., Marlinghaus, E., Russo, S., & Suzuki, H. (2005). Extracorporeal shock waves: From lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production. *Nitric Oxide*, 12(2), 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2004.12.005>
- Matt, E., Dörl, G., & Beisteiner, R. (2022). Transcranial pulse stimulation (TPS) improves depression in AD patients on state-of-the-art treatment. *Alzheimer's &*

- Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 8(1), e12245.
<https://doi.org/10.1002/trc2.12245>
- Matt, E., Mitterwallner, M., Radjenović, S., et al. (2025). Ultrasound neuromodulation with transcranial pulse stimulation in Alzheimer disease: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 8(2), e2459170.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.59170>
 - McGeCacabelos, R., Álvarez, X. A., et al. (1994). Brain interleukin-1 β in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 16(2), 141–151.
 - McGeer, P. I., & McGeer, E. G. (1995). The inflammatory response system of the brain: Implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Research Reviews*, 21(2), 195–218. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(95\)00011-9](https://doi.org/10.1016/0165-0173(95)00011-9)
 - Meng, Y., Hynynen, K., & Lipsman, N. (2021). Applications of focused ultrasound in the brain: From thermoablation to drug delivery. *Nature Reviews Neurology*, 17(1), 7–22.
 - Minjoli, S., Saturnino, G. B., Blicher, J. U., Stagg, C. J., Siebner, H. R., Antunes, A., & Thielscher, A. (2017). The impact of large structural brain changes in chronic stroke patients on the electric field caused by transcranial brain stimulation. *NeuroImage: Clinical*, 15, 106–117.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.04.014>
 - Monteleone, P., Serritella, C., Martiadis, V., & Maj, M. (2008). Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders*, 10(1), 95–100. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00459.x>
 - Nichols, E., et al. (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(1), 88–106.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30403-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4)
 - Paradis, E., Douillard, H., Koutroumanis, M., et al. (1996). Amyloid beta peptide of Alzheimer's disease downregulates Bcl-2 and upregulates Bax expression in

- human neurons. *Journal of Neuroscience*, 16(23), 7533–7539.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-23-07533.1996>
- Popescu, T., Pernet, C. R., & Beisteiner, R. (2021). Transcranial ultrasound pulse stimulation reduces cortical atrophy in Alzheimer's patients: A follow-up study. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 7(1), e12121. <https://doi.org/10.1002/trc2.12121>
 - Potashman, M., et al. (2020). Estimating the prevalence of A β -confirmed Alzheimer's disease using a funnel-based approach. Poster presented at the ISPOR Europe 2020 Conference. <https://europe2020-ispor.ipostersessions.com/Default.aspx?s=85-EF-C2-FB-83-1A-45-E2-FB-7A-9A-98-6B-2D-C0-46>
 - Prince, M., Prina, M., & Guerchen, M. (2022). World Alzheimer Report 2022: An analysis of long-term care for dementia. Alzheimer's Disease International & King's College London. Retrieved from <http://www.alz.co.uk>
 - Reznik, S. J., Sanguinetti, J. L., Tyler, W. J., Daft, C., & Allen, J. J. (2020). A double-blind pilot study of transcranial ultrasound (TUS) as a five-day intervention: TUS mitigates worry among depressed participants. *Neuropsychiatry and Brain Research*, 37, 60–66.
 - Ribatti, D., Vacca, A., Rusnati, M., & Presta, M. (2007). The discovery of basic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor-2 and its role in haematological malignancies. *Leukemia Research*, 31(6), 749–758.
<https://doi.org/10.1016/j.leukres.2006.10.009>
 - Sanguinetti, J. L., Hameroff, S., Smith, E. E., et al. (2020). Transcranial focused ultrasound to the right prefrontal cortex improves mood and alters functional connectivity in humans. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 52.
 - Spagnolo, P. A., Wang, H., Srivanitchapoom, P., Schwandt, M., Heilig, M., & Hallett, M. (2019). Lack of target engagement following low-frequency deep transcranial magnetic stimulation of the anterior insula. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 22(7), 877–883.
<https://doi.org/10.1111/ner.12875>
 - Stegmann, T. J. (1998). FGF-1: A human growth factor in the induction of neoangiogenesis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 7(12), 2011–2015.
<https://doi.org/10.1517/13543784.7.12.2011>

- Taliaz, D., Stall, N., Dar, D. E., & Zangen, A. (2010). Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Molecular Psychiatry*, 15(1), 80–92. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.67>
- Tyler, W. J., Lani, S. W., & Hwang, G. M. (2018). Ultrasonic modulation of neural circuit activity. *Current Opinion in Neurobiology*, 50, 222–231.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2019). Marketing clearance of diagnostic ultrasound systems and transducers: Guidance for industry and Food and Drug Administration staff. Rockville, MD: Author. <https://www.fda.gov/media/71100/download>
- Wang, B., Ning, H., Reed-Maldonado, A. B., Zhou, J., Ruan, Y., Zhou, T., Wang, H. S., Oh, B. S., Banie, L., Lin, G., et al. (2017). Low-intensity extracorporeal shock wave therapy enhances brain-derived neurotrophic factor expression through PERK/ATF4 signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 433. <https://doi.org/10.3390/ijms18020433>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125–141.
- World Health Organization (WHO). (2021). Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>
- Yahata, K. (2016). Low-energy extracorporeal shockwave therapy for promotion of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis and improvement of locomotor and sensory functions after spinal cord injury. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 25(6), 745–751.
- Zhang, J., Kang, N., Yu, X., Ma, Y., & Pang, X. (2017). Radial extracorporeal shock wave therapy enhances the proliferation and differentiation of neural stem cells by Notch, PI3K/AKT, and Wnt/ β -catenin signaling. *Scientific Reports*, 7, 15321. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15662-5>
- Zick, C. D. (2005). Genetic testing for Alzheimer’s disease and its impact on insurance purchasing behavior. *Health Affairs*, 24(2), 483–490.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Alzheimer's Association. (2014). Tests for Alzheimer's disease and dementia. Retrieved from <http://www.alz.org>
- Alzheimer's Society. (n.d.). The Mini Mental State Examination (MMSE). Retrieved from <http://www.alzheimer.org.uk>
- Galinos. (n.d.). ATC codes: N06DA. Retrieved November 1, 2025, from <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/atccodes/N06DA>
- Ahepa Hospital. (n.d.). Νευρολογικές διαταραχές [Neurological disorders]. Retrieved November 1, 2025, from <https://ahepahosp.gr/downloads/%CE%98%CE%95%CE%A1%CE%91%CE%A0%CE%95%CE%A5%CE%84%CE%99%CE%9A%CE%91%20%CE%A0%CE%A1%CE%A9%CE%A4%CE%9F%CE%9A%CE%9F%CE%9B%CE%9B%CE%91/%CE%9D%CE%95%CE%A5%CE%A1%CE%9F%CE%9B%CE%9F%CE%93%CE%99%CE%9A%CE%95%CE%A3%20%CE%94%CE%99%CE%91%CE%A4%CE%91%CE%A1%CE%91%CE%A7%CE%95%CE%A3/%CE%91%CE%9D%CE%9F%CE%99%CE%91.pdf>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ερωτηματολόγιο TPS

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ TPS

Θα θέλαμε να σας ζητήσουμε να συμμετάσχετε σε μια έρευνα, συμπληρώνοντας το ερωτηματολόγιο που ακολουθεί. Στόχος του ερωτηματολογίου είναι να καταγραφούν τα συμπτώματα, να αποτιμηθούν, σε οικονομικούς όρους, τα αποτελέσματα της θεραπείας που έλαβε ο ασθενής και αν υπήρξε βελτίωση την καθημερινότητα του.

Το ερωτηματολόγιο αποτελεί μέρος της διπλωματικής εργασίας του φοιτητή Κρεοπώλη Δημήτριου στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος (MSc) «Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας» του Πανεπιστημίου Πειραιώς. Η έρευνα διεξάγεται υπό την επιστημονική επίβλεψη της Μαρίας Ράικου (Καθηγήτρια του Τμήματος Οικονομικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς).

Τα δεδομένα που θα συλλεχθούν θα είναι εξαιρετικά χρήσιμα προκειμένου να καλύψουν κενά στην επιστημονική γνώση. Η συμβολή σας στην προσπάθεια αυτή είναι ιδιαίτερως σημαντική και σας ευχαριστούμε εκ των προτέρων για το χρόνο σας.

Η μελέτη έχει εγκριθεί από την αρμόδια επιτροπή του Πανεπιστημίου Πειραιά.

Οι απαντήσεις σας θα χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά για ερευνητικούς σκοπούς.

Σας ευχαριστούμε για τη συνεργασία σας.

ΓΕΝΙΚΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗ

1. Φύλο: 1. Άνδρας 2. Γυναίκα
2. Ημερομηνία γέννησης (έτος): _____
3. Τόπος γέννησης (νομός): _____
4. Βαθμός συγγένειας με τον ασθενή: 1. Μητέρα 2. Πατέρας 3. Αδερφός/ή
4. Σύζυγος 5. Καμία συγγένεια 6. Άλλη συγγένεια
5. Περιοχή τελευταίας διαμονής (νομός): _____
6. Επί ποσά έτη διαμονής; 1. Λιγότερο από 5 έτη 2. 5 έτη και άνω
7. Η περιοχή κατοικίας σας είναι: 1. Αγροτική 2. Ημιαστική 3. Αστική
8. Οικογενειακή κατάσταση: 1. Άγαμος 2. Έγγαμος 3. Συμβίωση 4. Χήρος
5. Διαζευγμένος
9. Αριθμός παιδιών (αριθμητικώς) : _____
10. Αριθμός ατόμων που συζούν στο σπίτι σας (αριθμητικώς) : _____
11. Καπνίζετε; 1. Ναι 2. Όχι 3. Πρώην Καπνιστής
12. Ποσά άτομα καπνίζουν μέσα στο σπίτι; (αριθμητικώς) : _____
13. Ποιο επίπεδο εκπαίδευσης έχετε ολοκληρώσει; 1. Δημοτικό 2. Γυμνάσιο
3. Λύκειο 4. ΑΕΙ / ΤΕΙ 5. Μεταπτυχιακά 6. Διδακτορικά
14. Ποια είναι η επαγγελματική σας απασχόληση; 1. Άνεργος 2. Ιδιωτικός Υπάλληλος 3.
Δημόσιος Υπάλληλος 4. Ελεύθερος Επαγγελματίας. 5. Οικιακά 6. Συνταξιούχος
7. Φοιτητής / Μαθητής
15. Ποιο είναι το εισόδημα σας ανά μήνα; 1. Δεν έχω εισόδημα 2. Κάτω από 500 € 3.
500 - 1000 € 4. 1000 - 1500 € 5. 1500 - 2000 € 6. Πάνω από 2000€ 7. Δεν επιθυμώ
να το δηλώσω
16. Ασφαλιστική κάλυψη; 1. Δημόσια 2. Ιδιωτική 3. Και τα δύο 4. Καμία

ΓΕΝΙΚΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΗ

1. Φύλο: : 1. Άνδρας 2. Γυναίκα

2. Ημερομηνία γέννησης (έτος): _____

3. Βάρος (κιλά): _____

4. Ποιο επίπεδο εκπαίδευσης έχει (ο ασθενής) ολοκληρώσει; 1. Δημοτικό

2. Γυμνάσιο 3. Λύκειο 4. ΑΕΙ / ΤΕΙ 5. Μεταπτυχιακά 6. Διδακτορικά

5. Ποια είναι η επαγγελματική του απασχόληση; 1. Άνεργος 2. Ιδιωτικός Υπάλληλος 3. Δημόσιος Υπάλληλος 4. Ελεύθερος Επαγγελματίας. 5. Οικιακά 6. Συνταξιούχος

7. Φοιτητής / Μαθητής

6. Ποιο είναι το εισόδημα (του ασθενή) ανά μήνα; 1. Δεν έχω εισόδημα 2. Κάτω από 500 € 3. 500 - 1000 € 4. 1000 - 1500 € 5. 1500 - 2000 € 6. Πάνω από 2000€ 7. Δεν επιθυμώ να το δηλώσω

Οδηγίες Συμπλήρωσης

Το πρώτο μέρος αφορά την καταγραφή των συμπτωμάτων πριν την παρέμβαση με το TPS. Το δεύτερο μέρος αφορά την προθυμία πληρωμής, αν δηλαδή η βελτίωση που είδατε στον ασθενή θα σας έκανε να πληρώσετε ξανά για τη θεραπεία.

Κυκλώστε «Ναι» ΜΟΝΟ αν τα συμπτώματα έχουν συμβεί **τον τελευταίο μήνα**. Διαφορετικά, κυκλώστε «Όχι».

Για κάθε ερώτηση που απαντάτε «**Ναι**», αξιολογείστε την σοβαρότητα των συμπτωμάτων (πως επηρεάζουν τον ασθενή):

1= Ήπια (ευδιάκριτα, αλλά όχι σημαντική αλλαγή)

2= Μέτρια (σημαντικά, όχι όμως δραματική αλλαγή)

3= Σοβαρά (πολύ έντονα, δραματική αλλαγή)

Βαθμολογείστε τη **δυσφορία** που βιώνετε εξαιτίας των συμπτωμάτων του ασθενούς (πως επηρεάζουν εσάς).

0= Δεν με αγχώνουν καθόλου

1= Ελάχιστα (ελαφρώς αγχωτικά, δεν υπάρχει κανένα πρόβλημα να ανταπεξέλθω)

2= Ήπια (όχι πολύ αγχωτικά, γενικά εύκολα να ανταπεξέλθω)

3= Μέτρια (εμφανώς αγχωτικά, όχι πάντα εύκολο να ανταπεξέλθω)

4= Σοβαρά (πολύ αγχωτικά, δύσκολο να ανταπεξέλθω)

5= Πολύ Σοβαρά (Ακραία αγχωτικά, δεν μπορώ να ανταπεξέλθω)

Παρακαλώ να απαντήσετε κάθε ερώτηση προσεκτικά και με ειλικρίνεια. Ζητήστε βοήθεια αν δεν είστε σίγουροι για το πως να απαντήσετε ή δεν καταλάβατε κάτι.

Ένδειξη Θεραπείας

Για ποια ένδειξη υποβάλλετε ο ασθενής σε θεραπεία; (π.χ. πάρκινσον, αλτσχάιμερ κλπ)
Παρακαλώ συμπληρώστε:

Εξειδικευμένη Φροντίδα

Ο ασθενής δέχεται φροντίδα από εξειδικευμένο φροντιστή (νοσηλεύτη/τρια); Αν ναι πόσες φορές την εβδομάδα;

1.Ναι 0.Όχι

Ψευδαισθήσεις

1.Ναι 0.Όχι Έχει ο ασθενής ψευδαισθήσεις, όπως το να πιστεύει ότι οι άλλοι τον κλέβουν ή σχεδιάζουν να τον βλάψουν με κάποιο τρόπο;

Σοβαρότητα: 1 2 3 Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

Παραισθήσεις

1.Ναι 0.Όχι Έχει ο ασθενής παραισθήσεις, όπως ψευδή οράματα ή φωνές; Φαίνεται να ακούει ή να βλέπει πράγματα που δεν είναι εκεί;

Σοβαρότητα: 1 2 3 Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

Σύγχυση - Ταραχή ή Επιθετικότητα

1.Ναι 0.Όχι Αρνείται πεισματικά ο ασθενής την βοήθεια από τους άλλους ή είναι δύσκολος στο χειρισμό;

Σοβαρότητα: 1 2 3 Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

Κατάθλιψη ή Δυσφορία

1.Ναι 0.Όχι Συμπεριφέρεται ο ασθενής σαν να είναι λυπημένος ή στεναχωρημένος;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

©JCummings, 1994; all rights reserved

Άγχος

1.Ναι 0.Όχι Αγχώνεται ο ασθενής όταν δεν είστε μαζί; Έχει άλλα σημάδια νευρικής όπωσης, να αναπνέει πολύ γρήγορα, να ξεφυσάει, να μην μπορεί να χαλαρώσει ή να έχει υπερβολική ένταση;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

Απάθεια

1.Ναι 0.Όχι Μένει ο ασθενής για μεγάλα χρονικά διαστήματα απαθής, (ακίνητος – αμίλητος) αδιαφορώντας για το περιβάλλον γύρω του;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

Αδιαφορία

1.Ναι 0.Όχι Έχει ο ασθενής λιγότερο ενδιαφέρον για τις συνήθεις δραστηριότητές του ή για δραστηριότητες και πλάνα άλλων;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

Παρορμητισμός

1.Ναι 0.Όχι Φαίνεται ο ασθενής να δρα υπερβολικά αυθόρμητα; Για παράδειγμα, μιλάει σε αγνώστους σαν να τους ξέρει χρόνια ή λέει πράγματα που μπορεί να βλάψουν τα συναισθήματα των άλλων ή των οικείων του;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

Ευερεθιστότητα

1.Ναι 0.Όχι Είναι ο ασθενής ανυπόμονος και δύστροπος; Έχει πρόβλημα να διαχειρίζεται τις καθυστερήσεις ή να περιμένει για προγραμματισμένες δραστηριότητες;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

©JCummings, 1994; all rights reserved

Κινητικές Διαταραχές

1.Ναι 0.Όχι Ασχολείται ο ασθενής με επαναλαμβανόμενες δραστηριότητες όπως βηματισμός στο σπίτι, χειρισμός κουμπιών, τύλιγμα κλωστών, ή κάνει άλλα πράγματα επανειλημμένα;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

Νυχτερινές Συμπεριφορές

1.Ναι 0.Όχι Σας ξυπνάει ο ασθενής κατά τη διάρκεια της νύχτας; Σηκώνεται πολύ πρωί (χαράματα) ή κοιμάται υπερβολικά μέσα στη μέρα;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

Όρεξη και φαγητό

1.Ναι 0.Όχι Έχει ο ασθενής χάσει ή βάλει απότομα βάρος; Έχουν αλλάξει τα φαγητά που του αρέσουν;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

British Columbia Guidelines. The Alzheimer's Questionnaire (AQ©)

Προσανατολισμός

1.Ναι 0.Όχι Δυσκολεύεται συχνά ο ασθενής να γνωρίζει την ημέρα, την ημερομηνία, τον μήνα, το έτος, την ώρα;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

1.Ναι 0.Όχι Αισθάνεται ο ασθενής μεγαλύτερη σύγχυση όταν βρίσκεται εκτός σπιτιού;

Σοβαρότητα: 1 2 3 Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

British Columbia Guidelines. The Alzheimer's Questionnaire (AQ©)

1.Ναι 0.Όχι Δυσκολεύεται ο ασθενής να θυμάται να παίρνει τα φάρμακα του ή να παρακολουθεί τα φάρμακα που παίρνει;

Σοβαρότητα: 1 2 3 Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

1.Ναι 0.Όχι Ο ασθενής χάνει αντικείμενα περισσότερες από μια φορές; Ο ασθενής τοποθετεί αντικείμενα σε μέρος που δεν μπορεί να βρει;

Σοβαρότητα: 1 2 3 Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

1.Ναι 0.Όχι Εξαιρουμένων των σωματικών περιορισμών ο ασθενής έχει εγκαταλείψει ή μειώσει σημαντικά αθλητικές ή άλλες δραστηριότητες όπως το τρέξιμο, το χορό, τη γυμναστική ή τις καλλιτεχνικές ενασχολήσεις;

Σοβαρότητα: 1 2 3 Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

Οπτικοχωρική αντίληψη

1.Ναι 0.Όχι Χάνεται ο ασθενής σε οικείο περιβάλλον (π.χ. στη γειτονιά του);

Σοβαρότητα: 1 2 3 Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

1.Ναι 0.Όχι Έχει ο ασθενής μειωμένη αίσθηση – αντίληψη της κατεύθυνσης;

Σοβαρότητα: 1 2 3 Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

Γλώσσα

1.Ναι 0.Όχι Ο ασθενής δυσκολεύεται να βρει λέξεις εκτός από τα ονόματα;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

1.Ναι 0.Όχι Μπερδεύει ο ασθενής τα ονόματα των μελών της οικογένειας ή των φίλων του;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

1.Ναι 0.Όχι Δυσκολεύεται ο ασθενής να αναγνωρίσει οικεία του πρόσωπα;

Σοβαρότητα: 1 2 3

Δυσφορία: 0 1 2 3 4 5

Αποτίμηση αποτελεσμάτων

Είδατε σε κάποια από τις παραπάνω κατηγορίες συμπτωμάτων βελτίωση μετά την έναρξη των θεραπειών με TPS;

1.Ναι 0.Όχι

(Συμπληρώστε την παρακάτω ερώτηση μόνο εάν η απάντησή σας προηγουμένως ήταν «Ναι»)

Σε ποια από τις παραπάνω κατηγορίες συμπτωμάτων είδατε τη μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη των θεραπειών με TPS και μετά; Να κατατάξετε τις απαντήσεις σας από τη σημαντικότερη πρώτα, προς τη λιγότερο σημαντική. Παρακαλώ απαντήστε με βάση την αρίθμηση που παρατίθεται στον παρακάτω πίνακα.

1^η. _____

2^η. _____

3^η. _____

Παρατίθενται οι κατηγορίες συμπτωμάτων:

1. Ψευδαισθήσεις
2. Παραισθήσεις
3. Σύγχυση - Ταραχή ή Επιθετικότητα
4. Κατάθλιψη ή Δυσφορία
5. Άγχος
6. Απάθεια
7. Αδιαφορία
8. Παρορμητισμός
9. Ευερεθιστότητα
10. Κινητικές Διαταραχές
11. Νυχτερινές Συμπεριφορές
12. Όρεξη και φαγητό
13. Προσανατολισμός
14. Οπτικοχωρική αντίληψη
15. Γλώσσα

Το παρακάτω ερωτηματολόγιο αφορά τον φροντιστή **αποκλειστικά**. Παρακαλώ να απαντήσετε προσωπικά.

EQ-5D

Παρακαλούμε σημειώστε ποιες δηλώσεις περιγράφουν την κατάσταση της υγείας σας ΣΗΜΕΡΑ.

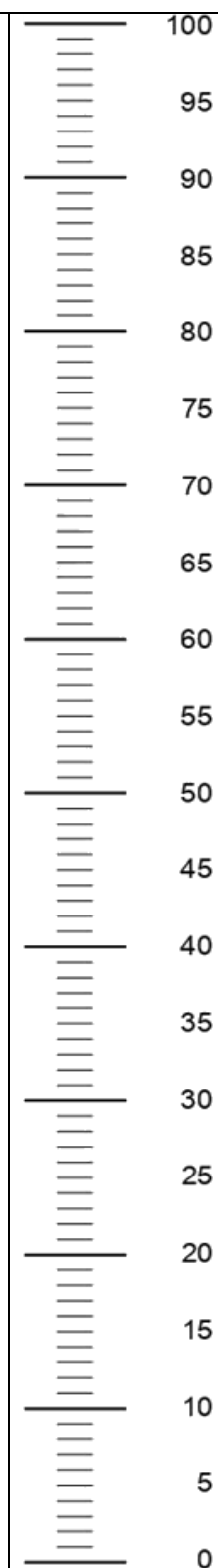
1. Κινητικότητα
 1. Δεν έχω κανένα πρόβλημα στο περπάτημα
 2. Έχω μερικά προβλήματα στο περπάτημα
 3. Είμαι καθηλωμένος/η στο κρεβάτι
2. Αυτοεξυπηρέτηση
 - 1 Δεν έχω κανένα πρόβλημα με την αυτοεξυπηρέτησή μου
 - 2 Έχω μερικά προβλήματα στο να πλένομαι και να ντύνομαι
 3. Είμαι ανίκανος/η να πλυθώ ή να ντυθώ
3. Συνηθισμένες δραστηριότητες (π.χ. δουλειά, μελέτη, νοικοκυριό, οικογενειακές δραστηριότητες ή δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου)
 1. Δεν έχω κανένα πρόβλημα στο να εκτελώ τις συνηθισμένες δραστηριότητές μου
 2. Έχω μερικά προβλήματα στο να εκτελώ τις συνηθισμένες δραστηριότητές μου
 3. Είμαι ανίκανος/η να εκτελώ τις συνηθισμένες δραστηριότητές μου.
4. Πόνος/Δυσφορία
 1. Δεν έχω καθόλου πόνο ή δυσφορία
 2. Έχω μέτριο πόνο ή δυσφορία
 3. Έχω υπερβολικό πόνο ή δυσφορία
5. Άγχος/Θλίψη
 1. Δεν έχω άγχος ή θλίψη
 2. Έχω μέτριο άγχος ή θλίψη
 3. Έχω υπερβολικό άγχος ή θλίψη

ΟΠΤΙΚΟΑΝΑΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ

Παρακαλώ σημειώστε ένα **X** επάνω στην κλίμακα από το 0 (η **χειρότερη** κατάσταση υγείας που μπορείτε να φανταστείτε) έως το 100 (η **καλύτερη** κατάσταση υγείας που μπορείτε να φανταστείτε) που εκφράζει την κατάσταση της δικής σας υγείας **ΣΗΜΕΡΑ** σύμφωνα με την παρακάτω κλίμακα.

Τώρα, παρακαλείστε να γράψετε τον αριθμό που σημειώσατε στην κλίμακα στο παρακάτω κουτάκι:

Η ΥΓΕΙΑ ΣΑΣ ΣΗΜΕΡΑ:



Προθυμία Πληρωμής (Willingness to pay)

Η ερώτηση αυτή αφορά το πώς εκτιμάτε προσωπικά τη θεραπεία με τη μέθοδο TPS, και αν η βελτίωση σε ορισμένες κατηγορίες συμπτωμάτων του ασθενή, θα σας έκανε να πληρώσετε ξανά για τη συγκεκριμένη θεραπεία. Δεδομένου ότι η θεραπεία κατά του ανοϊκού συνδρόμου διαρκώς γίνεται πιο κοστοβόρα, μια πιθανή εξέλιξη είναι ότι οι ασθενείς στο μέλλον θα πρέπει να πληρώνουν μεγαλύτερο ποσό για τη θεραπεία. Ας υποθέσουμε ότι αυτό θα συμβεί, και ότι το κόστος θεραπείας θα αυξηθεί. Σήμερα ένας ασθενής που αντιμετωπίζει τη νόσο πληρώνει για κάθε συνεδρία 300 ευρώ. Πόσο είναι το υψηλότερο ποσό που θα ήσασταν διατεθειμένος/η να πληρώσετε συνολικά για την τρέχουσα θεραπεία σας;

0. Μέχρι 500 ευρώ

1. Περισσότερα από 500 ευρώ.

Η ερώτηση αυτή αφορά το πώς εκτιμάτε προσωπικά τη θεραπεία με τη μέθοδο του TPS, και αν η βελτίωση σε ορισμένες κατηγορίες συμπτωμάτων του ασθενή, θα σας έκανε να πληρώσετε ξανά για τη συγκεκριμένη θεραπεία. Δεδομένου ότι η θεραπεία κατά του ανοϊκού συνδρόμου διαρκώς γίνεται πιο κοστοβόρα, μια πιθανή εξέλιξη είναι ότι οι ασθενείς στο μέλλον θα πρέπει να πληρώνουν μεγαλύτερο ποσό για τη θεραπεία. Ας υποθέσουμε ότι αυτό θα συμβεί και ότι το κόστος θεραπείας θα αυξηθεί. Σήμερα ένας ασθενής που αντιμετωπίζει τη νόσο πληρώνει για κάθε συνεδρία 300 ευρώ. Θα επιλέγατε να συνεχίσετε την τρέχουσα θεραπεία σας με τη μέθοδο του TPS, εάν το κόστος θεραπείας αυξάνονταν κατά 100 ευρώ.

1.ΝΑΙ ☐

0. ΟΧΙ ☐

Cummings, J. L. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 48, S10-S16.

British Columbia Guidelines. The Alzheimer's Questionnaire (AQ©) (2014).

M. Johannesson et al., Willingness to pay for antihypertensive therapy. *Journal of Health Economics* 10 (1991) 461-474. North-Holland.