



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής Νευρολογίας Ευθύμιος Δαρδιώτης

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Διαταραχές ύπνου και γνωστική έκπτωση στην τρίτη ηλικία

Φώτιος Αγγελακούδης

Ψυχολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Φεβρουάριος 2025



**DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF THESSALY**

**POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION**

Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS

Sleep disturbance and cognitive decline in the third age

Aggelakoudis Fotios

Psychologist

Submitted for partial completion of
requirements in order to obtain the
Master of Science Degree on
«NEUROREHABILITATION»

Larisa, February 2025

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει της πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή:

ΦΩΤΗΣ ΑΓΓΕΛΑΚΟΥΔΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

ΣΑΚΚΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήμα Επιστήμης Φυσικής
Αγωγής και Αθλητισμού ΠΘ

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Σακκάς Γεώργιος- (Επιβλέπων),
2. Ευθύμιος Δαρδιώτης
3. Αργυρώ Κρασέ

Αναπληρωματικό μέλος:

Αργυρώ Κρασέ

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Sleep disturbance and cognitive decline in the third age

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου αρχικά προς τον επιβλέποντα καθηγητή Σακκά Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού ΠΘ για την πολύτιμη καθοδήγηση και συμπαράσταση όλο τον καιρό της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον διευθυντή του ΠΜΣ «Νευροαποκατάση» κ. Δαρδιώτη Ευθύμιο, τον υπεύθυνο της Γνωστικής κατεύθυνσης κ. Λάμπρο Μεσσήνη καθώς και όλο το διδακτικό και βοηθητικό προσωπικό που με τις γνώσεις και την εμπειρία τους βοήθησαν έμμεσα στην ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας μου αλλά και άμεσα στην εκπαίδευση μου ώστε να προάγω σωστά το επιστημονικό μου έργο μετά το πέρας αυτού του προγράμματος.

Δεν θα μπορούσα βέβαια να ξεχάσω τους γονείς μου που με υπομονή με μεγάλωσαν με τις πιο σωστές αρχές και με υποστήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής μου, από τα μαθητικά χρόνια μέχρι και σήμερα.

Τελευταία, αλλά εξίσου σημαντική, άφησα τη σύζυγό μου την οποία θέλω να ευχαριστήσω για την υπομονή της και την υποστήριξη που μου έδειξε σε όλο αυτό το χρονικό διάστημα και με παρακινούσε να συνεχίσω να διαβάζω και να εργάζομαι γι' αυτό που αγαπάω.

Αγγελικούδης Φώτιος

Περίληψη

Λόγω της παγκόσμιας δημογραφικής αλλαγής, παρατηρείται σε ολόκληρο τον κόσμο μια διαρκής αύξηση στον αριθμό των ηλικιωμένων. Η αύξηση αυτή συνεπάγεται και τη συχνότερη εμφάνιση περιστατικών με γνωστική έκπτωση και άνοια, καθώς και αύξηση των ατόμων που εμφανίζουν διαταραχές του ύπνου. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να διερευνηθεί η συσχέτιση των διαταραχών του ύπνου στους ηλικιωμένους με γνωστική έκπτωση. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για το στόχο αυτό είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση. Τα αποτελέσματα που αναδείχθηκαν από τη συγκεκριμένη εργασία απέδειξαν ότι η γήρανση συνοδεύεται από αλλαγές στη δομή του ύπνου, με εναπόθεση β-αμυλοειδούς και Ταυ πρωτεϊνών, καθώς και την εκδήλωση αγγειακών διαταραχών που ευθύνονται για την εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης. Παράλληλα, η έκπτωση αυτή στους ηλικιωμένους αποτελεί αιτία εμφάνισης διαταραχών του ύπνου. Επομένως, υπάρχει μια μορφή αμφίδρομης σχέσης μεταξύ της γνωστικής έκπτωσης και των διαταραχών του ύπνου. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η αϋπνία ή ο ανεπαρκής ύπνος σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Alzheimer και η αϋπνία, οι διαταραχές συμπεριφοράς του ύπνου REM, το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών και υπνικής άπνοιας, καθώς και η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας με τη νόσο του Parkinson. Επίσης, υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που αναδεικνύουν τη θεραπεία των διαταραχών του ύπνου ως ένα παράγοντα βελτίωσης της γνωστικής λειτουργίας. Συνεπώς, οι διαταραχές αυτές θα πρέπει να εντοπίζονται το συντομότερο δυνατό και να αντιμετωπίζονται έγκαιρα. Οι θεραπευτικές διαδικασίες που μπορούν εφαρμοστούν σε αυτήν την κατηγορία των ασθενών κατηγοριοποιούνται σε φαρμακευτικές και μη. Στις φαρμακευτικές περιλαμβάνονται η χρήση ορισμένων αντικαταθλιπτικών, αντιχολινεργικών και αντιψυχωσικών φαρμάκων, καθώς και η χορήγηση της μελατονίνης. Από την άλλη πλευρά, στις μη φαρμακευτικές μεθόδους εντάσσονται η σωματική δραστηριότητα, η φωτοθεραπεία, η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος, η χρήση CPAP, η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία και η αλλαγή καθημερινών συμπεριφορών. Τέλος, θα πρέπει να τονιστεί ότι η περαιτέρω έρευνα για τις διαταραχές του ύπνου μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση των ασθενών, να καθορίσει την πορεία της γνωστικής εξασθένησής τους και να περιορίσει τον κίνδυνο αναποτελεσματικών θεραπευτικών διαδικασιών στις παθήσεις της γνωστικής έκπτωσης.

Λέξεις – κλειδιά: Γήρανση, γνωστική έκπτωση, διαταραχές ύπνου, θεραπεία, συσχέτιση

Abstract

Due to global demographic demographic change, there is a continuous increase in the number of elderly people around the world. This increase implies the more frequent occurrence of cases with cognitive decline and dementia. Similarly, there is an increase in people who experience sleep disorders. The purpose of this work is to investigate the correlation of sleep disorders in the elderly with cognitive impairment. The method used for the objective is the literature review. The results that emerged from this work proved that aging is accompanied by changes in the structure of sleep, with the deposition of β -amyloid and Tau proteins, as well as the manifestation of vascular disorders that are responsible for the manifestation of cognitive decline. At the same time, the manifestation of cognitive decline in the elderly has been directly linked to the occurrence of sleep disorders. Therefore, the bidirectional relationship between cognitive decline and sleep disorders was highlighted. It is worth noting that insomnia or insufficient sleep is associated with an increased risk of Alzheimer's disease, and insomnia, REM sleep behavior disorders, restless legs syndrome and sleep apnea, as well as excessive daytime sleepiness with Parkinson's disease. It is worth noting that there are research data that highlight the treatment of sleep disorders as a factor in improving cognitive function. Therefore, these disorders should be identified as soon as possible and treated promptly. The therapeutic procedures that can be applied to this category of patients are categorized into pharmaceutical and non-pharmacological ones. Pharmaceuticals include the use of certain antidepressants, anticholinergic and antipsychotic drugs, as well as the administration of melatonin. On the other hand, non-pharmacological methods include physical activity, phototherapy, transcranial direct current stimulation, the use of CPAP, cognitive behavioral therapy, and changing daily behaviors. Finally, it should be emphasized that further research on sleep disorders can improve the prognosis of patients, determine the course of their cognitive impairment and limit the risk of ineffective therapeutic procedures in the diseases of cognitive decline.

Key words: Aging, cognitive decline, sleep disorders, treatment, correlation

Περιεχόμενα

Κατάλογος συντομογραφιών.....	9
Κατάλογος εικόνων και πινάκων	10
Εισαγωγή	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Γνωστική έκπτωση.....	14
1.1 Ορισμός	14
1.2 Αίτια εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης.....	14
1.3 Η παθοφυσιολογία των γνωστικών διαταραχών	15
1.4 Κλινική εικόνα ασθενών με γνωστική έκπτωση	16
1.5 Η αξιολόγηση της γνωστικής έκπτωσης.....	17
1.6 Η θεραπεία της γνωστικής έκπτωσης	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Διαταραχές του ύπνου	22
2.1 Ορισμός	22
2.2. Αίτια εμφάνισης διαταραχών του ύπνου.....	22
2.3 Κλινική εικόνα και αξιολόγηση των διαταραχών του ύπνου.....	24
2.4 Η θεραπεία των διαταραχών του ύπνου	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Διαταραχές ύπνου και γνωστική έκπτωση σε ηλικιωμένους ασθενείς	28
3.1 Γήρανση και διαταραχές του ύπνου	28
3.1.1 Παράγοντες αλλοίωσης της αρχιτεκτονικής του ύπνου στους ηλικιωμένους.....	29
3.1.2 Οι κυτταρικές μεταβολές της γήρανσης που επηρεάζουν τον ύπνο	31
3.1.3 Η αϋπνία στους ηλικιωμένους ανθρώπους.....	31
3.1.4 Η συσχέτιση του άγχους και της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους	32
3.1.5 Ο χρόνιος πόνος στους ηλικιωμένους και οι διαταραχές ύπνου.....	32
3.1.6 Η αναπηρία στους ηλικιωμένους και οι διαταραχές του ύπνου.....	32
3.2 Η συσχέτιση του ύπνου με τη γνωστική έκπτωση στους ηλικιωμένους ανθρώπους	33
3.2.1 Η επίπτωση των γνωστικών διαταραχών στον ύπνο των ηλικιωμένων.....	34
3.2.2 Η διαταραχή του ύπνου ως παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης γνωστικής έκπτωσης σε ηλικιωμένους.....	35

3.2.3 Μηχανισμοί συσχέτισης της γνωστικής έκπτωσης με τις διαταραχές ύπνου στους ηλικιωμένους	38
3.3 Υποτύποι γνωστικής έκπτωσης και διαταραχών ύπνου	39
3.3.1 Η νόσος του Alzheimer	39
3.3.2 Η νόσος του Parkinson και οι συναφείς καταστάσεις.....	42
3.4 Αξιολόγηση και θεραπεία διαταραχών ύπνου και γνωστικής έκπτωσης σε ηλικιωμένους ασθενείς	44
3.4.1 Θεραπεία αϋπνίας	45
3.4.2 Η θεραπεία της ημερήσιας υπνηλίας	47
3.4.3 Θεραπεία αναπνευστικών διαταραχών στον ύπνο.....	48
3.4.4 Θεραπεία της διαταραχής συμπεριφοράς του ύπνου REM	48
Συζήτηση.....	49
Προτάσεις	53
Συμπέρασμα	54
Βιβλιογραφία	55
Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία.....	55
Ξενόγλωσση βιβλιογραφία	55

Κατάλογος συντομογραφιών

Αβ	Αμυλοειδείς β πρωτεΐνες
ΑΜΕΑ	Άτομα με Ειδικές Ανάγκες
ΑΜΤΣ	Συνοπτικό Τεστ Ελέγχου της Νοητικής Επίδοσης
CPAP	Συνεχής Θετική Πίεση Αεραγωγών
DRS	Κλίμακα Διαβάθμισης της Άνοιας
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
ΗΕΓ	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής
ICSD	Διεθνή Ταξινόμηση των Διαταραχών του Ύπνου
IQCODE	Σύντομο Ερωτηματολόγιο Πληροφοριών που αφορά τη Γνωστική Έκπτωση στους Ηλικιωμένους
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
Mini-Cog	Το Σύντομο Εργαλείο Εκτίμησης Νοητικής Λειτουργίας
MMSE	Σύντομη Εξέταση Ψυχικής Κατάστασης
REM	Ύπνος ταχείας κίνησης οφθαλμών

Κατάλογος εικόνων και πινάκων

Εικόνα 1. Απεικόνιση της αποβολής των αποβλήτων από τον εγκέφαλο μέσω του γλυμφατικού συστήματος.....	41
Πίνακας 1 Συνήθη ευρήματα μαγνητικής τομογραφίας σε ασθενείς με γνωστική εξασθένηση	19
Πίνακας 2 Οι μεταβολές του ύπνου και του κιρκάδιου ρυθμού λόγω γήρανσης	28

Εισαγωγή

Η γήρανση του ατόμου συνδέεται με μια φυσιολογική παρακμή σε ορισμένους γνωστικούς τομείς. Ωστόσο, σε κλινικές καταστάσεις, όπως η άνοια ή η ήπια γνωστική εξασθένηση, η γνωστική αυτή έκπτωση του ατόμου είναι ακόμα πιο έντονη σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα (Guarino et al., 2019; Guarino et al., 2020). Αξίζει να αναφερθεί ότι η άνοια επηρεάζει επί του παρόντος περισσότερα από 55 εκατομμύρια άτομα και μέχρι το 2030 ο αριθμός αυτός αναμένεται να αγγίξει τα 78 εκατομμύρια (Casagrande et al., 2022). Η πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτών προκαλείται από τη νόσο του Alzheimer (Ashraf et al., 2016). Ως εκ τούτου, η έγκαιρη ανίχνευση πιθανών πρόδρομων ουσιών της άνοιας, σε συνδυασμό με τη διάγνωση και τη θεραπεία των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, αποκτούν στις μέρες μας διαρκώς μεγαλύτερη σημασία (Casagrande et al., 2022).

Παράλληλα, η γήρανση εμφανίζει άμεση συσχέτιση με τη μειωμένη ποιότητα του ύπνου. Πιο συγκεκριμένα, η αρχιτεκτονική του ύπνου μεταβάλλεται με την αλλαγή της ηλικίας. Με την αύξηση της ηλικίας παρατηρείται μείωση στο στάδιο των αργών κυμάτων του ύπνου, καθώς και στην περίοδο ταχείας κίνησης των ματιών (REM; Mander et al., 2017). Ως απόρροια αυτών των αλλαγών είναι η εμφάνιση διαταραχών του ύπνου, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μειωμένη διάρκεια και ποιότητα, ημερήσια υπνηλία και αυξημένο κατακερματισμό του ύπνου (Casagrande et al., 2022). Οι διαταραχές αυτές είναι συχνότερες στους ηλικιωμένους ασθενείς και εντοπίζονται συχνότερα σε άτομα με παθολογική γήρανση (Gadie et al., 2017; Mander et al., 2017). Ως εκ τούτου, ο παράγοντας ηλικία θα πρέπει να συνυπολογίζεται, τόσο στην αύξηση του επιπολασμού των αναπνευστικών διαταραχών στη διάρκεια του ύπνου, όσο και στις γνωστικές αλλαγές που ενισχύονται με την αύξηση της ηλικίας (Peppard et al., 2013).

Αξίζει βέβαια να τονιστεί ότι η κακή ποιότητα του ύπνου που οφείλεται στο γήρας, εμφανίζει μεγάλη συσχέτιση με την επιδείνωση των γνωστικών λειτουργιών (Gadie et al., 2017). Χαρακτηριστικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας έρευνας, οι ηλικιωμένοι με μακροχρόνια αϋπνία και χρήση υπνωτικών είχαν διπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν άνοια κατά τη διάρκεια της τριετούς περιόδου παρακολούθησής τους, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Chen et al., 2012). Από την άλλη πλευρά, οι διαταραχές του ύπνου και του κιρκάδιου ρυθμού εντοπίζονται συχνά σε ασθενείς με γνωστικές διαταραχές. Για παράδειγμα, η δυσλειτουργία του κιρκάδιου ρυθμού και οι διαταραχές του ύπνου είναι ορισμένα από τα πιο κοινά χαρακτηριστικά που εκδηλώνονται στους ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του Alzheimer (Musiek et al., 2015). Επίσης, η ύπαρξη διαταραχών του ύπνου κατά το προκλινικό ή κλινικό στάδιο ανάπτυξης της συγκεκριμένης γνωστικής διαταραχής, επισημαίνουν τον κεντρικό ρόλο του ύπνου στην παθογένεση και την ανάπτυξη της άνοιας (Uddin et al., 2020).

Επιπλέον, ο επιπολασμός των διαταραχών του ύπνου σε ασθενείς με την άνοια είναι ιδιαίτερα υψηλός. Οι συχνότερες εξ αυτών των διαταραχών που εντοπίζονται στα συγκεκριμένα άτομα είναι η διαταραχή συμπεριφοράς στο στάδιο ύπνου των αργών κυμάτων, η αυξημένη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και το σύνδρομο υπνικής άπνοιας (Wennberg et al., 2017). Χαρακτηριστικά, περίπου το 45% των ασθενών με Alzheimer αντιμετωπίζουν δυσκολίες με τον ύπνο τους. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, οι διαταραχές αυτές μπορεί να προϋπάρχουν για αρκετά χρόνια προτού ο ασθενής διαγνωστεί από τη συγκεκριμένη πάθηση (Urrestarazu & Iriarte, 2016).

Αυτή η συσχέτιση οφείλεται στο γεγονός ότι η ποιότητα του ύπνου επηρεάζει άμεσα τις καθημερινές δραστηριότητες και την ψυχολογία του ατόμου, καθώς και τη γνωστική και σωματική του ευεξία (Gothe et al., 2020; Casagrande et al., 2021). Αξίζει να σημειωθεί ότι, ο αθροιστικός δείκτης διαταραχών του ύπνου, εν αντιθέσει με την εκδήλωση συγκεκριμένων συμπτωμάτων κακού ύπνου, αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης γνωστικής εξασθένησης (Gadie et al., 2017). Παράλληλα, υπάρχει ένας φυσιολογικός μηχανισμός μέσω του οποίου η έλλειψη ύπνου αυξάνει τη συσσώρευση των αμυλοειδών β πρωτεϊνών (Αβ) στον εγκέφαλο, πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην εμφάνιση της νόσου του Alzheimer. Αντίθετα, ο σωστός ύπνος μειώνει τη δημιουργία του Αβ συμπλέγματος και ενισχύει την κάθαρσή του (Xie et al., 2013).

Με γνώμονα τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της ηλικίας με τις διαταραχές του ύπνου και την γνωστική έκπτωση του ατόμου. Ωστόσο, οι διαταραχές του ύπνου μπορούν να συμβούν και ως αποτέλεσμα άλλων παραγόντων που δεν συνδέονται με τη γήρανση του ατόμου, κατάσταση που δεν συνάδει απαραίτητα με τη μεταβολή της γνωστικής τους λειτουργία και ως εκ τούτου την εμφάνιση παθολογικών αλλαγών που μπορούν να οδηγήσουν στη γνωστική τους έκπτωση. Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας έρευνας που παρατηρήθηκε στην Κίνα, η συσχέτιση των διαταραχών του ύπνου με τα κλινικά συμπτώματα σε Κινέζους ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι είτε εμφανίζουν, είτε όχι γνωστική έκπτωση δεν είναι απόλυτα σαφής (Mei et al., 2023). Ως εκ τούτου, υπάρχουν κλινικά δεδομένα που δεν επισημαίνουν τη συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων (Mecca et al., 2018). Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν ερευνητές που αναφέρουν υψηλότερη γνωστική λειτουργία σε ένα μεγάλο δείγμα συμμετεχόντων που πάσχουν από αϋπνία (Kyle et al., 2017).

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η διερεύνηση της συσχέτισης των διαταραχών του ύπνου με τη γνωστική έκπτωση στους ηλικιωμένους ανθρώπους. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την επίτευξη αυτού του στόχου είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση. Με την ανασκόπηση αυτή, διερευνήθηκαν τα δεδομένα που υπάρχουν διεθνώς και επιλέχθηκαν εκείνα που βοηθούν ώστε να απαντηθούν τα εξής ερωτήματα:

- Ποια είναι η συσχέτιση της αύξησης της ηλικίας με τις διαταραχές του ύπνου;

- Πως οι γνωστικές διαταραχές στους ηλικιωμένους ασθενείς συσχετίζονται με τις διαταραχές του ύπνου στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα;
- Ποια είναι η διασύνδεση ανάμεσα στους υποτύπους της γνωστικής έκπτωσης και στις διαταραχές του ύπνου στους ηλικιωμένους;
- Ποιες είναι θεραπευτικές μέθοδοι για την εξάλειψη αυτών των διαταραχών στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα;

Με γνώμονα τα παραπάνω, η εργασία αυτή έχει διαρθρωθεί σε κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο επισημαίνεται η έννοια της γνωστικής έκπτωσης. Πιο συγκεκριμένα, διατυπώνεται ο ορισμός της και επισημαίνονται τα αίτια που προκαλούν την εμφάνισή τους, καθώς και η παθοφυσιολογία τους. Επίσης, στο κεφάλαιο αυτό γίνεται λόγος στις μεθόδους αξιολόγησής της και αναφέρονται οι θεραπευτικές διαδικασίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξάλειψη αυτής της γνωστικής διαταραχής.

Στη συνέχεια, στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται λόγος στις διαταραχές του ύπνου. Ειδικότερα, επισημαίνεται ο ορισμός τους και αναφέρονται τα αίτια που μπορούν να τις προκαλέσουν. Συνάμα γίνεται λόγος για την κλινική εικόνα αυτών των διαταραχών και επισημαίνονται οι διαδικασίες που μπορούν να ακολουθηθούν για την θεραπεία τους.

Τέλος, στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται η διερεύνηση της συσχέτισης των διαταραχών του ύπνου σε ασθενείς της τρίτης ηλικίας που πάσχουν από γνωστικές δυσλειτουργίες. Πιο συγκεκριμένα, στο κεφάλαιο αυτό απαντώνται τα ερευνητικά ερωτήματα της εργασίας αυτής. Ως εκ τούτου, επισημαίνονται οι συσχετίσεις που παρατηρούνται μεταξύ της γήρανσης και των διαταραχών του ύπνου. Παράλληλα, αναφέρονται οι τρόποι με τους οποίους οι γνωστικές διαταραχές επηρεάζουν τη φυσιολογική διαδικασία του ύπνου στους ηλικιωμένους ασθενείς και αντίστροφα. Επίσης, επισημαίνονται ορισμένοι υποτύποι γνωστικής έκπτωσης και η σύνδεσή τους με τις διαταραχές του ύπνου. Τέλος, το κεφάλαιο αυτό καταλήγει στις θεραπευτικές μεθόδους που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αντιμετωπιστούν οι διαταραχές του ύπνου στους ηλικιωμένους ασθενείς με γνωστική έκπτωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Γνωστική έκπτωση

1.1 Ορισμός

Η γνώση είναι εκείνη η νοητική διαδικασία που επιτρέπει την κατανόηση γεγονότων μέσω της σκέψης, των αισθήσεων και της εμπειρίας. Περιλαμβάνει διάφορες πτυχές πνευματικών λειτουργιών και διαδικασιών υψηλού επιπέδου, όπως η μνήμη, η λήψη αποφάσεων, ο προγραμματισμός, η συλλογιστική, η κρίση, η προσοχή, η γλώσσα, η οπτικοχωρική λειτουργία και η αντίληψη. Μέσω αυτών των διαδικασιών η υπάρχουσα γνώση χρησιμοποιείται για να παραχθεί νέα (Dhakal & Bobrin, 2023).

Από την άλλη πλευρά, με τον όρο γνωστικό έλλειμμα περιγράφεται οποιαδήποτε διαταραχή παρατηρείται στους διάφορους γνωστικούς τομείς του ατόμου. Το έλλειμμα αυτό δεν περιορίζεται σε κάποια συγκεκριμένη ασθένεια ή πάθηση, αλλά μπορεί να αποτελεί ένα σύμπτωμα της υποκείμενης νόσου του ατόμου. Εναλλακτικά για την κατάσταση αυτή χρησιμοποιείται ο όρος της γνωστικής εξασθένησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η κατάσταση αυτή μπορεί να είναι είτε παροδική, είτε να αποτελεί μια προοδευτικά επιδεινούμενη χρόνια νόσο (Dhakal & Bobrin, 2023).

Τέλος, οι γνωστικές διαταραχές κατατάσσονται στην κατηγορία των νευρογνωστικών μεταβολών και περιλαμβάνουν στον ορισμό τους όλες εκείνες τις καταστάσεις που βλάπτουν σημαντικά τις γνωστικές λειτουργίες του ατόμου, σε σημείο που να αδυνατεί να ολοκληρώσει τις φυσιολογικές του λειτουργίες χωρίς θεραπεία. Η πιο γνωστή πάθηση που σχετίζεται με τη γνωστική εξασθένηση είναι η νόσος του Alzheimer (Dhakal & Bobrin, 2023).

1.2 Αίτια εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης

Τα γνωστικά ελλείμματα μπορεί να εμφανιστούν είτε από τη γέννηση του ατόμου, είτε να προκληθούν αργότερα λόγω διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως είναι οι νευρολογικές διαταραχές, οι ψυχικές ασθένειες και η εγκεφαλική βλάβη. Αξίζει να σημειωθεί ότι η κατάσταση αυτή εντοπίζεται συχνότερα στους ηλικιωμένους ανθρώπους, χωρίς αυτό βέβαια να σημαίνει ότι κάθε άνθρωπος αυτής της ηλικίας θα εμφανίσει και τη συγκεκριμένη διαταραχή (Dhakal & Bobrin, 2023).

Μερικές από τις πρώιμες αιτίες του γνωστικού ελλείμματος είναι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες ή τα γενετικά σύνδρομα, η προγεννητική έκθεση σε φάρμακα, ο υποσιτισμός, η υπογλυκαιμία, ο νεογνικός ίκτερος, ο υποθυρεοειδισμός, η προωρότητα, η υποξία, τα τραύματα και η δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα ή μόλυβδο. Ειδικότερα, ο συστηματικός ερυθθηματώδης λύκος και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις, ο υποσιτισμός, η δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα, οι μεταβολικές καταστάσεις, οι θεραπείες του καρκίνου και ο αυτισμός είναι ορισμένες από τις αιτίες που

μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση της συγκεκριμένης διαταραχής κατά το στάδιο της παιδικής ή εφηβικής ηλικίας (Dhakal & Bobrin, 2023). Με την αύξηση της ηλικίας η γνωστική έκπτωση μπορεί να οφείλεται σε καταστάσεις όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, η άνοια, η κατάθλιψη, το παραλήρημα, το αλκοόλ, η κατάχρηση ουσιών, η σχιζοφρένεια, οι όγκοι στον εγκέφαλο, οι ανεπάρκειες βιταμινών, οι ορμονικές ανισορροπίες και ορισμένες χρόνιες παθήσεις (Anand and Schoo, 2024; Sanford, 2017; Dhakal & Bobrin, 2023). Επιπλέον, παθολογικές καταστάσεις του εγκεφάλου, όπως η νόσος του Alzheimer, η νόσος του Parkinson, η άνοια με σωμάτια Lewy, η νόσος του Huntington, η άνοια του HIV και η νόσος πρίον μπορούν να οδηγήσουν σε γνωστική έκπτωση. Παράλληλα, φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως τα ηρεμιστικά, τα αντιχολινεργικά και τα γλυκοκορτικοειδή έχουν συσχετιστεί με τη γνωστική έκπτωση του ατόμου. Τέλος, ο τραυματισμός στο κεφάλι και η μόλυνση των μηνίγγων ή του εγκεφάλου από κάποιο μικρόβιο μπορούν να αποτελέσουν αιτία εμφάνισης γνωστικών ελλειμμάτων σε οποιαδήποτε ηλικία (Anand and Schoo, 2024; Belanoff et al., 2001; Kalachnik et al., 2002).

1.3 Η παθοφυσιολογία των γνωστικών διαταραχών

Η γενική παθοφυσιολογία της γνωστικής έκπτωσης και των γνωστικών ελλειμμάτων στηρίζεται στις βλάβες του νευρωνικού δικτύου. Πιο συγκεκριμένα, βλάβες στη φαιά ουσία, στα βασικά γάγγλια και στη λευκή ουσία, ευθύνονται για την εμφάνιση αυτών των διαταραχών. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ανάλογα με την περιοχή που θα επηρεαστεί, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και το γνωστικό έλλειμμα που θα προκληθεί. Χαρακτηριστικά, στην περίπτωση που η βλάβη εντοπιστεί στον βρεγματικό λοβό, τότε το άτομο αυτό εμφανίζει αδυναμία στο ντύσιμο και στην οπτικοχωρική του λειτουργία. Αντίστοιχα, η βλάβη στο νευρωνικό δίκτυο του μετωπιαίου λοβού μπορεί να επιφέρει γνωστικά ελλείμματα σχετικά με τον προγραμματισμό και την αφηρημένη κατανόηση, ενώ η βλάβη στους κροταφικούς λοβούς προκαλεί γνωστικές διαταραχές που αφορούν τη μνήμη και τη γλώσσα (Dhakal & Bobrin, 2023).

Τα αίτια αυτών των βλαβών οφείλονται σε τοξικότητα των νευρώνων από διάφορες μεταβολικές διαταραχές ή έκθεση σε βαρέα μέταλλα ή τοξίνες, όπως είναι το τολουόλιο. Επίσης, μπορεί να προκληθούν ως αποτέλεσμα κάποιας λοίμωξης ή άμεσου τραυματισμού, όπως ο τραυματισμός στο κεφάλι ή ισχαιμικής βλάβης, καθώς και ως μια μορφή μετεγχειρητικής επιπλοκής ή εξαιτίας του καρκίνου. Επιπλέον, οι αλλοιώσεις αυτές μπορούν να προκληθούν και ως αποτέλεσμα των νευροεκφυλιστικών διαταραχών, όπως είναι η νόσος του Alzheimer, το Parkinson, η σκλήρυνση κατά πλάκας ή η νόσος του Huntington (Markousis-Mavrogenis et al., 2022; Dhakal & Bobrin, 2023). Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι συγκεκριμένες παθήσεις φαίνεται να

βλάπτουν άμεσα το νευρωνικό δίκτυο του ατόμου μέσω της ανοσολογικής αλληλεπίδρασης τους με αυτό (Dhakal & Bobrin, 2023).

1.4 Κλινική εικόνα ασθενών με γνωστική έκπτωση

Οι γνωστικές διαταραχές δεν αποτελούν από μόνες τους μια μορφή ασθένειας. Τουναντίον, εκδηλώνονται ως συμπτώματα μιας υποκείμενης πάθησης. Ο ασθενής μπορεί να παρατηρήσει μόνος του αυτές τις αλλαγές ή τις περισσότερες φορές, οι αλλαγές αυτές μπορούν να γίνουν αντιληπτές από τους φροντιστές και τον οικογενειακό ή φιλικό περίγυρο του ασθενούς (McCollum and Karlawish, 2020). Οι συνηθέστερες αλλαγές που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς είναι η δυσκολία στη μνήμη, στη διαδικασία της εκμάθησης και στη συγκέντρωση. Επίσης, εκδηλώνουν προβλήματα στην όραση, δυσκολία στην ομιλία και στην αναγνώριση προσώπων και τοπίων. Επιπλέον, η διάθεσή τους, η συμπεριφορά τους και η ομιλία τους μεταβάλλεται διαρκώς, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις τα άτομα αυτά εμφανίζουν σύγχυση, ταραχή και δυσκολία στο να πραγματοποιήσουν τις συνηθισμένες καθημερινές τους εργασίας (McCollum and Karlawish, 2020; Dhakal & Bobrin, 2023).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει και το γεγονός ότι, η γνωστική εξασθένηση μπορεί να εκδηλωθεί με διάφορα συμπτώματα, τα οποία εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την υποκείμενη διαταραχή ή πάθηση. Επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν να εμφανιστούν ως επείγουσες καταστάσεις, γεγονός που χρήζει άμεσης αντιμετώπισής τους. Για παράδειγμα, στις περιπτώσεις που υπάρχουν λοιμώδη αίτια, η γνωστική εξασθένηση μπορεί να εμφανιστεί με πυρετό, πονοκέφαλο, επιληπτικές κρίσεις, δυσκαμψία στον αυχένα, κακουχία, έμετο και ναυτία. Αντίστοιχα, στις περιπτώσεις των μεταβολικών διαταραχών μπορεί να εκδηλωθεί με τη μορφή κοιλιακού άλγους, απώλεια συνείδησης, επιπλοκές στο ουροποιητικό, βραδυκαρδία, μυϊκή αδυναμία, δύσπνοια, υπερβολική δίψα, ναυτία και ταχυκαρδία (Dhakal & Bobrin, 2023).

Παράλληλα, τα γνωστικά ελλείμματα δύναται να συνοδεύουν και άλλες παθήσεις ή παθολογικές καταστάσεις, όπως τραυματισμούς στο κεφάλι, την άνοια και τα εγκεφαλικά επεισόδια. Επίσης, ο ασθενής με γνωστική έκπτωση μπορεί να παρουσιάσει αλλαγές στη συμπεριφορά του, ανισορροπία, σοβαρούς πονοκεφάλους, μούδιασμα (Dhakal & Bobrin, 2023), μεταβολές στον ύπνο (Ju et al., 2014; Cross et al., 2017) και παράλυση (Dhakal & Bobrin, 2023).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην κατηγορία των γνωστικών διαταραχών περιλαμβάνονται το παραλήρημα, καθώς και οι ήπιες ή μείζονες νευρογνωστικές αλλοιώσεις, καταστάσεις που μπορούν να εκδηλωθούν με διάφορους τρόπους. Ειδικότερα, το παραλήρημα αναπτύσσεται πολύ γρήγορα και σε σύντομο χρονικό διάστημα. Χαρακτηρίζεται κυρίως από διαταραχές στη γνωστική

λειτουργία. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις του είναι ο αποπροσανατολισμός, ο ενθουσιασμός, η αλλαγές στη συνείδηση, η σύγχυση, οι ψευδαισθήσεις και οι αυταπάτες. Η έναρξή του μπορεί να κυμαίνεται από λεπτά έως ώρες και σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμα και ημέρες, ενώ η διάρκειά του κυμαίνεται από μερικές ώρες έως και εβδομάδες. Επιπλέον, μπορεί να συνοδεύεται από εναλλαγές στη διάθεση, στη συμπεριφορά και μειωμένη προσοχή. Αξίζει να τονιστεί ότι, συνήθως προϋπάρχει κάποια υποκείμενη νόσος ή έχει πραγματοποιηθεί κάποια χειρουργική επέμβαση για να μπορέσει να εκδηλωθεί. Επιπρόσθετα, στις περιπτώσεις που το παραλήρημα εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο, ενισχύεται η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών και παράτασης στη διάρκεια νοσηλείας τους (Dhakal & Bobrin, 2023).

Από την άλλη πλευρά, οι ήπιες ή μείζονες νευρογνωστικές διαταραχές εμφανίζουν μεγαλύτερη συσχέτιση με την αύξηση της ηλικίας. Οι διαταραχές αυτές αναπτύσσονται αργά και κύριο χαρακτηριστικό τους, εκτός από τις γνωστικές βλάβες είναι η απώλεια μνήμης. Επίσης, μπορεί να προκαλέσουν αλλαγές τη συμπεριφορά, διέγερση και ψύχωση. Ωστόσο, ανάλογα με τη σοβαρότητα που θα εκδηλωθούν αυτές οι παθολογικές καταστάσεις, οι νευρογνωστικές διαταραχές μπορεί να είναι από ήπιες έως πολύ σοβαρές. Στις μείζονες νευρογνωστικές διαταραχές, δηλαδή στην άνοια, τα άτομα εμφανίζουν σοβαρή γνωστική έκπτωση και αναπτύσσουν σχέσεις εξάρτησης με τους φροντιστές τους. Αντίθετα, στην ήπια μορφή αυτής της διαταραχής, οι ασθενείς εμφανίζουν μέτρια γνωστική έκπτωση και διατηρούν την ανεξαρτησία τους στις καθημερινές τους δραστηριότητες. Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι, για να μπορέσει ένα άτομο να διαγνωστεί ότι πάσχει από τη συγκεκριμένη μορφή διαταραχών, θα πρέπει να αποκλειστεί πρώτα η πιθανότητα εμφάνισης του παραληρήματος και άλλων ψυχικών παθήσεων. Τέλος, στις περιπτώσεις που η άνοια αυτή οφείλεται κυρίως σε παράγοντες μη αναστρέψιμους, όπως η ηλικία, τότε η αλλοίωση που επιφέρει στη γνωστική τους ικανότητα και στην μνήμη θα είναι δια βίου (Morley et al., 2015; Dhakal & Bobrin, 2023).

1.5 Η αξιολόγηση της γνωστικής έκπτωσης

Η ορθή αξιολόγηση της γνωστικής έκπτωσης ενός ατόμου στηρίζεται στη λήψη λεπτομερούς ιστορικού τόσο από τον ίδιο τον ασθενή, όσο και από τα μέλη της οικογενείας του για να μπορέσει να αποσαφηνισθεί η χρονική στιγμή της έναρξης, η διάρκεια των συμπτωμάτων, οι επιπτώσεις που επιφέρει στην καθημερινή ζωή και οι αλλαγές που προκαλεί σε σχέση με το πρότερο λειτουργικό επίπεδο. Επίσης, μέσω του ιστορικού είναι αναγκαία η κλινική εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς, στην οποία περιλαμβάνεται ένα ευρύ φάσμα πληροφοριών που συλλέγονται από την φυσική εξέτασή του και την αξιολόγηση της νευρολογικής και ψυχικής του κατάστασης. Ως εκ τούτου, το ιστορικό του ασθενούς θα πρέπει να εστιάζει στις αλλαγές που

επέρχονται στην γνωστικές του λειτουργίες και στην ικανότητά του για αυτοφροντίδα, όπως η υγιεινή και το μαγείρεμα. Επίσης, είναι σημαντικό να εντοπίζει την ύπαρξη σωματικών συμπτωμάτων, όπως αλλαγές στη διάθεση και στη συμπεριφορά και να γίνεται πλήρης καταγραφή της αγωγής που λαμβάνει ο ασθενής (McCollum & Karlawish, 2020; Dhakal & Bobrin, 2023).

Η αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων του ατόμου μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση διαφόρων εργαλείων προσυμπτωματικού ελέγχου. Μέσω του ελέγχου αυτού μπορούν να εντοπιστούν εκείνοι οι ασθενείς που χρήζουν περαιτέρω διαγνωστικής αξιολόγησης. Ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εργαλεία γι' αυτήν την διαδικασία είναι η σύντομη εξέταση ψυχικής κατάστασης (MMSE). Ωστόσο, υπάρχουν και άλλα νέα και αρκετά βελτιωμένα εργαλεία που είναι κατάλληλα για τη χρήση τους στο χώρο της πρωτοβάθμιας φροντίδας. Τα πιο δημοφιλή εξ αυτών είναι (Βοσκού κ.α. 2017; Πετρίδου, 2021):

- Το εργαλείο αξιολόγησης της γνωστικής ικανότητας από γενικό γιατρό (GPCOG)
- Η Γνωστική Αξιολόγηση του Μόντρεαλ (MoCA)
- Το Σύντομο Εργαλείο Εκτίμησης Νοητικής Λειτουργίας (Mini-Cog)
- Το Συνοπτικό Τεστ Ελέγχου της Νοητικής Επίδοσης (AMTS)

Επίσης, το Σύντομο Ερωτηματολόγιο Πληροφοριών που αφορά τη Γνωστική Έκπτωση στους Ηλικιωμένους (IQCODE), η Κλίμακα Διαβάθμισης της Άνοιας (DRS), το τεστ AD-8 και το GPCOG μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τη συλλογή πληροφοριών από τα μέλη της οικογένειας ή τους φροντιστές των ατόμων με γνωστική έκπτωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι, τα άτομα που αποτυγχάνουν σε αυτές τους ελέγχους, χρήζουν περαιτέρω διαγνωστικής εκτίμησης ή παραπομπή σε ειδικό ιατρό. Ταυτόχρονα, οι λεπτομερείς νευροψυχολογικές εξετάσεις μπορούν να βοηθήσουν ώστε να προσδιοριστεί ο τύπος και ο βαθμός της βλάβης, καθώς και να επισημανθούν οι νοητικές δεξιότητες που έχουν επηρεαστεί περισσότερο (McCollum and Karlawish, 2020; Dhakal & Bobrin, 2023).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, η χρήση των εργαλείων αυτών μπορεί να διαφοροποιηθεί ανάλογα με το είδος της γνωστικής έκπτωσης που παρατηρείται στον ασθενή. Χαρακτηριστικά, το MMSE μπορεί να χρησιμοποιηθεί καλύτερα για την αξιολόγηση της νόσου του Alzheimer, καθώς εστιάζει περισσότερο στον έλεγχο της μνήμης. Αντίστοιχα, το MoCA χρησιμοποιείται κυρίως για τον γενικό έλεγχο του ατόμου, καθώς μπορεί να καλύψει μια ευρεία γκάμα γνωστικών λειτουργιών (Dhakal & Bobrin, 2023).

Στο πλαίσιο της φυσικής εξέτασης, ο θεράπων ιατρός είναι σημαντικό να προβεί σε μια λεπτομερή νευρολογική εξέταση του ατόμου, για να μπορέσει να καθορίσει την εμπλοκή του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος στη γνωστική έκπτωση που εμφανίζει ο ασθενής. Αυτός ο έλεγχος θα βοηθήσει ώστε να εντοπιστούν νευρολογικά σημεία που θα υποδηλώνουν παθολογίες του εγκεφάλου, όπως είναι η νόσος του Parkinson, τα εγκεφαλικά επεισόδια, οι όγκοι

στον εγκέφαλο, καθώς και άλλες ιατρικές καταστάσεις. Η εξέταση αυτή περιλαμβάνει το επίπεδο της νοητικής κατάστασης, τα κρανιακά νεύρα, τις κινητικές και αισθητηριακές λειτουργίες, το συντονισμό, την ισορροπία, τη βάδιση και τα αντανakλαστικά (McCollum & Karlawish, 2020; Dhakal & Bobrin, 2023).

Τέλος, η αξιολόγηση του ασθενούς μπορεί να ολοκληρωθεί με την πραγματοποίηση επιπλέον ιατρικών εξετάσεων, ανάλογες βέβαια με τα κλινικά σημεία και συμπτώματα που συνοδεύουν τη γνωστική έκπτωση. Στις εξετάσεις αυτές συμπεριλαμβάνονται ο πλήρης αιματολογικός έλεγχος, οι εξετάσεις της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας (Langa and Levine, 2014), τα επίπεδα της βιταμίνης B12 (Eastley et al., 2000), η ανάλυση ούρων (Dhakal & Bobrin, 2023), οι εξετάσεις θυροειδούς (Dugbartey, 1998) και το βασικό μεταβολικό πάνελ (Langa and Levine, 2014), δηλαδή εξετάσεις που μπορούν να βοηθήσουν στην εύρεση διαφορετικών λοιμωδών αιτιών και μεταβολικών διαταραχών. Επίσης, η απεικόνιση του εγκεφάλου με τη χρήση μαγνητικού ή αξονικού τομογράφου μπορεί να βοηθήσει ώστε να επιτευχθεί η οριοθέτηση των παθολογιών στο συγκεκριμένο όργανο του ανθρώπου (Bakkour et al., 2013; Chopard et al., 2018), όπως συμβαίνει στις περιπτώσεις των εγκεφαλικών επεισοδίων, των όγκων και των αιμορραγιών (Staffaroni et al., 2017).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

ΣΥΝΗΘΗ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΞΑΣΘΕΝΗΣΗ

Νευρολογική πάθηση	Ευρήματα μαγνητικού τομογράφου
Νόσος Alzheimer	Ατροφία που επηρεάζει τον ιππόκαμπο, το μέσο κροταφικό και τον οπίσθιο βρεγματικό λοβό
Άνοια με σωμάτια Lewy	Φυσιολογική μαγνητική τομογραφία ή με ήπια μη ειδική ατροφία με σχετική μείωση των δομών του μέσου κροταφικού λοβού
Μετωποκροταφική άνοια	Ατροφία μετωπιαίου και κροταφικού λοβού
Αγγειακή γνωστική εξασθένηση	Πολλαπλά διμερή χρόνια λανθάνοντα εγκεφαλικά επεισόδια και υπερεντάσεις λευκής ουσίας
Υδροκέφαλος κανονικής πίεσης	Κοιλιομεγαλία – Δυσανάλογα διευρυμένος υπαραχνοειδής χώρος

Ανατύπωση από: McCollum, L. and Karlawish, J. (2020). Cognitive Impairment Evaluation and Management. The Medical clinics of North America, 104(5), pp. 807–825.

1.6 Η θεραπεία της γνωστικής έκπτωσης

Η θεραπεία των γνωστικών ελλειμμάτων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αιτία που προκαλεί πραγματικά την έκπτωση αυτή. Στις περιπτώσεις που προκαλείται από μια πάθηση ή ασθένεια, τότε είναι πιθανότερο το γνωστικό επίπεδο του ατόμου να βελτιωθεί μετά το πέρας της θεραπείας. Οι λοιμώξεις, οι διαταραχές του θυροειδούς, οι επιπτώσεις της φαρμακευτικής αγωγής, η κατάθλιψη και τα μεταβολικά σύνδρομα είναι μερικές από τις ιατρικές παθήσεις που μπορούν να επιφέρουν γνωστική έκπτωση και μπορούν να ιανθούν (Dhakal & Bobrin, 2023).

Όσο αφορά τις γνωστικές διαταραχές καθαυτού, απαιτείται λεπτομερής αξιολόγηση και αντιμετώπιση τους, ενώ οι παρεμβάσεις που θα εφαρμοστούν θα πρέπει να επικεντρώνονται στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ατόμου και στον περιορισμό των υπολειπόμενων ελαττωμάτων τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι, δεν υπάρχει κάποια φαρμακευτική θεραπεία για τη γνωστική εξασθένηση. Ως εκ τούτου, η διαχείριση της επικεντρώνεται κυρίως στην προώθηση της λειτουργικής κατάστασης. Η συμβουλευτική είναι ένα πάρα πολύ σημαντικό εργαλείο για τη διαχείριση των ασθενειών αυτών. Επίσης, είναι αναγκαία η λήψη μέτρων για την υποστήριξη των ασθενών αυτών που τις εμφανίζουν, καθώς τα άτομα αυτά έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης κινητικών προβλημάτων και επαναλαμβανόμενων πτώσεων. Επιπλέον, προβλήματα με την όραση και την ακοή είναι σημαντικό να αντιμετωπίζονται άμεσα. Παράλληλα, για τα άτομα με υπνική άπνοια, τα μηχανήματα που παρέχουν συνεχή θετική πίεση στους αεραγωγούς (CPAP) κατά τη διάρκεια της νύχτας, μπορούν να επιφέρουν σημαντικά οφέλη σε αυτούς τους ασθενείς (Dhakal & Bobrin, 2023).

Από την άλλη πλευρά, δεν υπάρχουν κατάλληλα τεκμηριωμένα στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η θεραπεία της κατάθλιψης μπορεί να βελτιώσει τη γνωστική έκπτωση του ατόμου. Επίσης, αρνητικές επιπτώσεις παρατηρούνται από τη χρήση αντιχολινεργικών φαρμάκων στη γνωστική λειτουργία των ηλικιωμένων. Παράλληλα, θα πρέπει να αποφεύγεται η θεραπεία των ατόμων αυτών με αντικαταθλιπτικά και ιδιαίτερα με αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη και παροξετίνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι μια δοκιμή απόσυρσης, διαχείρισης και απλοποίησης των φαρμάκων σε άτομα μεγάλης ηλικίας, μπορεί να συμβάλλει στην αποτελεσματική βελτίωση της γνωστικής τους λειτουργίας (Dhakal & Bobrin, 2023).

Αντίστοιχα, για τη θεραπεία του παραληρήματος είναι σημαντικό να εντοπιστεί η αιτία που την προκαλεί. Φάρμακα όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή τα αντιψυχωσικά μπορούν σε ορισμένες περιπτώσεις να οδηγήσουν στον μετριασμό των συμπτωμάτων του. Επίσης, σε περιπτώσεις υποσιτισμού ή κατάχρησης αλκοόλ, συνίσταται η χρήση συμπληρωμάτων με βιταμίνες Β. Επιπλέον, σε συνδυασμό με τα παραπάνω, το φυτικό συμπλήρωμα Ginkgo biloba φαίνεται ότι μπορεί να βελτιώσει τη γνωστική λειτουργία και τη μνήμη. Ωστόσο, σύμφωνα με κλινικά δεδομένα που προέκυψαν ύστερα από τυχαιοποιημένες δοκιμές, το συμπλήρωμα αυτό δεν μπορεί να αποτρέψει τη γνωστική έκπτωση σε άτομα που εμφανίζουν ήπιο γνωστικό έλλειμμα ή έχουν φυσιολογική γνωστική λειτουργία (McCollum and Karlawish, 2020; Dhakal & Bobrin, 2023).

Στην γνωστική υγεία των ανθρώπων μπορούν να βοηθήσουν και οι τεχνικές χαλάρωσης, η σωματική δραστηριότητα, ο σωστός ύπνος, η γνωστική προπόνηση και οι ασκήσεις. Επίσης, η μεσογειακή διατροφή φαίνεται να έχει θετική επίδραση σε άτομα με γνωστική εξασθένηση. Παράλληλα, η εργοθεραπεία σε αυτούς τους ανθρώπους στοχεύει στην ανάπτυξη στρατηγικών, που θα συμβάλλουν ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση της γνωστικής έκπτωσης στην

καθημερινή τους ζωή. Συνάμα με τα παραπάνω, βασική θεραπευτική παρέμβαση γι' αυτούς τους ασθενείς είναι η δημιουργία ενός κλίματος που θα περιορίζει την πιθανότητα απόσπασης της προσοχής τους, απογοήτευσης και σύγχυσης. Επίσης, τα άτομα αυτά θα πρέπει να περιβάλλονται από οικεία αντικείμενα για την καλύτερη διαχείριση της συγκεκριμένης κατάστασης. Επιπρόσθετα, η ψυχοθεραπεία και η ψυχοκοινωνική υποστήριξη των ασθενών αυτών, καθώς και των οικογενειών τους, θα ενισχύσει την αποτελεσματικότερη κατανόηση και την ορθότερη διαχείριση της διαταραχής και ως εκ τούτου τη διατήρηση μιας καλύτερης ποιότητας ζωής για όλους τους εμπλεκόμενους (Dhakal & Bobrin, 2023).

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, η νόσος του Alzheimer υπολείπεται θεραπείας, ωστόσο τα διαθέσιμα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη συγκεκριμένη πάθηση επιβραδύνουν το ρυθμό επιδείνωσης των συμπτωμάτων και συμβάλλουν στη βελτίωση των γνωστικών διαταραχών και των αλλαγών στη συμπεριφορά που παρατηρούνται κατά την εξέλιξη της πορείας της νόσου. Η τυπική ιατρική θεραπεία για τη συγκεκριμένη πάθηση περιλαμβάνει τους αναστολείς της χολινεστεράσης (Tisher & Salardini, 2019) και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA (Kishi et al., 2017). Αξίζει να σημειωθεί ότι, τα συμπτώματα συμπεριφοράς στην εν λόγω ασθένεια δεν διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με άλλες νευρογνωστικές παθήσεις, ωστόσο μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη λειτουργική και γνωστική έκπτωση του ατόμου. Από την άλλη πλευρά, τα δευτερεύοντα συμπτώματά της, όπως η κατάθλιψη, οι ψευδαισθήσεις, οι διαταραχές του ύπνου, η διέγερση και η επιθετικότητα χρήζουν άμεσης θεραπείας. Για τον λόγο αυτό, ορισμένα ψυχοτροπικά φάρμακα, όπως τα αγχολυτικά, οι β-αναστολείς, τα αντιεπιληπτικά, τα νευροληπτικά και τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, καθώς και οι παράγοντες κατά του Parkinson χρησιμοποιούνται συχνά στους συγκεκριμένους ασθενείς. Τέλος, στην ήπια γνωστική έκπτωση που επέρχεται ως αποτέλεσμα της γήρανσης του ατόμου, εφαρμόζονται ορισμένες μόνο συμπεριφορικές και υποστηρικτικές παρεμβάσεις για τη θεραπεία αυτών των καταστάσεων (Dhakal & Bobrin, 2023).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Διαταραχές του ύπνου

2.1 Ορισμός

Ως διαταραχές του ύπνου ορίζονται όλες εκείνες οι καταστάσεις που διαταράσσουν τη φυσιολογική διαδικασία του ύπνου. Οι διαταραχές αυτές είναι ένα από τα πιο κοινά κλινικά προβλήματα με τα οποία έρχονται αντιμέτωποι οι άνθρωποι. Επίσης, μπορούν να επηρεάσουν τη συνολική υγεία, την ποιότητα ζωής και να θέσουν σε κίνδυνο την ασφάλειά τους. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας έρευνας, η αϋπνία μπορεί να επιφέρει σημαντική έκπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Επιπλέον, ο ανεπαρκής ή μη επανορθωτικός ύπνος διαταράσσει τη φυσιολογική πνευματική, συναισθηματική, κοινωνική και σωματική λειτουργία του (Karna et al., 2023).

Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι διαταραχών του ύπνου. Σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση των Διαταραχών του Ύπνου (ICSD) στην κατηγορία αυτή των διαταραχών περιλαμβάνονται (Gauld et al., 2021; Karna et al., 2023):

- Οι αναπνευστικές διαταραχές κατά τη διάρκεια του ύπνου
- Η αϋπνία
- Οι κεντρικές διαταραχές υπερύπνιας
- Οι διαταραχές του κικκάδιου ρυθμού ύπνου και εγρήγορσης
- Οι κινητικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο
- Οι παραϋπνίες

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι διαταραχές του ύπνου εμφανίζονται συχνά τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά. Ωστόσο, τα παιδιά εκδηλώνουν διαφορετικά συμπτώματα σε σχέση με τους ενήλικες. Χαρακτηριστικά, τα παιδιά που εμφανίζουν τις συγκεκριμένες διαταραχές παρουσιάζουν συνήθως απροσεξία, ευερεθιστότητα, αντιθετική συμπεριφορά και κινητική υπερδραστηριότητα (Huyett et al., 2021).

2.2. Αίτια εμφάνισης διαταραχών του ύπνου

Σημαντικό ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι οι διαταραχές του ύπνου προκαλούνται από διάφορες αιτίες. Οι αιτίες αυτές διαφοροποιούνται ανάλογα και με τον τύπο της διαταραχής του ύπνου που εκδηλώνεται. Πιο συγκεκριμένα, μερικοί παράγοντες που έχουν συνδεθεί με την εκδήλωση της αϋπνίας είναι γενετικοί, περιβαλλοντικοί, ψυχολογικοί και συμπεριφορικοί. Ωστόσο, αξίζει να τονιστεί ότι τα ακριβή αίτια που την προκαλούν δεν είναι ακόμα γνωστά (Kaur et al., 2023; Momin & Ketvertis, 2023).

Από την άλλη πλευρά, τα αίτια που προκαλούν τις αναπνευστικές διαταραχές του ύπνου κυμαίνονται από μεταβολές στον έλεγχο της αναπνοής, έως αλλαγές στη μηχανική των ανώτερων αεραγωγών και του θωρακικού τοιχώματος, καταστάσεις που επιφέρουν μείωση στην ωμική και αναπνευστική φόρτιση. Στις συγκεκριμένες διαταραχές περιλαμβάνονται όλες εκείνες οι παθήσεις που κυμαίνονται από το σύνδρομο της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, μέχρι και την κεντρικής αιτιολογίας υπνικής άπνοιας. Αξίζει να σημειωθεί ότι, στην αποφρακτική μορφή της συγκεκριμένης διαταραχής, η παχυσαρκία παίζει βασικό ρόλο για την εμφάνισή της (Corgosinho et al., 2020; Karna et al., 2023).

Αντίστοιχα, οι κυριότερες αιτίες της υπερύπνιας είναι όλες εκείνες οι εγγενείς ανωμαλίες που σχετίζονται με τον έλεγχο του ύπνου και της αφύπνισης από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Η κεντρική υπερύπνια συνήθως χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες, στην ιδιοπαθή υπερύπνια και στην τύπου I και II ναρκοληψία. Επιπλέον, η συγκεκριμένη διαταραχή του ύπνου μπορεί να προκληθεί από το σύνδρομο Kleine-Levin (Shah & Gupta, 2023), από ορισμένες φαρμακευτικές αγωγές ή ουσίες, τις ψυχιατρικές διαταραχές, το σύνδρομο ανεπάρκειας ύπνου και άλλες ιατρικές διαταραχές (Karna et al., 2023).

Οι κυριότερες αιτίες της διαταραχής του κιρκάδιου ρυθμού ύπνου – εγρήγορσης μπορούν να διαχωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται όλες εκείνες οι καταστάσεις που δεν επιτρέπουν την σωστή ευθυγράμμιση του περιβάλλοντος με τον εσωτερικό κιρκάδιο ρυθμισμό, όπως το jetlag και οι εργασίες με βάρδιες. Από την άλλη πλευρά, στην άλλη κατηγορία αυτής της διαταραχής περιλαμβάνονται οι αιτίες που μεταβάλλουν το σύστημα του κιρκάδιου ρυθμισμού με το εξωτερικό περιβάλλον, όπως το σύνδρομο καθυστερημένης φάσης ύπνου και το σύνδρομο προχωρημένης φάσης ύπνου (Okawa & Uchiyama, 2007).

Μεγάλη ποικιλία σε αιτίες παρατηρείται και στις παραυπνίες. Ειδικότερα, για την εκδήλωση της συγκεκριμένης διαταραχής του ύπνου εμπλέκονται περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες, καθώς και αλληλεπιδράσεις των γονιδίων με το περιβάλλον (Hublin & Kaprio, 2003). Η εν λόγω διαταραχή διαχωρίζεται στις παραυπνίες που δεν σχετίζονται με τον ύπνο REM, στις παραυπνίες του ύπνου REM και σε άλλες μορφές παραυπνιών. Στην πρώτη κατηγορία εξ αυτών των διαταραχών περιλαμβάνεται η σύγχυση, ο τρόμος ύπνου, η διατροφική διαταραχή που σχετίζεται με τον ύπνο και η υπονοβασία. Στη δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνεται η διαταραχή συμπεριφοράς ύπνου REM και η διαταραχή εφιαλτών (Acquavella et al., 2020).

Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις οι άνθρωποι εκδηλώνουν μη φυσιολογικές κινήσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου, κατάσταση που σχετίζεται με τη διαταραχή του κινητικού ελέγχου διεγερσης ή αναστολής τους (Bargiotas & Bassetti, 2017). Η κύρια αιτιολογία αυτής της πάθησης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο της διαταραχής. Για παράδειγμα, η αιτιολογία του συνδρόμου των

ανήσυχων ποδιών οφείλεται κυρίως σε γενετική κληρονομική προδιάθεση ή δευτερογενώς σε έλλειψη σιδήρου (Mansur et al., 2023). Αξίζει να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη κατηγορία διαταραχών του ύπνου διαχωρίζεται σε απλές, παροδικές, σύνθετες ή ρυθμικές καταστάσεις, μερικές εκ των οποίων σχετίζονται συχνά με τις παραυπνίες (Pham et al., 2024).

2.3 Κλινική εικόνα και αξιολόγηση των διαταραχών του ύπνου

Η κλινική εικόνα των διαταραχών του ύπνου εξαρτάται από το είδος της πάθησης. Γενικά, οι διαταραχές του ύπνου μπορούν να εκδηλωθούν με ένα ευρύ φάσμα κλινικών συμπτωμάτων, μερικών εκ των πιο συνηθισμένων είναι η υπερυπνία, η αϋπνία και οι ασυνήθιστες συμπεριφορές κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επιπλέον, τα συμπτώματα των διαταραχών του ύπνου επιδεινώνονται στις περιπτώσεις κατάχρησης ουσιών και λήψης φαρμάκων, ύστερα από κάποιο επώδυνο γεγονός, με τη στέρηση του ύπνου και με το σωματικό ή συναισθηματικό στρες. Τα φάρμακα που έχουν συνδεθεί με τις διαταραχές αυτές είναι τα ψυχοτροπικά και αντιψυχωσικά φάρμακα, τα ηρεμιστικά και οι υπνωτικοί παράγοντες (Karna et al., 2023).

Ως εκ τούτου, η έγκαιρη διάγνωση της υποκείμενης διαταραχής του ύπνου είναι επιτακτική για να προληφθούν οι επιπλοκές που επιφέρει, οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιβλαβείς για την υγεία των ανθρώπων. Ένα λεπτομερές ιστορικό, οι συνήθειες του ύπνου, η χρήση κατάλληλου ερωτηματολογίου και το εργασιακό πρόγραμμα είναι κρίσιμοι παράγοντες για την ορθή αξιολόγηση της κατάστασης. Επίσης, για την ορθή αξιολόγηση της κατάστασης είναι απαραίτητη η καταγραφή της πλήρους φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνει ο ασθενής. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ιδιαίτερα μεγάλης σημασίας παρέμβαση σε όλη αυτή τη διαδικασία είναι η λήψη λεπτομερούς κοινωνικού και οικογενειακού ιστορικού για την ορθή διάγνωση της διαταραχής (Karna et al., 2023). Στη συνέχεια συνοψίζονται η κλινική εικόνα και οι τρόποι αξιολόγησης για κάθε διαφορετικό τύπο διαταραχών του ύπνου.

Ειδικότερα, η αϋπνία είναι μια μορφή διαταραχής του ύπνου η οποία χαρακτηρίζεται από την αδυναμία του ασθενούς να κοιμηθεί. Στην περίπτωση αυτή, οι εν λόγω πάσχοντες αναφέρουν ότι για να κοιμηθούν χρειάστηκε να περάσουν τριάντα ή και περισσότερα λεπτά (για τα άτομα που δυσκολεύονται να κοιμηθούν) ή ότι παραμένουν περισσότερο από τριάντα λεπτά ξύπνιοι κατά τη διάρκεια της νύχτας, στις περιπτώσεις που ο ασθενής εμφανίζει δυσκολία διατήρησης του ύπνου. Επομένως, η διάγνωση της αϋπνίας απαιτεί ως προϋπόθεση την παρουσία ευκαιριών για ύπνο και τη μειωμένη ημερήσια λειτουργία του ατόμου, η οποία μπορεί να εκφράζεται με επιθετικότητα, κόπωση, υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, αυξημένα ατυχήματα, κακή προσοχή, μειωμένη ενέργεια και έλλειψη κινήτρων. Αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να διαρκούν για τουλάχιστον τρεις μήνες και να εκδηλώνονται περισσότερες από τρεις φορές την εβδομάδα. Επίσης, η

συγκεκριμένη κατάσταση μπορεί να υποτροπιάζει ή να μένει αμετάβλητη και να εμφανίζει παροξύνσεις που συνδέονται με ψυχοκοινωνικούς, ψυχιατρικούς και ιατρικούς στρεσογόνους παράγοντες (Sateia 2014).

Από την άλλη πλευρά, η υπερύπνια είναι μια κατάσταση που εκδηλώνεται με την τάση του ατόμου να εμφανίζει κατά τη διάρκεια της ημέρας υπερβολική υπνηλία. Με τη διαταραχή αυτή οι ασθενείς αδυνατούν να διατηρηθούν σε εγρήγορση κατά τη διάρκεια σημαντικών ωρών και ο ύπνος εκδηλώνεται είτε ακούσια, είτε σε ακατάλληλες ώρες που διαταράσσουν την καθημερινή ρουτίνα. Η κατάσταση αυτή περιγράφεται από τους ίδιους ασθενείς ως μια διαταραχή που επηρεάζει τη γνωστική τους λειτουργία, κατάσταση που αποκαλείται ως εγκεφαλική ομίχλη. Επιπλέον, στην ιδιοπαθή υπερυπνία, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της υπερβολικής υπνηλίας και των συμπτωμάτων της κατάθλιψης, καθώς και της μειωμένης ποιότητας ζωής (Rassu et al., 2022). Επίσης, σε ένα ευρύ φάσμα διαταραχών του ύπνου εκδηλώνεται και το σύμπτωμα της κόπωσης, η οποία μπορεί να συγχέεται με την υπνηλία (Karna et al., 2023).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι μια από τις πιο συχνές κλινικές εικόνες των ασθενών με διαταραχή της υπνικής άπνοιας. Επίσης, οι ασθενείς αυτοί εκδηλώνουν έντονο ροχαλητό και συχνά κάνουν άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου τους (Gottlieb & Punjabi, 2020). Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις και πιο συγκεκριμένα για τους ασθενείς με νευρολογικές διαταραχές, εγκεφαλικά επεισόδια και καρδιακή ανεπάρκεια η εν λόγω πάθηση είναι ασυμπτωματική (Sankari et al., 2019).

Τέλος, συγκεκριμένες χαρακτηριστικές συμπεριφορές πριν, κατά τη διάρκεια ή και μετά τον ύπνο επιβεβαιώνουν εν μέρει την κλινική εικόνα των διαταραχών της κίνησης, της παραυπνίας ή των διατροφικών διαταραχών. Για παράδειγμα, η αναφορά κινητικών διαταραχών που σχετίζονται με τον ύπνο, όπως η επιθυμία να κινηθούν σε μια συγκεκριμένη ώρα της νύχτας, θα μπορούσε να υποδηλώνει την διαταραχή των ανήσυχων κινήσεων των ποδιών (Karna et al., 2023). Επίσης, η συγχυτική διέγερση ή η μέθη ύπνου κατά την αφύπνιση ή τη διέγερση, είναι ορισμένα πολύ κοινά συμπτώματα της διαταραχής της υπερύπνιας (Trotti, 2017). Επιπλέον, οι ασθενείς που αναφέρουν ότι κατά τη διάρκεια του ύπνου κλωτσάνε ή χτυπάνε ως απάντηση σε βίαια όνειρα, υπάρχει περίπτωση να πάσχουν από τη διαταραχή συμπεριφοράς του ύπνου REM. Αυτή η διαταραχή μπορεί να σχετίζεται με την άνοια με σωματίδια Lewy και τη νόσο του Parkinson (Pham et al., 2024). Επιπρόσθετα, οι διατροφικές διαταραχές του ύπνου εκδηλώνονται ως επαναλαμβανόμενα επεισόδια ακούσιας τροφής με μειωμένη συνείδηση στις πρώτες ώρες του ύπνου (Karna et al., 2023). Ωστόσο, το σύνδρομο νυχτερινής τροφής εκδηλώνεται με την υπερβολική κατανάλωση φαγητού μεταξύ του δείπνου και του ύπνου ή μετά από την αφύπνισή του (Loddo et al., 2019).

2.4 Η θεραπεία των διαταραχών του ύπνου

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι η θεραπεία των διαταραχών του ύπνου διαφοροποιείται ανάλογα με τον τύπο τους. Πιο συγκεκριμένα, για την αϋπνία μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όσο και μη. Στις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνεται η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία, η οποία αποτελεί και τη θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της συγκεκριμένης πάθησης (Espie et al., 2019; Gao et al., 2022). Χαρακτηριστικά, όπως αποδείχθηκε σε μια μετά-ανάλυση από 61 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία ενίσχυσε σημαντικά τις παραμέτρους του ύπνου (τη συνολική διάρκεια και την αποτελεσματικότητα), ενώ ταυτόχρονα μείωσε το χρόνο έναρξης του ύπνου, τη σοβαρότητα της πάθησης και την πιθανότητα να ξυπνήσει το άτομο κατά τη διάρκεια του ύπνου (Gao et al., 2022). Αξίζει να σημειωθεί ότι, η συγκεκριμένη θεραπεία είναι ιδιαίτερα σημαντική για ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς, που αδυνατούν να λάβουν μεγάλο αριθμό φαρμάκων λόγω του αυξημένου κινδύνου ανοχής, εθισμού και παρενεργειών που εμφανίζουν (Guo et al., 2021). Επίσης, σε συνδυασμό με αυτήν την θεραπεία και με γνώμονα τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητά της, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλες τεχνικές, όπως η θεραπεία περιορισμού του ύπνου, η θεραπεία ελέγχου των ερεθισμάτων για την αλλαγή συνήθειας του ύπνου, η θεραπεία χαλάρωσης και η υγιεινή ύπνου (Edinger et al., 2021).

Από την άλλη πλευρά, στους ασθενείς με διαταραχές του ύπνου μπορούν να χορηγηθούν και ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα. Πιο συγκεκριμένα, οι αναστολείς των υποδοχέων ισταμίνης τύπου 1 μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη συγκεκριμένη κατάσταση λόγω της ηρεμιστικής τους δράσης. Αντίστοιχα, για τη θεραπεία της αϋπνίας χρησιμοποιούνται κυρίως οι βενζοδιαζεπίνες, ενώ τα μη βενζοδιαζεπινικά υπνωτικά χρησιμοποιούνται βραχυπρόθεσμα για την αντιμετώπιση της οξείας αϋπνίας (Karna et al., 2023). Επιπλέον, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων μελατονίνης εμπλέκονται στη ρύθμιση της υπνηλίας και βελτιώνουν τον ύπνο μέσω της δράσης τους στο ενδογενές ρυθμιστικό σύστημα. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται κυρίως για τις διαταραχές του κιρκάδιου ρυθμού, το jetlag και την καθυστερημένη φάση ύπνου-εγρήγορσης (Auld et al., 2017). Αντίστοιχα, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ορεξίνης, πρωτεΐνη που προάγει την εγρήγορση, μπορούν να βοηθήσουν ώστε το άτομο να μην εκδηλώσει διαταραχές του ύπνου (Herring et al., 2019).

Όσο αφορά τη διαταραχή υπνικής άπνοιας, η χρήση μηχανημάτων παροχής θετικής πίεσης στους αεραγωγούς θα αλλάξει σημαντικά τον τρόπο ζωής σε αυτούς τους ασθενείς (Slowik et al., 2024). Επίσης, η χρήση φαρμάκων, όπως τα διεγερτικά, η σολριαμφετόλη και οι αναστολείς επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης μπορούν να συμβάλλουν θετικά στην αποτελεσματική

αντιμετώπιση της θεραπείας αυτής (Schweitzer et al., 2019). Αντίστοιχα, για τη ναρκοληψία μπορούν να χρησιμοποιηθούν διεγερτικά φάρμακα και ειδικότερα η μοδαφινίλη, καθώς το φάρμακο αυτό μπορεί να περιορίσει το αίσθημα της υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας και εμφανίζει μικρή πιθανότητα κατάχρησης σε σχέση με τα παραδοσιακά διεγερτικά. Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς με έντονη καταπληξία μπορούν να χρησιμοποιηθούν φάρμακα που καταστέλλουν τον ύπνο REM, όπως είναι τα αντικαταθλιπτικά (Karna et al., 2023), ενώ για τη θεραπεία των διαταραχών του κιρκάδιου ρυθμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί η θεραπεία μετατόπισης της ελαφριάς φάσης (Faulkner et al., 2019). Τέλος, η γκαμπαπεντίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών, ανακουφίζοντας με αυτόν τον τρόπο τους ασθενείς αυτούς από τη συγκεκριμένη πάθηση (Ahmed et al., 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Διαταραχές ύπνου και γνωστική έκπτωση σε ηλικιωμένους ασθενείς

3.1 Γήρανση και διαταραχές του ύπνου

Αξίζει να σημειωθεί ότι, με γνώμονα τα μοτίβα των εγκεφαλικών κυμάτων, τον μυϊκό τόνο και τις κινήσεις των ματιών, η κάθε στιγμή του ύπνου ταξινομείται σε ένα διαφορετικό στάδιο. Ως εκ τούτου, ο ύπνος ταξινομείται σε τρία στάδια γνωστά ως N1, N2 και N3, καθώς και στο στάδιο ύπνου REM, τα οποία στο σύνολό τους αποτελούν τα δομικά στοιχεία της αρχιτεκτονικής του. Ωστόσο, μεταβολές στον ύπνο παρατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του ατόμου. Χαρακτηριστικά, οι ηλικιωμένοι βιώνουν ορισμένες φυσιολογικές και με την ηλικία συσχετιζόμενες αλλαγές τόσο στον ύπνο, όσο και στον κερκάρδιο ρυθμό τους (Πίνακας 2). Οι μεταβολές αυτές περιγράφονται συνήθως ως αδυναμία έναρξης και διατήρησης του ύπνου λόγω συχνών διεγέρσεων (Cohen et al., 2022).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

ΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΙΡΚΑΔΙΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΛΟΓΩ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Αυξημένος ύπνος N1 ή/ και N2
Μειωμένος ύπνος N3 ή και REM
Παλαιότερες τυπικές ώρες ύπνου
Μικρότερη διάρκεια νυχτερινού ύπνου
Μεγαλύτερος κατακερματισμός του ύπνου
Αυξημένος χρόνος αφύπνισης μετά την έναρξη του ύπνου
Προηγούμενη προτίμηση του κερκαδικού φάσματος
Πιο συχνός μεσημεριανός ύπνος
Μειωμένη αποτελεσματικότητα ύπνου

Ανατύπωση από: Cohen, Z. L., Eigenberger, P. M., Sharkey, K. M., Conroy, M. L. and Wilkins, K. M. (2022). Insomnia and other sleep disorders in older adults. *Psychiatric Clinics*, 45(4), pp. 717-734

Στην πραγματικότητα, ο απαιτούμενος συνολικός χρόνος ύπνου παραμένει σχεδόν σταθερός για όλη την ενήλικη ζωή του ατόμου. Σύμφωνα με το Εθνικό Ίδρυμα Ύπνου συνίσταται για τους ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας να κοιμούνται περίπου 7-8 ώρες ημερησίως, αριθμός παρόμοιος σχεδόν με το συνιστάμενο χρόνο ύπνου για τα άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών (7-9 ώρες; Hirshkowitz et al., 2015). Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι οι ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας που κοιμούνται 6-9 ώρες την ημέρα, έχουν βελτιωμένη ψυχική και σωματική υγεία, γνωστική λειτουργία και ποιότητα ζωής σε σχέση με τα άτομα που κοιμούνται λιγότερο (Miner & Kryger, 2017).

Ωστόσο θα πρέπει να τονιστεί ότι, ο ύπνος σε σχέση με τη γήρανση μεταβάλλεται ως προς την αρχιτεκτονική και το βάθος του ύπνου. Ειδικότερα, οι ηλικιωμένοι περνούν μεγαλύτερο διάστημα του ύπνου τους στα ελαφρύτερα στάδια τους, δηλαδή στα στάδια N1 και N2, παρά στον βαθύ ύπνο σταδίου N3 και στο στάδιο ύπνου REM (Ohayon et al., 2004; Moraes et al., 2014; Cohen et al., 2022). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα άτομα αυτά να ξυπνούν συχνά κατά τη διάρκεια της νύχτας (κατακερματισμός του ύπνου; Gulia & Kumar, 2018). Σύμφωνα με μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον Schwarz και τους συνεργάτες του (2017) με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης της ηλικίας σε ένα ευρύ φάσμα μεταβλητών του ύπνου, συμπεριλαμβανομένου του συνολικού χρόνου, της ποσοστιαίας κατανομής του στα διαφορετικά στάδια, των διεγέρσεων (μακροδομή) και της φασματικής ισχύς (μικροδομή), η γήρανση αποδείχθηκε ότι είχε μεγαλύτερη επίδραση στη μικροδομή του ύπνου. Η μεταβολή αυτή αντικατοπτρίστηκε ιδιαίτερα στη γρήγορη πυκνότητα της ατράκτου, στην πυκνότητα του συμπλέγματος K και στην ισχύ δέλτα κατά τη διάρκεια του σταδίου N3, σε σχέση με τις συμβατικές μεταβλητές σταδιοποίησής του (Schwarz et al., 2017). Αξίζει να σημειωθεί ότι, σε ορισμένες μελέτες έχει επισημανθεί ότι η γήρανση μειώνει και το συνολικό χρόνο ύπνου στους ηλικιωμένους (Rodríguez et al., 2015). Επίσης, η μείωση της ποσοστιαίας κατανομής του ύπνου στο στάδιο REM λόγω ηλικίας συσχετίζεται σημαντικά με τις γυναίκες, ενώ στους άνδρες παρατηρείται κυρίως η μείωση του ποσοστού στο στάδιο του ύπνου των αργών κυμάτων (Moraes et al., 2014).

Η αποτελεσματικότητα του ύπνου, που ορίζεται ως το ποσοστό του χρόνου που αφιερώνει ένα άτομο για ύπνο σε σχέση με το συνολικό χρόνο που δαπανάει στο κρεβάτι, συνεχίζει να μειώνεται μετά την ηλικία των 60 ετών. Αυτή η κατάσταση συνδέεται ιδιαίτερα με την αϋπνία, καθώς η μειωμένη απόδοση του δείκτη αυτού ουσιαστικά αντιπροσωπεύει τον επιπρόσθετο χρόνο που σπαταλά ένα άτομο στο κρεβάτι στην προσπάθειά του να κοιμηθεί. Η βελτίωση της παραμέτρου αυτής είναι ένα βασικό μέτρο για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας της αϋπνίας και χρησιμοποιείται για την εφαρμογή της θεραπείας περιορισμού του ύπνου, ένα κύριο συστατικό της γνωστικής συμπεριφορικής θεραπευτικής για τη συγκεκριμένη διαταραχή. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η μειωμένη αποτελεσματικότητα του ύπνου έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων, αδυναμίας και θανάτου (Cohen et al., 2022).

3.1.1 Παράγοντες αλλοίωσης της αρχιτεκτονικής του ύπνου στους ηλικιωμένους

Οι εναλλαγές του κερκάδιου ρυθμού, οι οποίες μεταβάλλουν τις λειτουργίες του σώματος, συμπεριλαμβανομένου και του ύπνου, γίνονται λιγότερο έντονες στους ηλικιωμένους ανθρώπους. Για παράδειγμα, οι ηλικιωμένοι και ειδικότερα αυτοί που πάσχουν από τη νόσο του Alzheimer ή οι ηλικιωμένοι που ζουν σε ιδρύματα, έχουν σημαντικά λιγότερη έκθεση στο έντονο φως, τον

ισχυρότερο παράγοντα του κirkάδιου ρυθμού (Neikrug & Ancoli-Israel, 2010). Αυτό αντανακλάται στη μειωμένη κορυφή μελατονίνης που παρατηρείται στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα. Πιο συγκεκριμένα, στα άτομα αυτά εμφανίζεται μια αξιοσημείωτη μείωση της ποσότητας της μελατονίνης τη νύχτα (Gulia & Kumar, 2018), ενώ η παραγωγή της ξεκινάει συνήθως 2-3 ώρες πριν από το συνήθη ώρα του ύπνου τους (Cohen et al., 2022). Οι μεταβολές αυτές είναι υπεύθυνες για τη μείωση της κirkάδιας διακύμανσης σε πολλές λειτουργίες του σώματος, όπως είναι ο ύπνος. Ως απόρροια των ανωτέρω, οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης του συνδρόμου προχωρημένης φάσης του ύπνου, καθώς τείνουν να κοιμούνται και να ξυπνούν νωρίτερα σε σχέση με τους νεαρούς ενήλικες (Gulia & Kumar, 2018). Επιπλέον, εξαιτίας αυτών των αλλαγών, τα άτομα αυτά αδυνατούν να μείνουν ξύπνια κατά τη διάρκεια της ημέρας και κοιμούνται συχνά, κατάσταση που μπορεί να μεταβάλλει τον κirkάδιο ρυθμό τους (Kamel & Gammack, 2006).

Αξίζει να σημειωθεί ότι, ο χρονισμός των κύκλων αφύπνισης-ύπνου καθορίζεται από δύο αλληλεπιδρώντα ρυθμιστικά συστήματα: το εσωτερικό κirkάδιο ρολόι και την ομοιοστατική κίνηση εγρήγορσης-ύπνου (Borbély et al., 2016). Η αλληλεπίδραση αυτών των δύο συστημάτων συμβάλλει ώστε οι νεαροί ενήλικες να διατηρούνται σε εγρήγορση κατά τη διάρκεια της ημέρας και τους επιτρέπει να κοιμούνται χωρίς διακοπή τη νύχτα. Ωστόσο, καθώς οι άνθρωποι γερνούν, το εσωτερικό κirkάδιο ρολόι γίνεται όλο και πιο πολύ αναποτελεσματικό (Gulia & Kumar, 2018) και ως εκ τούτου, οι άνθρωποι αποκοιμούνται νωρίτερα τη νύχτα, ξυπνάνε νωρίτερα το πρωί και ο ύπνος τους χαρακτηρίζεται από διαρκείς αφυπνίσεις (Mattis & Sehgal, 2016). Η μείωση της αποτελεσματικότητας του κεντρικού κύριου ρολογιού του ατόμου, που βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου, οδηγεί καθώς αυξάνεται η ηλικία στη μείωση των επιπέδων της μελατονίνης. Αυτή η μεταβολή επηρεάζει το συγχρονισμό της ημέρας και της νύχτας με τα διάφορα συστήματα του ανθρώπου, όπως το ενδοκρινικό σύστημα και τις μεταβολικές οδούς (Gulia & Kumar, 2018).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι ο κirkάδιος ρυθμός δεν επηρεάζει μόνο τις φυσιολογικές μεταβλητές, όπως τον ενεργειακό μεταβολισμό, τους κύκλους ύπνου-αφύπνισης, την κινητική δραστηριότητα και τη θερμοκρασία του σώματος, αλλά και τα συστήματα συμπεριφοράς (López-Otín et al., 2013). Επομένως, όταν επέρχεται ο κirkάδιος αποσυγχρονισμός λόγω της γήρανσης, παρατηρείται η εμφάνιση διαταραχών ύπνου, νευροεκφυλιστικών διαταραχών και μεταβολικής ανισορροπίας (Asher & Sassone-Corsi, 2015; Liu & Chang, 2017). Επίσης, στην αδυναμία έναρξης του ύπνου που παρατηρείται στην τρίτη ηλικία συμβάλλει και η μείωση της ισχύος δέλτα του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος (HEΓ). Επιπλέον, στα ηλικιωμένα άτομα, μαζί με την μείωση της ισχύος δέλτα, αυξάνεται παράλληλα και η ισχύς των κυμάτων βήτα, δείκτης της διέγερσης του φλοιού του εγκεφάλου. Η ατροφία του εγκεφάλου που προκαλείται από

τη γήρανση του ατόμου και η λέπτυνση του φλοιού είναι ορισμένες από τις αιτίες που πιθανολογούνται ότι επιφέρουν αυτές τις αλλαγές (Mander et al., 2013; Dubé et al., 2015).

3.1.2 Οι κυτταρικές μεταβολές της γήρανσης που επηρεάζουν τον ύπνο

Η γήρανση είναι μια ιδιαίτερα πολύπλοκη διαδικασία που επιφέρει αλλαγές σε γενετικό, μοριακό και κυτταρικό επίπεδο. Μια λεπτομερής ανασκόπηση σχετικά με τις αλλαγές στη μεσοκυττάρια επικοινωνία, την κυτταρική γήρανση, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, την απορυθμισμένη αίσθηση θρεπτικών ουσιών, την απώλεια πρωτεόστασης, τις επιγενετικές αλλαγές και τη γονιδιακή αστάθεια μπορούν να δώσουν όλες εκείνες τις πληροφορίες που απαιτούνται για να κατανοηθούν οι αλλαγές που επέρχονται ως απόρροια της γήρανσης (López-Otín et al., 2013). Παράλληλα, η προοδευτική απώλεια της φυσιολογικής ακεραιότητας, σε συνδυασμό με την εξασθενημένη και επιδεινωμένη λειτουργία του σώματος, αυξάνουν τον κίνδυνο για μεταβολικές διαταραχές, καρδιαγγειακές παθήσεις, νευροεκφυλιστικές ασθένειες ακόμα και τον καρκίνο (Moraes et al., 2014; Akbaraly et al., 2015; Silber, 2016). Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι περιοχές σε επίπεδο χρωμοσώματος που είναι ευαίσθητες στη φθορά της γήρανσης είναι τα τελομερή. Χαρακτηριστικά, σε ενήλικες ηλικίας 70-88 ετών που πάσχουν από αϋπνίες, παρατηρείται στα μονοπύρηνια κύτταρα του περιφερικού αίματος μικρότερο μήκος τελομερών. Τέλος, η εμφάνιση των διαταραχών του ύπνου μπορούν να ενισχύσουν την κυτταρική γήρανση του ατόμου στα τελευταία χρόνια της ζωής του (Carroll et al., 2016).

3.1.3 Η αϋπνία στους ηλικιωμένους ανθρώπους

Η αϋπνία είναι η συχνότερη διαταραχή του ύπνου που εντοπίζεται ανάμεσα στους ηλικιωμένους ανθρώπους. Πιο συγκεκριμένα, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) έχει αποδειχθεί ότι το ποσοστό των ηλικιωμένων ατόμων και των δύο φύλων που κοιμάται λιγότερο από 6 ώρες την ημέρα, είναι ιδιαίτερα υψηλό και κυμαίνεται από 20%-25%. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι η αϋπνία εντοπίζεται συχνότερα στους ηλικιωμένους Ισπανόφωνους παρά στους μη Ισπανόφωνους λευκούς (Kaufmann et al., 2016). Αντίστοιχα, σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην βόρεια Ινδία, το ποσοστό της αϋπνίας στους ηλικιωμένους άγγιξε το 32%. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη χώρα αυτή, τα άτομα αυτά εμφανίζουν πολλαπλές συννοσηρότητες (Gambhir et al., 2014).

Ωστόσο, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η αϋπνία εμφανίζει μεγάλη διακύμανση στους ηλικιωμένους πληθυσμούς στο επίπεδο του φύλου. Πιο συγκεκριμένα, εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες παρά στους άντρες (Ayoub et al., 2014; Sagayadevan et al., 2017). Παράλληλα, με την αύξηση της ηλικίας, οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με ή χωρίς κατάθλιψη κινδυνεύουν να

εμφανίσουν και άλλες διαταραχές του ύπνου (Maglione et al., 2014). Επίσης, το αυξημένο άγχος που μπορεί να βιώνουν τα εν λόγω άτομα έχει αρνητική επίδραση σε όλη αυτή την παθολογική κατάσταση. Χαρακτηριστικά, σε γυναίκες βετεράνους στις ΗΠΑ (οι οποίες βιώνουν έντονο άγχος) έχει παρατηρηθεί σημαντικά υψηλότερος κίνδυνος εκδήλωσης διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου και περιστατικά αϋπνίας σε σχέση με τις μη βετεράνους (Patel et al., 2016; Rissling et al., 2016).

3.1.4 Η συσχέτιση του άγχους και της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους

Το άγχος και η κατάθλιψη εκδηλώνονται συχνά στους ηλικιωμένους ανθρώπους (Maglione et al., 2014). Οι παθήσεις αυτές προκαλούν ιδιαίτερα δυσμενή αποτελέσματα στην υγεία τους, όπως έκπτωση στις εκτελεστικές λειτουργίες, αναπηρία, ιατρικές ασθένειες, αυξημένη θνησιμότητα και παράλληλα αυξημένη ανάγκη για υγειονομική φροντίδα (de Almondes et al., 2016). Επιπλέον, με την καταθλιπτική διάθεση συνδέονται και οι συσχετιζόμενες με την ηλικία επιταχυνόμενες αλλαγές που παρατηρούνται στην αρχιτεκτονική του ύπνου στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα (Smagula et al., 2015). Ως εκ τούτου, οι διαταραχές του ύπνου, προκαλούνται ως απόρροια της κατάθλιψης και του άγχους. Εντούτοις, πρόσφατα στοιχεία έχουν αναδείξει το γεγονός ότι στους ηλικιωμένους ανθρώπους η σχέση αλληλεπίδρασης μεταξύ άγχους – κατάθλιψης και διαταραχών ύπνου είναι αμοτερόπλευρη (Buysse 2014). Χαρακτηριστικά, ο ύπνος μικρής και μεγάλης διάρκειας έχει παρατηρηθεί ότι εμφανίζει θετική συσχέτιση με τον αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης στους ενήλικες (Zhai et al., 2015).

3.1.5 Ο χρόνιος πόνος στους ηλικιωμένους και οι διαταραχές ύπνου

Ο χρόνιος πόνος είναι μια ιδιαίτερα εξουθενωτική κατάσταση μεταξύ των ηλικιωμένων. Σύμφωνα με μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, ο ενοχλητικός πόνος ταλαιπωρεί τους μισούς ηλικιωμένους και ενισχύεται η έντασή του ανάλογα και με την πορεία της νόσου τους (Patel et al., 2013). Ως αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι η συναισθηματική δυσφορία και κατ' επέκταση η χειρότερη ποιότητα ύπνου, η οποία με τη σειρά της μπορεί να μειώσει την ανοχή του πόνου και να αυξήσει το αίσθημα της κόπωσης. Αξίζει να τονιστεί ότι, τα συμπτώματα της κατάθλιψης, της αϋπνίας και της κόπωσης εμφανίζουν επιδείνωση στην περίπτωση που το άτομο έρθει αντιμέτωπο με μέτριας έως ακραίας έντασης πόνο (Rissling et al., 2016).

3.1.6 Η αναπηρία στους ηλικιωμένους και οι διαταραχές του ύπνου

Η σωματική αναπηρία στους ηλικιωμένους ανθρώπους είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό ζήτημα για την υγεία τους, καθώς σηματοδοτεί την απώλεια της ανεξαρτησίας τους και ενισχύει

σημαντικά το βαθμό δυσκολίας εκτέλεσης των καθημερινών τους δραστηριοτήτων που είναι απαραίτητες για την αυτόνομη διαβίωσή τους. Ως απόρροια αυτής της κατάστασης είναι η εκδήλωση διαταραχών του ύπνου, ακόμα και στις περιπτώσεις που το άτομο αυτό νοσηλεύεται σε κάποιο νοσηλευτικό ίδρυμα (Chien & Chen, 2015). Επίσης, οι ασθενείς με βοήθεια στο σπίτι, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης έντονου άγχους και ανησυχίας, καθώς λόγω της κατάστασής τους φοβούνται ότι διαταράσσεται μαζί με το δικό τους και ο ύπνος των φροντιστών τους (McCrae et al., 2016).

3.2 Η συσχέτιση του ύπνου με τη γνωστική έκπτωση στους ηλικιωμένους ανθρώπους

Οι διαταραχές του ύπνου είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες και συχνές στα άτομα με κάποια μορφή γνωστικής εξασθένησης. Περίπου το 70% των ασθενών με άνοια πρωίμου σταδίου εμφανίζουν διαταραχές του ύπνου. Επίσης, μεταξύ των ασθενών με άνοια που βρίσκονται σε κάποιο ίδρυμα, έχει παρατηρηθεί ότι ο κύκλος αφύπνισης-ύπνου μπορεί να διαταραχθεί σε τέτοιο βαθμό, ώστε τα άτομα αυτά να μην μπορούν να μείνουν ξύπνια ή να μην κοιμούνται για μία ολόκληρη ώρα κατά τη διάρκεια ενός 24ωρου. Αντίστοιχα, για τις ηλικιωμένες γυναίκες χωρίς άνοια, η γνωστική έκπτωση μπορεί να επιφέρει αντικειμενικά μετρήσιμη φτωχότερη ποιότητα ύπνου. Ως απόρροια αυτών των δεδομένων προκύπτει ότι οι διαταραχές του ύπνου σε άτομα με άνοια μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες για την επιδείνωση της υγείας τους και την επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους (Wennberg et al., 2017).

Ανεξάρτητα όμως από τα άτομα με άνοια, ο διαταραγμένος ύπνος και οι αλλοιωμένοι κιρκάδιοι ρυθμοί είναι διαταραχές που μπορούν να αυξήσουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης γνωστικών δυσλειτουργιών στους ηλικιωμένους ανθρώπους, εκφράζοντας με αυτόν τον τρόπο μια πιθανή αιτιώδη σχέση ανάμεσα στις διαταραχές του ύπνου και τη γνωστική εξασθένηση. Επιπλέον, η σύντομη (Sternberg et al., 2013) ή η μεγάλη διάρκεια του ύπνου (Ramos et al., 2013), καθώς και οι αλλαγές στη διάρκειά του (Ferrie et al., 2011), έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση χειρότερης γνωστικής απόδοσης και αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της άνοιας. Επομένως, η συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων φαίνεται να έχει τη μορφή U, όπου τόσο ο σύντομος ύπνος, όσο και ο μεγάλης διάρκειας ύπνος συνδέονται με φτωχότερα αποτελέσματα στη γνωστική λειτουργία του ατόμου (Lo et al., 2016; Fan & Qi, 2020). Ομοίως οι Brachem κ.α. (2020) και οι Ma κ.α. (2020) στις έρευνες τους παρατήρησαν μια αντεστραμμένη συσχέτιση τύπου U μεταξύ της γνωστικής έκπτωσης και της διάρκειας του ύπνου, κατάσταση που υποδηλώνει ότι είτε η ανεπαρκής, είτε η υπερβολική διάρκειά του ύπνου αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για γνωστική εξασθένηση (Brachem et al., 2020; Ma et al., 2020).

3.2.1 Η επίπτωση των γνωστικών διαταραχών στον ύπνο των ηλικιωμένων

Οι διαταραχές του ύπνου είναι ιδιαίτερα συχνές σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο του Alzheimer, καθώς και από άλλους τύπους της άνοιας, όπως η μετωποκροταφική άνοια, η άνοια με σωματίδια Lewy, η νόσος του Parkinson και η αγγειακή άνοια. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά την υψηλή συχνότητα εμφάνισής τους, τον μηχανισμό παθογένεσής τους και τις κλινικές ή κοινωνικές επιπτώσεις τους, οι διαταραχές του ύπνου δεν έχουν διερευνηθεί συστηματικά στο κλινικό περιβάλλον και ως εκ τούτου συχνά υποτιμούνται. Ωστόσο, οι ασθενείς με γνωστική έκπτωση εμφανίζουν συνήθως αϋπνία, υπερυπνία ή υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, διαταραχές του κικκάδιου ρυθμού, αναπνευστικό σύνδρομο Cheyne-Stokes, διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, πρωτογενείς κεντρική υπνική άπνοια, συσχετιζόμενο με τον ύπνο υποαερισμό ή υποξαιμία, παραϋπνίες REM, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών και περιοδικές κινήσεις των άκρων (Guarnieri & Sorbi, 2015).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η έρευνα που πραγματοποιήθηκε από την ομάδα μελέτης του ύπνου της Ιταλικής Εταιρείας Έρευνας για την Άνοια, μέσω της οποίας αποδείχθηκε ότι στον ασθενή που εμφανίζει ήπια γνωστική εξασθένηση ή άλλες μορφές της άνοιας παρατηρούνται πάντα συνδυαστικά δύο ή περισσότερες διαταραχές του ύπνου. Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες διαταραχές ήταν η αϋπνία και η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, με επιπολασμό που ανήλθε στο 10% και 8% αντίστοιχα. Ωστόσο, παρόλο που και οι δύο αυτές διαταραχές συσχετίστηκαν μεταξύ τους σε υψηλή συχνότητα, δεν έχει διατυπωθεί κανένα συγκεκριμένο πρότυπο συσχέτισης τους (Guarnieri et al., 2012).

Αντίστοιχα, σε μια μετά-ανάλυση 11 μελετών στην οποία διερευνήθηκε ο επιπολασμός των διαταραχών του ύπνου σε ασθενείς με άνοια, αποδείχθηκε ότι το 26% του συγκεκριμένου πληθυσμού εκδήλωσε συμπτώματα διαταραγμένου ύπνου και το 19% είχε κλινικά σημαντικές περιπτώσεις διαταραχών (Koren et al., 2023). Επίσης, σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει αποδειχθεί ότι σε πληθυσμό με ήπια γνωστική εξασθένηση, ο επιπολασμός των διαταραχών του ύπνου άγγιξε το 60% (McKinnon et al., 2014). Αξιοσημείωτα είναι και τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης που πραγματοποιήθηκε από τους Casagrande κ.α. (2022), όπου ο επιπολασμός των διαταραχών του ύπνου σε μεγάλης ηλικίας άτομα με γνωστική έκπτωση κυμαίνεται από 18% - 53,6% και σε άτομα με τη νόσο του Alzheimer ο επιπολασμός αυτός ανέρχεται στο 30,2% - 40%.

3.2.2 Η διαταραχή του ύπνου ως παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης γνωστικής έκπτωσης στους ηλικιωμένους

Η διαταραχή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου υπνικής άπνοιας, είναι μια από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες κλινικές διαταραχές του ύπνου στους ηλικιωμένους ανθρώπους, με επιπολασμό που αγγίζει ακόμα και το 60%. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού καταγράφονται στον αντρικό πληθυσμό της συγκεκριμένης πληθυσμιακής ομάδας. Παράλληλα, εκτιμάται ότι το 70%-80% των ατόμων με άνοια εμφανίζουν υπνική άπνοια. Επιπρόσθετα, η σοβαρότητα των διαταραχών αυτών επιδεινώνεται ανάλογα και με τη σοβαρότητα της άνοιας. Έτσι, ενισχύεται η πιθανότητα μιας αμφίδρομης αλληλεπίδρασης μεταξύ των δύο παραγόντων, κατά την οποία οι ασθένειες της άνοιας επιδεινώνουν τη συγκεκριμένη διαταραχή του ύπνου και αντίστροφα (Wennberg et al., 2017).

Σε διαχρονικές μελέτες με προοπτική έχει αποδειχθεί ότι, το σύνδρομο υπνικής άπνοιας έχει συσχετιστεί 2-6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης ήπιας γνωστικής εξασθένησης ή άνοιας (Chang et al., 2013; Osorio et al., 2015). Επιπλέον, η υποκειμενική μετρημένη υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, ένα κοινό σύμπτωμα για την αναπνευστική διαταραχή στη διάρκεια του ύπνου, έχει συσχετιστεί άμεσα με την επακόλουθη γνωστική έκπτωση του ατόμου, γεγονός που προάγει την πρόιμη υποβάθμιση της γνωστικής λειτουργίας του, στις περιπτώσεις που υπάρχουν έντονα παράπονα για την ποιότητα του ύπνου (Jaussent et al., 2012). Επίσης, σε μια μετά-ανάλυση 27 ερευνών με συνολικά 69.216 συμμετέχοντες, τα άτομα που εμφανίζουν διαταραχές του ύπνου είχαν 1,68 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίζουν κάποια μορφή γνωστικής εξασθένησης ή νόσο του Alzheimer. Ειδικότερα, για την ήπια γνωστική εξασθένηση η πιθανότητα ήταν 1,65, για την προκλινική νόσο του Alzheimer 3,78 και για την εκδήλωση της νόσου του Alzheimer 1,55. Αξίζει να αναφερθεί ότι στη μετά-ανάλυση αυτή, όταν λήφθηκε υπόψη η επιρροή των διαφορετικών διαταραχών του ύπνου στη συνδυασμένη έκβαση της γνωστικής εξασθένησης και της νόσου του Alzheimer, οι ισχυρότερες επιδράσεις παρατηρήθηκαν για το σύνδρομο υπνικής άπνοιας και οι πιο αδύναμες συσχετίσεις για την αϋπνία και τις διαταραχές του κιρκάδιου ρυθμού. Επίσης, η μετά-ανάλυση αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι περίπου το 15% των περιστατικών της νόσου του Alzheimer θα μπορούσαν να είχαν προληφθεί με τη θεραπεία των διαταραχών του ύπνου (Bubu et al., 2017).

Αντίστοιχα, σε μια μετά-ανάλυση 18 διαχρονικών μελετών, στην οποία μελετήθηκαν 25.847 περιπτώσεις άνοιας, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ των διαφορετικών αυτοαναφερόμενων διαταραχών του ύπνου και όλων των αιτιών της άνοιας, καθώς και των διαφορετικών τύπων της. Ύστερα από την παρακολούθηση των συμμετεχόντων για διάστημα 9 ετών, παρατηρήθηκε ότι τα

άτομα που ανέφεραν διαταραχές του ύπνου είχαν 1,19 φορές υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν κάποια μορφή άνοιας οποιασδήποτε αιτιολογίας, 1,49 φορές υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου του Alzheimer και 1,47 φορές υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης αγγειακής άνοιας σε σχέση με τα άτομα που ανέφεραν ότι κοιμούνται φυσιολογικά. Αξίζει να αναφερθεί ότι, στην συγκεκριμένη μετά-ανάλυση και αφού αναλύθηκαν ξεχωριστά οι διαφορετικές διαταραχές του ύπνου, αποδείχθηκε ότι η αϋπνία δεν αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακής νόσου, ή άνοιας όλων των αιτών, αλλά ενίσχυσε την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου του Alzheimer. Αντίθετα, οι αναπνευστικές διαταραχές στη διάρκεια του ύπνου εμφάνισαν μεγαλύτερη συσχέτιση με την εκδήλωση άνοιας οποιασδήποτε αιτιολογίας, νόσου του Alzheimer και αγγειακής νόσου (Shi et al., 2018).

Ειδικά για την περίπτωση της υπνικής άπνοιας και τη συσχέτισή της με την άνοια κάθε αιτίας και τους διαφορετικούς υποτύπους της, σε μια μετά-ανάλυση 11 μελετών κοόρτης παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που εμφάνιζαν τη συγκεκριμένη διαταραχή του ύπνου είχαν 1,43 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν οποιοδήποτε τύπο νευρογνωστικής διαταραχής. Πιο συγκεκριμένα, είχαν 1,28 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο του Alzheimer, 1,54 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για τη νόσο του Parkinson και 2,06 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την άνοια με σωμάτια του Lewy. Ωστόσο, στην μελέτη αυτή, οι ασθενείς με τη συγκεκριμένη διαταραχή του ύπνου δεν εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο για την εκδήλωση αγγειακής νόσου (Guay-Gagnon et al., 2022).

Θα πρέπει να τονιστεί ότι, οι διαχρονικές μελέτες για τον πληθυσμό είναι ιδιαίτερα σημαντικές για να μπορέσει να επιτευχθεί η αποτελεσματικότερη ανάλυση της συσχέτισης των διαταραχών του ύπνου και του παράγοντα κινδύνου της άνοιας. Με γνώμονα αυτό έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μεγάλες κοόρτες με βάση τον πληθυσμό, για την περαιτέρω διερεύνηση αυτής της συσχέτισης. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έδειξαν ότι η αυτοαναφερόμενη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, ο μεγάλης διάρκειας ύπνος, ο κατακερματισμένος ύπνος και οι διαταραγμένοι κικκάδιοι ρυθμοί έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γνωστικής εξασθένησης, περιστατικά άνοιας και με την μετατροπή του παραληρήματος σε μια μορφή άνοιας (Lim et al., 2013; Gildner et al., 2019; Gao et al., 2023).

Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναδειχθεί και σε μικρότερες πληθυσμιακά μελέτες. Χαρακτηριστικά, οι Yaffe κ.α. (2011) σε μια μελέτη που πραγματοποίησαν με τη χρήση νυχτερινής πολυσωμογραφίας, ένας δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας, παρατήρησαν ότι οι διαταραχές της αναπνοής έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας ή ήπιας γνωστικής εξασθένησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα υψηλότερα ποσοστά κινδύνου για άνοια εντοπίζονται κυρίως στις περιπτώσεις που οι ασθενείς εμφανίζουν χαμηλότερο ποσοστό ή καθυστερημένη έναρξη του ύπνου REM (Pase et al., 2017). Επιπλέον, οι Chang κ.α. (2013) επιβεβαίωσαν ότι οι

ασθενείς με υπνική άπνοια διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης περιστατικών άνοιας, σε σχέση με τους μάρτυρες που συμμετείχαν στην έρευνά τους και οι οποίοι ταίριαζαν στην ηλικία και το φύλο. Επιπλέον, στην έρευνα αυτή αναδείχθηκε ότι η συσχέτιση αυτή είναι ιδιαίτερα έντονη για τις ηλικιωμένες γυναίκες (Chang et al., 2013).

Ωστόσο, σε αντίθεση με τα παραπάνω, υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που δεν αναδεικνύουν τη συσχέτιση του ανεπαρκούς ύπνου ή της αϋπνίας με τον κίνδυνο εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης. Σύμφωνα με μια μεγάλη σε έκταση πληθυσμού μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για διάστημα 11 ετών, παρατηρήθηκε ότι οι διαταραχές του ύπνου με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια για την άνοια και τη βαθμολογία Γενικής αξιολόγησης του Μόντρεαλ, δεν εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με τη γνωστική έκπτωση. Επίσης, στην έρευνα αυτή αποδείχθηκε ότι παρόμοια συμπτώματα αϋπνίας δεν αύξησαν τον κίνδυνο άνοιας ή μείωσης της γνωστικής τους απόδοσης (Selbaek-Tungetvåg et al., 2023). Αντίστοιχα, σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο αποδείχθηκε ότι σε διάστημα 13 ετών τα άτομα που ανέφεραν συμπτώματα αϋπνίας δεν κινδύνευαν περισσότερο από το να εμφανίσουν οποιαδήποτε μορφή άνοιας. Επίσης, ύστερα από την προσαρμογή των παραγόντων αγγειακού κινδύνου, η έρευνα αυτή έδειξε ότι η αϋπνία λειτούργησε αποτρεπτικά ως προς την εμφάνιση της νόσου του Alzheimer (Guo et al., 2024).

Παράλληλα, σε μια μελέτη που συμπεριλήφθηκαν άτομα με φυσιολογική γνωστική λειτουργία και άτομα με πρώιμη και όψιμη ήπια γνωστική εξασθένηση παρατηρήθηκε ότι, σε διάστημα 4,2 ετών, ένα ιστορικό αϋπνίας, είτε αυτό αναφέρεται από τον φροντιστή, είτε από τον ίδιο τον ασθενή, δεν αυξάνει τον κίνδυνο κλινικής υποτροπής της γνωστικής τους κατάστασης. Ωστόσο, στην έρευνα αυτή επισημάνθηκε ότι το ιστορικό διαταραχής υπνικής άπνοιας μπορεί να επιδεινώσει τη γνωστική τους λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα, οι αναλύσεις των υποομάδων ανέδειξαν ότι η συγκεκριμένη διαταραχή του ύπνου αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Alzheimer σε άτομα με όψιμη ήπια γνωστική έκπτωση. Από την άλλη πλευρά, τα άτομα με πρώιμη ήπια γνωστική έκπτωση και με φυσιολογική γνωστική λειτουργία δεν εμφάνισαν το συγκεκριμένο κίνδυνο (Choe et al., 2022).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη συσχέτιση διαταραχών του ύπνου και της γνωστικής έκπτωσης έχει μια μεγάλη σε πληθυσμό μελέτη που διήρκεσε 40 έτη. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, η ενδονοσοκομειακή διάγνωση της διαταραχής του ύπνου έχει συσχετιστεί σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο όψιμης έναρξης της άνοιας. Αξίζει να αναφερθεί ότι, αυτή η συσχέτιση αφορούσε μόνο τα πρώτα 5 χρόνια από τη στιγμή που το άτομο θα διαγνωστεί με αυτή τη διαταραχή. Το ερευνητικό αυτό αποτέλεσμα υποδεικνύει ότι υπάρχει αυξημένος βραχυπρόθεσμος κίνδυνος εκδήλωσης της άνοιας μετά από τη διάγνωση των διαταραχών του ύπνου. Ωστόσο, δεν υπάρχει κάποιο αποδεικτικό στοιχείο που να αναδεικνύει αυτή τη συσχέτιση

μακροχρόνια. Όσο αφορά συγκεκριμένες διαταραχές του ύπνου, η υπνική άπνοια συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο άνοιας. Επίσης, η συσχέτιση μεταξύ των διαταραχών του ύπνου και της άνοιας ήταν ισχυρότερη για τους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες και εντοπίζονταν συχνότερα στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους συμμετέχοντες (50-64 ετών; Damsgaard et al., 2022).

3.2.3 Μηχανισμοί συσχέτισης της γνωστικής έκπτωσης με τις διαταραχές ύπνου του ηλικιωμένους

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί μέσω των οποίων επιδιώκεται η επεξήγηση της συσχέτισης του ανεπαρκούς ή σύντομου ύπνου, με τη γνωστική έκπτωση και την εξασθένηση. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κατάλληλα δεδομένα για το ποιοι φυσιολογικοί ή βιολογικοί μηχανισμοί δρουν, ώστε ο μεγάλης διάρκειας ύπνος να ενισχύει τον κίνδυνο εκδήλωσης της άνοιας. Παρ' όλα αυτά, η μεγαλύτερη διάρκεια του ύπνου μπορεί να αποτελέσει έναν σημαντικό πρώιμο δείκτη της άνοιας (Benito-León et al., 2013). Παράλληλα, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι του για τα άτομα μέσης ηλικίας, τόσο η διάρκεια του ύπνου, όσο και η ποιότητά του, εμφανίζει έντονη συσχέτιση με τη φτωχότερη γνωστική λειτουργία στη μετέπειτα ζωή τους (Virta et al., 2013).

Ως εκ τούτου, η συσχέτιση της ποσότητας, της ποιότητας και των αναπνευστικών διαταραχών στη διάρκεια του ύπνου με τη γνωστική εξασθένηση όλων των αιτιών μπορεί να διαμεσολαβείται από μια σειρά διαδικασιών. Για παράδειγμα, οι διαταραχές του ύπνου έχουν συνδεθεί με την αραίωση του φλοιού, έναν δείκτη ατροφίας παρατηρείται σε πολλούς υποτύπους της άνοιας (Möller et al., 2016). Σε μια μελέτη που συμμετείχαν 141 ηλικιωμένοι ασθενείς με φυσιολογική γνωστική λειτουργία, το μειωμένο πάχος του φλοιού στον πλάγιο κόγχο και στην κάτω μετωπιαία έλικα συσχετίστηκε με αυξημένο κατακερματισμό του ύπνου (Lim et al., 2016). Επιπλέον, μεταξύ των ηλικιωμένων χωρίς γνωστική έκπτωση, η αυτοαναφερόμενη διάρκεια του ύπνου που είτε υπολείπεται των 6 ωρών, είτε ξεπερνάει τις 8 ώρες, έχει συσχετιστεί με ταχύτερη φλοιώδη αραίωση των μετωπιοκροταφικών περιοχών σε διάστημα 8 ετών παρατήρησης (Spira et al., 2016). Αξίζει να αναφερθεί ότι, ο μικρότερης διάρκειας ύπνος έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο ρυθμό μεγέθυνσης των κοιλιών, κατάσταση που αντικατοπτρίζει και πάλι την απώλεια του όγκου του εγκεφάλου (Lo et al., 2014). Ο συγκεκριμένος ύπνος μπορεί ταυτόχρονα να επιφέρει γνωστική έκπτωση στο άτομο, μέσω του εκφυλισμού που προκαλεί ποικιλοτρόπως στον υπόκαμπο, συμπεριλαμβανομένου και των αλλαγών που επιφέρει στη νευρωνική διεγερσιμότητα, τη μείωση της συναπτικής πλαστικότητας και τη μείωση της νευρογένεσης (Tononi & Cirelli, 2014; Kreutzmann et al., 2015).

Ομοίως, η υπνική άπνοια έχει συσχετιστεί με πολλαπλές εγκεφαλικές αλλαγές, οι οποίες προκαλούν απώλεια στον περιφερειακό όγκο και στην ακεραιότητα της λευκής ουσίας του υπόκαμπου, του φλοιού και ορισμένων περιοχών της παρεγκεφαλίδας (Joo et al., 2013; Kim et al., 2013). Επίσης, οι αναπνευστικές διαταραχές στον ύπνο έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης εγκεφαλοαγγειακής αιτιολογίας παθολογία. Πιο συγκεκριμένα, η μέτρια έως σοβαρή υπνική άπνοια έχει συσχετιστεί με το διπλάσιο κίνδυνο υπερέντασης της λευκής ουσίας και σύμφωνα με το δείκτη άπνοιας – υπόπνοιας, η πάθηση αυτή συμβάλλει θετικά στη σοβαρότητα της επιβάρυνσης της λευκής ουσίας (Cho et al., 2013). Ακόμα και μεταξύ των νεότερων ενηλίκων, η διαταραχή υπνικής άπνοιας έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη κλασματική ανισοτροπία στις υποφλοιώδεις οδούς του άνω και κάτω βρεγματικού λοβού, κατάσταση που υποδηλώνει τη μειωμένη ακεραιότητα της λευκής ουσίας (Castronovo et al., 2014). Επιπλέον, η αποφρακτική υπνική άπνοια είναι άλλος ένας παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, βραδυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή και υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (Redline et al., 2010), παθήσεις που αποτελούν παράγοντες κινδύνου της άνοιας (Cermakova et al., 2015).

3.3 Υποτύποι γνωστικής έκπτωσης και διαταραχών ύπνου

3.3.1 Η νόσος του Alzheimer

Η νόσος του Alzheimer είναι η πιο κοινή αιτία εμφάνισης άνοιας στους ηλικιωμένους ανθρώπους, καθώς το 80% των περιστατικών με άνοια οφείλονται στη συγκεκριμένη πάθηση (Alzheimer's Association, 2016). Βασικό χαρακτηριστικό της νόσου αυτής είναι ότι παρατηρείται προοδευτική απώλεια της μνήμης, ιδιαίτερα στον τομέα της επεισοδιακής ανάκλησης, κατάσταση που συχνά συνοδεύεται από έκπτωση και σε άλλους γνωστικούς τομείς. Η πάθηση αυτή σταδιακά οδηγεί στην πλήρη λειτουργική έκπτωση του ατόμου και στο θάνατο (Alzheimer's Association, 2016). Τα κύρια νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά του είναι οι πλάκες Αβ, τα νευροϊνιδικά μπερδέματα και ο επακόλουθος νευροεκφυλισμός (Jack et al., 2013; Frohnhofen & Hermann, 2021). Περίπου το 66% των ατόμων με τη συγκεκριμένη πάθηση έχουν προβλήματα που σχετίζονται με τον ύπνο, όπως συχνός μεσημεριανός ύπνος, νυχτερινή εγρήγορση και διέγερση, καθώς και ενοχλητικές συμπεριφορές κατά τη διάρκεια της νύχτας. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη πληθυσμιακή κατηγορία των ανθρώπων με τη νόσο του Alzheimer, η διαταραχή του ύπνου έχει συσχετιστεί σημαντικά με φτωχότερη καθημερινή λειτουργικότητα, επιθετικότητα και διέγερση, κλινικά συμπτώματα που εντοπίζονται ακόμα και σε άτομα με ήπιας σοβαρότητας νόσο. Επίσης, μελέτες σε άτομα με τη συγκεκριμένη νόσο, οι οποίες χρησιμοποιούν την τεχνική της ακτιγραφίας, αναδεικνύουν επιδείνωση των κύκλων ηρεμίας – δραστηριότητας στα πρώτα κιόλας στάδια της, κατάσταση που εξελίσσεται ανάλογα και με την πορεία της νόσου (Wennberg et al., 2017).

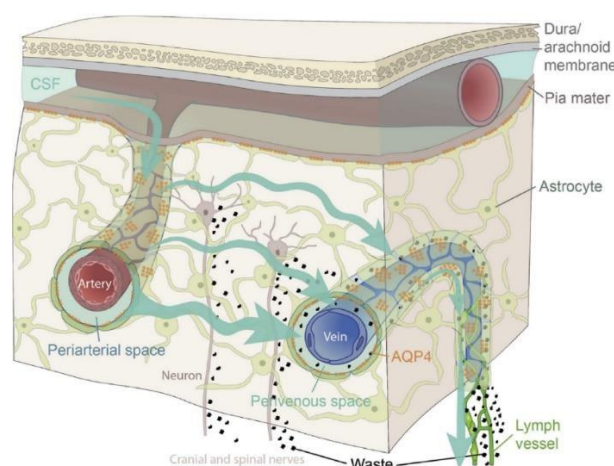
Από την άλλη πλευρά, οι διαταραχές του ύπνου μπορούν να αποτελέσουν την αιτία εμφάνισης της νόσου του Alzheimer. Η αυτοαναφερόμενη μικρότερη διάρκεια του ύπνου ενισχύει κατά 2,4 φορές την πιθανότητα εμφάνισης της συγκεκριμένης πάθησης, ενώ στην περίπτωση της μεγαλύτερης διάρκειας του ύπνου η πιθανότητα αυτή αγγίζει το 2,8 (Benito-León et al., 2009). Επιπλέον, σε ένα δείγμα ανθρώπων που παρομοιάζει το επίπεδο της κοινότητας, παρατηρήθηκε ότι ο μεγαλύτερος κατακερματισμός του ύπνου που έχει καταγραφεί με ακτιγραφικά έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο για Alzheimer σε διάστημα 3 ετών. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, η πιθανότητα εμφάνισης της συγκεκριμένης πάθησης ενισχύεται κατά 50% στις περιπτώσεις που ο κατακερματισμός του ύπνου είναι σημαντικά μεγαλύτερος, σε σχέση με τα υπόλοιπα άτομα (Lim et al., 2013a). Αντίστοιχα, ο λιγότερο κατακερματισμένος ύπνος μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Alzheimer που οφείλεται στο αλληλόμορφο APOE ε4 (Lim et al., 2013b).

Ορισμένες από τις συσχετίσεις που έχουν παρατηρηθεί μεταξύ της νόσου του Alzheimer και του ύπνου μπορούν να εξηγηθούν από μελέτες που δείχνουν τους μηχανιστικούς δεσμούς μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων και ιδιαίτερα του ύπνου και της παθολογίας της εν λόγω μορφής άνοιας. Χαρακτηριστικά, οι διαταραχές του ύπνου έχουν συσχετιστεί σημαντικά με τη δυναμική και την εναπόθεση των πρωτεϊνών Αβ (Wennberg et al., 2017). Σύμφωνα με του Kang κ.α. (2009), τα επίπεδα της συγκεκριμένης πρωτεΐνης στο διάμεσο υγρό του εγκεφάλου, όπως αποδείχθηκε σε ένα διαγονιδιακό μοντέλο της νόσου του Alzheimer που εφαρμόστηκε σε ποντίκια, έχουν άμεση συσχέτιση με τον χρόνο που μένουμε ξύπνιοι και εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με τον χρόνο που κοιμόμαστε. Επιπλέον, σε επίπεδο ανθρώπων, οι πρωτεΐνες Αβ του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) εμφανίζουν παρόμοια διακύμανση (Kang et al., 2009). Εξασθενημένα ημερήσια πρότυπα Αβ στο ENY έχουν παρατηρηθεί και σε νεαρά ενήλικα άτομα με μεταλλάξεις στην πρεσενιλίνη (Roh et al., 2012).

Η σύνδεση του ύπνου με τις Αβ πρωτεΐνες έχει υποστηριχθεί και από μελέτες κόορτης που βασίζονται στην κοινότητα. Πιο συγκεκριμένα, στις μελέτες αυτές, τόσο η αυτοαναφερόμενη όσο και η αντικειμενικά μετρούμενη διαταραχή του ύπνου έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερη εγκεφαλική εναπόθεση των Αβ πρωτεϊνών και χαμηλότερα επίπεδα Αβ πρωτεϊνών στο ENY (Ju et al., 2013; Spira et al., 2014). Επίσης, ευρήματα από διάφορα ερευνητικά μοντέλα αναδεικνύουν τη στέρηση του ύπνου ως παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της υπερβολικής νευρωνικής διεγερσιμότητας που οδηγεί στην επακόλουθη συσσώρευση Αβ πρωτεϊνών (Tabuchi et al., 2015), κατάσταση που εμπλέκει τη νευρωνική διεγερσιμότητα στην παθογένεση της νόσου του Alzheimer (Palop et al., 2011).

Εναλλακτικά, υποστηρίζεται ότι η συσχέτιση του ύπνου με τις Αβ πρωτεΐνες οφείλεται στη δυσλειτουργία του γλυμφατικού συστήματος. Αυτό συμβαίνει διότι το σύστημα αυτό είναι ένα

μακροσκοπικό σύστημα απομάκρυνσης των αποβλήτων από το ΕΝΥ και το διάμεσο εγκεφαλικό υγρό, μέσω καναλιών που σχηματίζονται από αστρογλοιακά κύτταρα (Εικόνα Mendelsohn & Larrick, 2013; Jessen et al., 2015). Επομένως, το σύστημα αυτό είναι σημαντικό για την απομάκρυνση τοξικών συσσωματωμάτων που σχετίζονται με την νευροεκφυλιστική νόσο, όπως το Αβ συσσωμάτωμα, από τον εγκέφαλο (Iliff et al., 2012). Αξίζει να σημειωθεί ότι, η λειτουργία αυτού του συστήματος μειώνεται κατά 80%-90% με την αύξηση της ηλικίας (Kress et al., 2014). Αυτή η μεταβολή καθιστά το γλυμφατικό σύστημα ιδιαίτερα καθοριστικό για την ανάπτυξη νευροεκφυλιστικής νόσου, πάθηση που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία (Mendelsohn & Larrick, 2013; Jessen et al., 2015).



Εικόνα 1. Απεικόνιση της αποβολής των αποβλήτων από τον εγκέφαλο μέσω του γλυμφατικού συστήματος (Ανατύπωση από: Gottesman, R. F., Lutsey, P. L., Benveniste, H., Brown, D. L., Full, K. M., Lee, J. M., ... and American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Hypertension. (2024). Impact of sleep disorders and disturbed sleep on brain health: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 55(3), pp. e61-e76.

Από την άλλη πλευρά, η λειτουργία του συστήματος αυτού ενισχύεται σημαντικά κατά τη διάρκεια του ύπνου, πιθανώς λόγω του ότι ο διάμεσος χώρος του εγκεφάλου, εξαιτίας της συρρίκνωσης που παρατηρείται στα αστρογλοιακά κύτταρα, αυξάνεται κατά 10% όταν το άτομο κοιμάται (Xie et al., 2013). Επομένως, γίνεται κατανοητό ότι ο ύπνος θα μπορούσε να δράσει προληπτικά ως προς τη συσσώρευση των Αβ πρωτεϊνών και πιθανώς της νόσου του Alzheimer, καθώς και άλλων νευροεκφυλιστικών παθήσεων (Mander et al., 2016).

Παράλληλα με τα παραπάνω, υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν τις αλλαγές στον κερκάρδιο ρυθμό ως παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της νόσου του Alzheimer. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα που πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο, σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους που δεν έχουν άνοια, έχουν διαταραγμένους κερκάρδιους ρυθμούς, μια καθυστέρηση φάσης και διαταραγμένους ενδογενείς ρυθμούς θερμοκρασίας στον πυρήνα του σώματος (Wennberg et al., 2017). Επιπλέον, ο διαταραγμένος κερκάρδιος ρυθμός έχει συνδεθεί με μεγαλύτερο εκφυλισμό του υπερχιασματικού πυρήνα. Χαρακτηριστικά, σε άτομα με νόσο του Alzheimer έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερος εκφυλισμός αυτού του πυρήνα σε σχέση με τους ηλικιωμένους ανθρώπους που δεν είχαν διαταραγμένη γνωστική λειτουργία. Ως εκ τούτου, προάγεται η ιδέα ότι οι διαταραγμένοι

κirkάδιοι ρυθμοί μπορεί να είναι αποτέλεσμα του εκφυλισμού που παρατηρείται στη νόσο του Alzheimer (Harper et al., 2008). Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με τη συγκεκριμένη νόσο, ο μεγαλύτερος κατακερματισμένος ύπνος έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένο αριθμό ανοσοαντιδράσεων νευρώνων γαλανίνης στην κοιλιοπλάγια προοπτική περιοχή του πρόσθιου υποθαλάμου (Lim et al., 2014). Επομένως, γίνεται κατανοητό ότι η διαταραχή του κirkάδιου ρυθμού σε ασθενείς με νόσο του Alzheimer έχει αρνητικό αντίκτυπο στον ύπνο τους και τη λειτουργική τους ικανότητα (Tranah et al., 2011).

Τέλος, ο υψηλός επιπολασμός του συνδρόμου υπνικής άπνοιας μεταξύ των ατόμων με νόσο του Alzheimer (Emamian et al., 2016) και σε συνδυασμό με τα στοιχεία που συγχέουν το σύνδρομο αυτό με την παθοφυσιολογία της νόσου αυτής, αναδεικνύεται το γεγονός ότι το σύνδρομο αυτό αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα που μπορεί να επηρεάσει τους βασικούς μηχανισμούς της νόσου του Alzheimer. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι η ισχύς της συσχέτισης αυτής έχει οδηγήσει ορισμένους ερευνητές να υποστηρίζουν ότι, το σύνδρομο της υπνικής άπνοιας αποτελεί το πρόδρομο στάδιο της νόσου του Alzheimer (Daulatzai, 2013). Αυτό συμβαίνει διότι η υποξία που παρατηρείται στο σύνδρομο αυτό έχει άμεση σχέση με τη νόσο του Alzheimer. Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι η υποξία ενισχύει τη δημιουργία πλακών Αβ πρωτεϊνών (Li et al., 2009) και η οξεία υποξία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη φωσφορυλίωση της ολικής πρωτεΐνης Ταυ (Fang et al., 2010). Από την άλλη πλευρά, σε φυσιολογικούς ενήλικες, το σύνδρομο υπνικής άπνοιας έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα Αβ και Ταυ στο ENY (Ju et al., 2016). Βέβαια είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι συσχέτιση αυτή είναι εντονότερη για τους ασθενείς που εμφανίζουν το αλληλόμορφο APOE ε3 (Osorio et al., 2014).

3.3.2 Η νόσος του Parkinson και Οι συναφείς καταστάσεις

Η νόσος του Parkinson ανήκει στην κατηγορία των νευροεκφυλιστικών παθήσεων και κύριο χαρακτηριστικό της είναι η ανεπάρκεια της ντοπαμίνης. Η πάθηση αυτή επηρεάζει περίπου το 2% των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών και κύρια κλινικά της συμπτώματα είναι η ακαμψία, η βραδυκίνησία, το διαταραγμένο βάδισμα και ο τρόμος (Nussbaum & Ellis, 2003). Επίσης, στην πάθηση αυτή παρατηρούνται αρκετά μη κινητικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένου των γαστρεντερικών διαταραχών, της κόπωσης, της γνωστικής έκπτωσης και των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων (Bassetti, 2011). Επιπλέον, περίπου το 50%-80% των ασθενών αυτών θα εκδηλώσουν άνοια. Η άνοια αυτή προκαλείται από τη συσσώρευση της πρωτεΐνης ασυνουκλεΐνης, εναποθέσεις της οποίας είναι γνωστά ως σωματίδια του Lewy (Nussbaum & Ellis, 2003).

Στους ασθενείς με Parkinson παρατηρούνται συχνά και οι διαταραχές ύπνου. Πιο συγκεκριμένα, το 60%-95% των ασθενών αυτών θα εμφανίζει μία από αυτές τις διαταραχές και η

επίπτωση αυτή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη βαρύτητα της νόσου (Svensson et al., 2012; Wennberg et al., 2017). Ορισμένες από τις πιο συχνές διαταραχές που παρατηρούνται στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα είναι η αϋπνία, οι διαταραχές συμπεριφοράς του ύπνου REM και η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (Barone et al., 2009). Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι διαταραχές του ύπνου στους ασθενείς με Parkinson συνδέονται αρκετά με τα κινητικά και μη συμπτώματα της. Σύμφωνα με έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί ανάμεσα σε ασθενείς με τη συγκεκριμένη πάθηση, έχει αποδειχθεί ότι η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας σχετίζεται με φτωχότερες γνωστικές ικανότητες και κινητικές διαταραχές της κόρης (Kurtis et al., 2013; Bjørnraå et al., 2014), ενώ οι διαταραχές που σχετίζονται με τον νυχτερινό ύπνο έχουν συσχετιστεί με τα θερμορυθμιστικά συμπτώματα (Kurtis et al., 2013). Επίσης, σε μια σύγχρονη διαχρονική μελέτη μεταξύ 421 ατόμων με νόσο του Parkinson διαπιστώθηκε ότι σε διάστημα κατά μέσο όρο 4,6 ετών, η αϋπνία είναι μια από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες διαταραχές του ύπνου και εντοπίζεται κυρίως στις γυναίκες (Zhu et al., 2016). Επιπρόσθετα, τα καταθλιπτικά συμπτώματα και οι αγωνιστές ντοπαμίνης που λαμβάνουν αυτοί οι ασθενείς είναι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της συγκεκριμένης διαταραχής του ύπνου. Παράλληλα, τα κινητικά συμπτώματα και η χρήση υπνωτικών φαρμάκων έχουν συσχετιστεί με μια πιο σοβαρή μορφή της αϋπνίας. Επομένως, γίνεται κατανοητό ότι η θεραπεία των διαταραχών του ύπνου μπορεί να είναι κρίσιμος παράγοντας για την ποιότητα ζωής των ασθενών με Parkinson και ενδεχομένως και για την πρόγνυσή τους (Wennberg et al., 2017, P Stathis et al., 2011).

Ανεξάρτητα με τα παραπάνω, στους ασθενείς με Parkinson εκδηλώνονται συχνά και διαταραχές του ύπνου που σχετίζονται με την κίνηση. Πιο συγκεκριμένα, το 15% εξ αυτών των ασθενών εμφανίζουν το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (Barone et al., 2009, I Stefanidis et al., 2013). Ωστόσο, στις περιπτώσεις που η νόσος του Parkinson παραμένει αθεράπευτη, το ποσοστό της συγκεκριμένης διαταραχής στον εν λόγω πληθυσμό δεν διαφέρει πολύ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται στις περιπτώσεις που οι ασθενείς λαμβάνουν κάποια μορφή θεραπείας, αύξηση που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί και να τετραπλασιαστεί (Trenkwalder et al., 2016). Ενοχοποιητικός παράγοντας για τη συγκεκριμένη μεταβολή θεωρούνται οι αγωνιστές ντοπαμίνης που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του Parkinson (Rijsman et al., 2014). Παράλληλα, σε όσους νοσούν από τη νόσο του Parkinson εντοπίζονται σε ποσοστό που κυμαίνεται από 20%-70%, διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου (da Silva-Júnior et al., 2014). Αξίζει να σημειωθεί ότι, όταν συνυπάρχει η νόσος του Parkinson και το σύνδρομο υπνικής άπνοιας, οι ασθενείς εμφανίζουν χειρότερη γνωστική λειτουργία (Harmell et al., 2016, D Raptis et al., 2020). Επίσης, η εκδήλωση της υπνικής άπνοιας είναι συχνή σε αυτούς τους ασθενείς δεδομένου του γεγονότος ότι η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και η πνευμονική απόφραξη αποτελεί συχνό σύμπτωμά τους (Wennberg et al., 2017, D Raptis et al.,

2023).

Με τη νόσο του Parkinson και με την άνοια με σωμάτια του Lewy συνδέεται άμεσα και η διαταραχή συμπεριφοράς ύπνου REM. Πιο συγκεκριμένα, σε αναδρομικές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η διαταραχή αυτή του ύπνου εκδηλώνεται σε ποσοστό 50%-80% σε ασθενείς που πάσχουν από άνοια με σωμάτια Lewy (Boeve et al., 2004), 30%-60% για τα άτομα με νόσο του Parkinson (Gagnon et al., 2002) και 80%-95% για τα άτομα με το σύνδρομο ατροφίας πολλαπλών συστημάτων, πριν εκδηλώσουν κάποια νευροεκφυλιστική κατάσταση (Tachibana & Oka, 2004). Παράλληλα, ο κίνδυνος εμφάνισης νευροεκφυλιστικής διαταραχής κυμαίνεται από 20%-52% στους ανθρώπους που εμφανίζουν της διαταραχή συμπεριφοράς ύπνου REM, πιθανότητα που αυξάνεται αναλογικά με την πάροδο των ετών. Αξίζει να αναφερθεί ότι, η διαταραχή αυτή του ύπνου διαγιγνώσκεται συνήθως μετά την έναρξη της νόσου του Parkinson και εκδηλώνεται τόσο στα πρώιμα, όσο και στα μεταγενέστερα στάδια της (Wennberg et al., 2017).

Ανεξάρτητα όμως από τα παραπάνω, υπάρχουν και άλλες πτυχές της νόσου του Parkinson που εμπλέκονται στις διαταραχές του ύπνου. Ειδικότερα, η συσσώρευση της άλφα-σινουκλεΐνης, η οποία εκτός από τη συσχέτιση της με τη διαταραχή συμπεριφοράς ύπνου REM, μπορεί να περιορίσει το βαθμό πυροδότησης των νευρώνων στον υπερχιασματικό πυρήνα, μειώνοντας έτσι την ικανότητά του να ρυθμίζει τον κικκάδιο ρυθμό, γεγονός που επηρεάζει την ποιότητα του ύπνου (Kudo et al., 2011). Επιπλέον, ο εκφυλισμός του υποθαλάμου που παρατηρείται στη νόσο του Parkinson (Politis et al., 2008), που μπορεί να μεταβάλλει τη λειτουργικότητα του ίδιου αυτού πυρήνα, μειώνει την παραγωγή μελατονίνης (Nakamura et al., 2011). Ωστόσο, η πρωτεΐνη αυτή είναι ήδη διαταραγμένη σε αυτούς τους ασθενείς και ως εκ τούτου τα άτομα αυτά εκδηλώνουν υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (Videnovic et al., 2014). Επίσης, πολλαπλές περιοχές, που επηρεάζουν τη ρύθμιση ύπνου-εγρήγορσης, επιδεινώνονται από τη συγκεκριμένη πάθηση, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών του ύπνου (Wennberg et al., 2017). Τέλος, επειδή η ντοπαμίνη είναι βασική για τη διατήρηση της εγρήγορσης και της ρύθμισης της ομοιόστασης του ύπνου και μεσολαβεί στο κικκάδιο ρυθμό μέσω του υπερχιασματικού πυρήνα (Jackson et al., 2011), γίνεται κατανοητό ότι η χαρακτηριστική μείωση της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης που παρατηρείται στη νόσο του Parkinson μπορεί να επιφέρει πολλά συσχετιζόμενα με τη νόσο προβλήματα ύπνου (Wennberg et al., 2017).

3.4 Αξιολόγηση και θεραπεία διαταραχών ύπνου και γνωστικής έκπτωσης σε ηλικιωμένους ασθενείς

Η διάγνωση των διαταραχών του ύπνου σε άτομα με γνωστική έκπτωση αποτελεί μια ιδιαίτερα δύσκολη διαδικασία, λόγω της μειωμένης μνήμης και της έλλειψης διορατικότητας που εμφανίζουν τα άτομα αυτά (Roth, 2012; Alzheimer's Association, 2016). Ως εκ τούτου, η ορθή

αξιολόγηση αυτής της κατάστασης προϋποθέτει τη λήψη πληροφοριών για το ιστορικό, τόσο από τον ίδιο τον ασθενή, όσο και από τους φροντιστές του (Urrestarazu & Iriarte, 2016). Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης, οι ώρες ύπνου και αφύπνισης, καθώς και οι ώρες ύπνου που τηρούν στην καθημερινή τους ρουτίνα θα πρέπει να επανελέγχονται. Επίσης, οι διαταραχές του ύπνου που παρατηρούνται σε ηλικιωμένα άτομα με γνωστική έκπτωση επιβαρύνουν κυρίως τους φροντιστές τους, όπου σε αρκετές περιπτώσεις το ρόλο αυτό τον διαδραματίζει ο/η σύζυγός του (Rongv et al., 2010). Ως απόρροια αυτής της επιβάρυνσης είναι η εισαγωγή αυτών των ατόμων σε κάποιο γηροκομείο. Με γνώμονα αυτό γίνεται κατανοητό ότι ο εντοπισμός και η θεραπεία των διαταραχών του ύπνου σε ηλικιωμένους με γνωστική εξασθένηση, ενέχει πρωτεύοντα ρόλο για την εξασφάλιση της ευημερίας τόσο από την πλευρά των ασθενών, όσο και από την πλευρά των φροντιστών τους (Wennberg et al., 2017).

3.4.1 Θεραπεία αϋπνίας

Για τη θεραπεία της αϋπνίας στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται φαρμακευτικές και μη παρεμβάσεις. Ωστόσο, για τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις αυτής της διαταραχής είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη οι παράγοντες κινδύνους των ψυχοτροπικών φαρμάκων που λαμβάνουν οι ασθενείς με γνωστική έκπτωση. Για παράδειγμα, ένα από τα φάρμακα που είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία της αϋπνίας είναι οι βενζοδιαζεπίνες. Αυτή η κατηγορία των φαρμάκων ενοχοποιείται για ένα μεγάλο αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών στην άνοια, συμπεριλαμβανομένου του εθισμού, της αλληλεπίδρασής τους με άλλα φάρμακα, της επιδείνωσης της γνωστικής τους έκπτωσης και της αστάθειας στη βάδιση, γεγονός που αποθαρρύνει τη χρήση τους στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα (Camargos et al., 2014; Grippe et al., 2015).

Ως εκ τούτου, το φάρμακο που χρησιμοποιείται περισσότερο για την αϋπνία σε ασθενείς με νόσο του Alzheimer είναι η τραζοδόνη. Το φάρμακο αυτό είναι παλιό αντικαταθλιπτικό, το οποίο μέσω της ηρεμιστικής του δράσης στις χαμηλές δόσεις, δρα με σκοπό τη βελτίωση της έναρξης του ύπνου. Επίσης, μπορεί να βελτιώσει τις παραμέτρους του κικκάδιου ρυθμού και του ύπνου στη νόσο του Alzheimer. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής της φαρμακευτικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένου της ορθοστατικής υπότασης, της καταστολής και του πριαπισμού, δεν εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με άνοια όταν χορηγείται σε χαμηλή δόση (25-50mg) και συνάμα δεν προκαλεί εθισμό. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η τραζοδόνη χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία αυτών των διαταραχών, λόγω του περιορισμένου προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της (Camargos et al., 2014; Grippe et al., 2015). Παράλληλα, για τη θεραπεία της αϋπνίας στους εν λόγω ασθενείς ενδείκνυται η χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα της ορεξίνης (Matsumoto & Tsunematsu, 2021).

Αξίζει να σημειωθεί ότι το χολινεργικό σύστημα, το οποίο περιλαμβάνει τη μνήμη και τον κύκλο ύπνου – εγρήγορσης, καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών που εμπλέκονται στον ύπνο. Ως εκ τούτου, ο νευροεκφυλισμός της χολινεργικής οδού, που συμβαίνει για παράδειγμα στη νόσο του Alzheimer, δύναται να διαταράξει το ανιών δικτυωτό σύστημα ενεργοποίησης, με αποτέλεσμα να προκαλέσει την εμφάνιση έντονης υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας και διαταραχές του ύπνου (Burke et al., 2019). Από την άλλη πλευρά, η δονεπεξίλη, η οποία δρα ως αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης, έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει το χρόνο ύπνου REM σε ασθενείς με τη συγκεκριμένη πάθηση (Matsumoto & Tsunematsu, 2021). Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών με ήπια γνωστική εξασθένηση χορηγούνται μαζί με τους αναστολείς της χολινεστεράσης και ορισμένα αντιχολινεργικά. Η διπλή χρήση αυτών των δύο κατηγοριών φαρμάκων έχει βρεθεί ότι μπορεί να επιδεινώσει τη λειτουργική και γνωστική τους ικανότητα (Weston et al., 2010).

Επιπρόσθετα, υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που αναδεικνύουν το γεγονός ότι σε ασθενείς με νόσο του Alzheimer, οι διαταραχές του ύπνου μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση ενός αντιψυχωσικού δεύτερης γενιάς φαρμάκου, τη ρισπεριδόνη (Yin et al., 2015). Ωστόσο, η χρήση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων σε ασθενείς με γνωστική έκπτωση είναι αρκετά αμφιλεγόμενη, λόγω του αυξημένου κίνδυνου θνησιμότητας που ενέχει και ως εκ τούτου η χρήση της είναι αναγκαστικά περιορισμένη (Maust et al., 2015). Από την άλλη πλευρά, η μιρταζοπάνη, η οποία έχει αντικαταθλιπτική δράση, έχει επισημανθεί από μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη έρευνα ότι μπορεί να ωφελήσει ως προς τον ύπνο τους ασθενείς με νόσο του Alzheimer (Romeo et al., 2013).

Ένας άλλος παράγοντας που έχει ελάχιστες ανεπιθύμητες επιπτώσεις σε ενήλικες μεγάλης ηλικίας είναι η μελατονίνη. Σύμφωνα με μια μετά-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, η μελατονίνη βελτίωσε την αποτελεσματικότητα του ύπνου, τον συνολικό χρόνο και τη γνωστική απόδοση. Επίσης, στην έρευνα αυτή βρέθηκε ότι ο παράγοντας αυτός έχει ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες (Xu et al., 2015). Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που απορρίπτουν αυτή τη συσχέτιση (Trotti & Karroum, 2016), πιθανώς λόγω της σημαντικής μείωσης των υποδοχέων μελατονίνης στον υπερχιασματικό πυρήνα που παρατηρείται σε ασθενείς με άνοια (Wu et al., 2007). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η εξωγενής μελατονίνη είναι ένας χρονοβιοτικός παράγοντας που μεταβάλλει τον κιρκάδιο ρυθμό (Golombek et al., 2015).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι, παρόλο που έχουν αξιολογηθεί πολλές μη φαρμακευτικές θεραπείες για την αϋπνία, εντούτοις, η θεραπεία με φως μπορεί να βοηθήσει σημαντικά τους ηλικιωμένους (Randhi et al., 2023). Από την άλλη πλευρά, η έλλειψη έκθεσης σε αυτή τη μη φαρμακευτική παρέμβαση, επηρεάζει αρνητικά τα ηλικιωμένα άτομα με άνοια, καθώς μεταβάλλει τον κιρκάδιο ρυθμό και τον ύπνο τους (Forbes et al., 2014). Παράλληλα, οι ασθενείς με άνοια που υποφέρουν από αϋπνίες είναι σημαντικό να μειώσουν ή ακόμα και να διακόψουν την κατανάλωση

καφέ, να διατηρήσουν ένα ήσυχο περιβάλλον στο χώρο που κοιμούνται, να αποφύγουν τον ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας και ταυτόχρονα να περιορίσουν την κατανάλωση αλκοόλ (Roth, 2012). Επιπλέον, με τη χρήση κουνιστών κρεβατιών επιτυγχάνεται η μείωση του λανθάνοντα χρόνου ύπνου, ενισχύεται η δραστηριότητα των κυμάτων ύπνου, περιορίζεται η νυχτερινή διέγερση και βελτιώνεται η μνήμη των ατόμων που δεν εμφανίζουν άλλες συννοσηρότητες (Matsumoto & Tsunematsu, 2021). Επίσης, τα θεραπευτικά σχήματα που στηρίζονται στη σωματική δραστηριότητα έχει αποδειχθεί ότι μπορούν να βελτιώσουν τον ύπνο σε ασθενείς με παθήσεις, που μπορούν να προκαλέσουν άνοια (Cusso et al., 2016). Επιπρόσθετα, η εν τω βάθει διέγερση του εγκεφάλου, όπως η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος, είναι μια κοινή θεραπευτική μέθοδος που χρησιμοποιείται για να βελτιώσει την αντικειμενική και υποκειμενική ποιότητα του ύπνου, τις διαταραχές της αναπνοής και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών σε ασθενείς με τη νόσο του Parkinson (Eugster et al., 2016). Συνεπώς, οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις αποτελούν μια αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος θεραπείας των διαταραχών του ύπνου σε ηλικιωμένους με άνοια. Τέλος, εξαιτίας των φόβων για πολυφαρμακία, των επιπτώσεων της γνωστικής εξασθένησης και του κινδύνου πτώσεων από τη χρήση κατάλληλων για τον ύπνο φαρμάκων, η χρήση της γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας για την αϋπνία μπορεί να θεωρηθεί μια αποτελεσματική και βέλτιστη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με καθυστερημένη διαταραχή του ύπνου (Cassidy-Eagle & Siebern, 2017).

3.4.2 Η θεραπεία της ημερήσιας υπνηλίας

Η μελατονίνη έχει αποδειχθεί ότι πέρα από την αϋπνία, μπορεί να βελτιώσει την ημερήσια υπνηλία και να ενισχύσει σημαντικά τη δραστηριότητα του ατόμου κατά τη διάρκεια της ημέρας (Dowling et al., 2008). Επίσης, η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας μπορεί να περιοριστεί στις περιπτώσεις που αλλαχθεί ο τύπος και η δοσολογία των φαρμάκων που λαμβάνουν τα άτομα αυτά (Urrestarazu & Iriarte, 2016). Αξίζει να σημειωθεί ότι, η συγκεκριμένη διαταραχή εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα με άνοια και είναι ένα σημαντικό πρόβλημα για τους ασθενείς με τη νόσο του Parkinson. Ωστόσο, σύμφωνα με μια μετά-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, διαπιστώθηκε ότι η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς και άλλα συμπτώματα, όπως η γνωστική λειτουργία και η κατάθλιψη, μπορούν στους συγκεκριμένους ασθενείς να βελτιωθούν με τη σωματική δραστηριότητα (Cusso et al., 2016). Επίσης, έρευνες που διερευνούν τον αντίκτυπο των φαρμάκων σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, ανέδειξαν ότι η μοδαφινίλη και σε μικρότερο βαθμό η ατομοξετίνη και η καφεΐνη, δρουν θεραπευτικά έναντι της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (Rodrigues et al., 2016). Τέλος, επειδή η ημερήσια υπνηλία και οι διαταραχές του ύπνου που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της νύχτας έχουν άμεση σχέση μεταξύ

τους, αποδεικνύεται ότι η θεραπεία του ενός προβλήματος μπορεί να βοηθήσει στην ανακούφιση και από κάποια άλλη μορφή διαταραχής (Wennberg et al., 2017).

3.4.3 Θεραπεία αναπνευστικών διαταραχών στον ύπνο

Θεραπεία εκλογής της αναπνευστικής διαταραχής στη διάρκεια του ύπνου είναι η CPAP. Τα άτομα με άνοια που εμφανίζουν τη συγκεκριμένη διαταραχή φαίνεται να ανέχονται εύκολα τη θεραπεία αυτή, όπως και οι ασθενείς που δεν εμφανίζουν γνωστική έκπτωση (Harmell et al., 2016). Σύμφωνα με μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με νόσο του Alzheimer και διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, η χρήση της CPAP βοήθησε στη βελτίωση της γνωστικής τους ικανότητας και της διάθεσης τους, ενώ ταυτόχρονα περιόρισε το αίσθημα υπνηλίας που νιώθουν αυτά τα άτομα στη διάρκεια της ημέρας (Ancoli-Israel et al., 2008; Cooke et al., 2009). Επιπλέον, η CPAP έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην διόγκωση του υπόκαμπου και του φλοιού του εγκεφάλου, καθώς και των σημάτων που εξαρτώνται από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος στις υποφλοιώδεις περιοχές και στο προμετωπιαίο φλοιό, καταστάσεις που δυνητικά μπορούν να βελτιώσουν τη γνωστική λειτουργία του ατόμου (Zhang et al., 2011; Wennberg et al., 2017). Ωστόσο, ανάλογα με την βαρύτητα της γνωστικής έκπτωσης, ορισμένοι ασθενείς με νευροψυχιατρικά σύνδρομα αδυνατούν να λάβουν τη θεραπεία αυτή (Ancoli-Israel et al., 2008; Harmell et al., 2016).

3.4.4 Θεραπεία της διαταραχής συμπεριφοράς του ύπνου REM

Οι πιο κοινές θεραπευτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της διαταραχής της συμπεριφοράς του ύπνου REM είναι η χορήγηση της κλοναζεπάμης και της μελατονίνης (Boeve et al., 2003). Ωστόσο, η κλοναζεπάμη μπορεί να προκαλέσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως είναι η σύγχυση, η εξασθένηση της μνήμης και η καταστολή, καταστάσεις που χρήζουν άμεσης προσοχής ιδιαίτερα σε ασθενείς με γνωστική έκπτωση ή διαταραχή υπνικής άπνοιας (Aurora et al., 2010). Επίσης, τα άτομα αυτά θα πρέπει να αποφεύγουν τη χρήση φαρμάκων και ουσιών, όπως η σοκολάτα, η καφεΐνη και ορισμένα αντικαταθλιπτικά, καθώς δυνητικά μπορούν να επιδεινώσουν την κλινική τους εικόνα. Τέλος, σε ορισμένους ασθενείς με γνωστική έκπτωση, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης έχουν αποδειχθεί ότι μπορούν να επιδεινώσουν τις διαταραχές του ύπνου τους (Winkelman & James, 2004).

Συζήτηση

Η βέλτιστη διάρκεια ύπνου για κάθε ανήλικα είναι περίπου 7-8 ώρες. Οποιαδήποτε απόκλιση από αυτή τη διάρκεια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διαταραχής της εκτελεστικής λειτουργίας, της μνήμης εργασίας και της λεκτικής μνήμης. Ως εκ τούτου, ο αντίκτυπος των διαταραχών του ύπνου στη γνωστική λειτουργία του ατόμου είναι ευρέως διαδεδομένος, ωστόσο ποικίλει ο βαθμός που κάθε μία από αυτές τις διαταραχές επηρεάζει τον γνωστικό τομέα. Χαρακτηριστικά, η στέρηση του ύπνου μπορεί να επηρεάσει την απλή προσοχή, τη μνήμη εργασίας και τη σύνθετη προσοχή στη γνωστική λειτουργία. Επίσης, η μακροχρόνια αυτή διαταραχή προκαλεί εναπόθεση Ταυ πρωτεϊνών στον εγκέφαλο και γνωστική εξασθένηση, ενώ σταδιακά προκαλεί άνοια (Kong et al., 2023).

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να διερευνηθεί η συσχέτιση των διαταραχών του ύπνου με τη γνωστική έκπτωση στους ηλικιωμένους ανθρώπους. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη συγκεκριμένη εργασία είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση. Η αναζήτηση των απαραίτητων πληροφοριών πραγματοποιήθηκε στις μηχανές αναζήτησης Google, Google Scholar και Pubmed. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης στηρίχθηκαν στις λέξεις κλειδιά: γήρανση, γνωστική έκπτωση, διαταραχές ύπνου, θεραπεία, συσχέτιση και επιλέχθηκαν κυρίως οι έρευνες και οι μελέτες που ήταν γραμμένες στην αγγλική γλώσσα. Επίσης, από το σύνολο των αποτελεσμάτων, επιλέχθηκαν εκείνα που το θέμα που διαπραγματεύονταν εμφάνιζε συνάφεια με το σκοπό της εν λόγω εργασίας.

Ένα από τα κύρια ζητήματα που αναλύθηκαν στην εργασία αυτή είναι η διασύνδεση των διαταραχών του ύπνου με τη γήρανση του ατόμου. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση της ηλικίας του ανθρώπου αναδείχθηκε ότι συνοδεύεται από μεταβολές στην αρχιτεκτονική και στο βάθος του ύπνου. Επίσης, η αποτελεσματικότητα του ύπνου μειώνεται σημαντικά σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Τα αποτελέσματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και από άλλες ανασκοπήσεις που έχουν πραγματοποιηθεί στο παρελθόν (Miner & Kryger, 2017; Suzuki et al., 2017).

Κύριος παράγοντας κινδύνου αυτών των διαταραχών θεωρείται η μεταβολή που παρατηρείται στον κερκάρδιο ρυθμό στους ηλικιωμένους ανθρώπους. Επιπλέον, παράγοντες, όπως ο χρόνιος πόνος, οι ψυχικές παθήσεις, το άγχος και η σωματική αναπηρία, μπορούν να αποτελέσουν την αιτία εμφάνισης διαταραχών του ύπνου σε αυτήν την πληθυσμιακή ομάδα. Τα συμπεράσματα αυτά έχουν επισημανθεί και από την Αμερικανική Εταιρεία Γηριατρικής, μέσω μιας έκθεσης που υποβλήθηκε το 2017 (Fung et al., 2016). Αντίστοιχα, οι Tatineny κ.α. (2020) έχουν επισημάνει στην ανασκόπηση τους ότι καταστάσεις όπως οι συμπεριφορικές, ιατρικές και ψυχικές διαταραχές μπορούν να μεταβάλλουν τον ύπνο στους ηλικιωμένους ανθρώπους.

Παράλληλα, όπως αναφέρθηκε στη συγκεκριμένη εργασία, υπάρχουν αλλαγές που παρατηρούνται σε κυτταρικό επίπεδο λόγω γήρανσης και οι οποίες έχουν ενοχοποιηθεί για τις

διαταραχές του ύπνου στους ηλικιωμένους. Οι Carroll κ.α. (2016) κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα ύστερα από μια έρευνα που πραγματοποίησαν σε 126 ηλικιωμένους ανθρώπους. Ωστόσο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η διασύνδεσης της τελομεράσης και των διαταραχών του ύπνου έχουν αμφισβητηθεί από τους Sabot κ.α. (2023), ύστερα από μια συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποίησαν, επισημαίνοντας έτσι την ανάγκη για μελλοντική έρευνα στο συγκεκριμένο ζήτημα. Αξίζει να σημειωθεί ότι, όπως αναδείχθηκε από τη συγκεκριμένη εργασία, η συχνότερη διαταραχή του ύπνου που εμφανίζεται στους ηλικιωμένους ανθρώπους είναι η αϋπνία. Το ίδιο αποτέλεσμα έχει αναφερθεί και από άλλες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στο παρελθόν (Carroll et al., 2016; Brewster et al., 2018).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι, σύμφωνα με τα δεδομένα που ανέκυψαν από τη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση, οι διαταραχές του ύπνου και η γνωστική έκπτωση των ηλικιωμένων εμφανίζουν αμφίδρομη σχέση. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι διαταραχές του ύπνου εκδηλώνονται ως απόρροια της γνωστικής έκπτωσης και άλλες περιπτώσεις που υπογραμμίζουν τις διαταραχές αυτές ως παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης της γνωστικής εξασθένησης. Το συμπέρασμα αυτό είναι σύμφωνο και με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών. Πιο συγκεκριμένα, σε μια 7ετή κοόρτη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 7.984 άτομα μέσης ηλικίας 64,7 ετών, αποδείχθηκε ότι η συσχέτιση της διάρκειας του ύπνου και της γνωστικής λειτουργίας εμφανίζει αμφίδρομη σχέση. Ωστόσο, στη μελέτη αυτή επισημάνθηκε το γεγονός ότι η χαμηλότερη γνωστική λειτουργία εμφανίζει ισχυρότερη σχέση με τη μικρότερη ή τη μεγαλύτερη διάρκεια του ύπνου σε σχέση με την αντίστροφη συσχέτιση (Hua et al., 2021). Αντίστοιχα, σε μια ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε από τους Κokošová κ.α. (2021) αποδείχθηκε ότι υπάρχει αμοιβαία σχέση ανάμεσα στη δομή του ύπνου και τις μεταβολές της συσχετιζόμενης με την ηλικία δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας του εγκεφάλου, επισημαίνοντας με αυτόν τον τρόπο το ρόλο του ύπνου υψηλής ποιότητας ως ισχυρού προληπτικού παράγοντα πρόωμης γήρανσης του εγκεφάλου και του νευροεκφυλισμού του.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη σχέση των διαταραχών του ύπνου και της γνωστικής έκπτωσης στους ηλικιωμένους ανθρώπους, όπως αναφέρθηκε σε αυτήν την εργασία, σχετίζονται με τις μεταβολές που παρατηρούνται στον εγκέφαλο του ατόμου. Την άποψη αυτή επεσήμαναν και οι Κokošová κ.α. (2021) στην ανασκόπηση που πραγματοποίησαν. Επίσης, στην εργασία αυτή επισημάνθηκε ότι η στέρηση του ύπνου αναστέλλει τον ρυθμό κάθαρσης της Αβ πρωτεΐνης, η συσσώρευση της οποίας ευθύνεται για την γνωστική εξασθένηση και την εκδήλωση ασθενειών, όπως η νόσος του Alzheimer. Το συμπέρασμα αυτό είναι σύμφωνο και με μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στο παρελθόν (Ju et al., 2019; Winer et al., 2019).

Αξίζει να τονιστεί ότι, η νόσος τους Alzheimer είναι μια πολύ συνηθισμένη πάθηση της τρίτης ηλικίας και ευθύνεται για την εμφάνιση γνωστικής εξασθένησης σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα.

Παράλληλα, όπως επισημάνθηκε και σε αυτή την εργασία, συνοδεύεται συχνά και από μια σειρά διαταραχών του ύπνου, όπως ο συχνός μεσημεριανός ύπνος, η νυχτερινή εγρήγορση και η διέγερση, οι αναπνευστικές διαταραχές στον ύπνο και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, καθώς και την εκδήλωση ενοχλητικών συμπεριφορών στη διάρκεια της νύχτας. Παράγοντες κινδύνου αυτής της κατάστασης είναι οι αλλαγές που συνοδεύουν τη συγκεκριμένη πάθηση γνωστικής εξασθένησης και η αδυναμία απομάκρυνσης των αποβλήτων από τον εγκέφαλο, λόγω δυσλειτουργίας του γλυμφατικού συστήματος. Τα αποτελέσματα αυτά έχουν επισημανθεί στο παρελθόν και από άλλες έρευνες. Πιο συγκεκριμένα, οι Brzecka κ.α. (2018) σε μια προοπτική μελέτη που πραγματοποίησαν, επεσήμαναν ότι κατά τη διάρκεια της νόσου του Alzheimer παρατηρούνται ορισμένες τυπικές διαταραχές της νευροφυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου, οι οποίες περιλαμβάνουν το βαθύ ύπνο και την παράδοξη στέρηση του. Αντίστοιχα, σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση επισημάνθηκε ότι σε ασθενείς με τη συγκεκριμένη νόσο παρατηρούνται σημαντικές μειώσεις στη συνολική διάρκεια και στην αποτελεσματικότητα του ύπνου, στο ποσοστό του ύπνου που καταλαμβάνουν τα βραδέα κύματα και ο ύπνος REM, στο χρόνο αφύπνισης μετά την έναρξη του ύπνου, στον αριθμό των αφυπνίσεων και στον λανθάνοντα χρόνο ύπνου (Zhang et al., 2022).

Αντίστοιχα, στην εργασία αυτή επισημάνθηκε και η νόσος του Parkinson ως μια πολύ συχνή αιτία εμφάνισης της γνωστικής εξασθένησης, η οποία συνδέεται άμεσα και με την εμφάνιση διαταραχών του ύπνου. Οι κυριότερες διαταραχές του ύπνου που έχουν συνδεθεί με αυτή την πάθηση είναι η αϋπνία, οι διαταραχές συμπεριφοράς του ύπνου REM, το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών και υπνικής άπνοιας, καθώς και η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι παράγοντες που έχουν συνδεθεί με αυτή τη συσχέτιση είναι πολυπαραγοντικοί, συμπεριλαμβανομένου των κινητικών και μη συμπτωμάτων της πάθησης, καθώς και άλλων εγκεφαλικών διαταραχών. Τα συμπεράσματα αυτά συμβαδίζουν και με τη βιβλιογραφία. Πιο συγκεκριμένα, ο Dodet και οι συνεργάτες του (2024) επεσήμαναν ότι σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, η αϋπνία εκδηλώνεται σε ποσοστό 41%, η διαταραχή συμπεριφοράς ύπνου REM σε ποσοστό 25%, η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ποσοστό 25% και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών σε ποσοστό 16%. Επίσης, οι Iranzo κ.α. (2024) επεσήμαναν ότι οι αιτίες των διαταραχών του ύπνου σε αυτούς τους ασθενείς είναι πολυπαραγοντικές και στηρίζονται στον εκφυλισμό των νευρωνικών δομών που ρυθμίζουν τον ύπνο, στην επιζήμια επίδραση ορισμένων φαρμάκων, στα συμπτώματα της πάθησης που παρεμποδίζουν την κινητικότητα και στις συννοσηρότητες που επηρεάζουν την ποσότητα και την ποιότητα του ύπνου. Επιπλέον, οι Mizrahi-Kliger κ.α. (2022) επεσήμαναν ότι στους ασθενείς με νόσο του Parkinson παρατηρείται ντοπαμινεργικός και μη εκφυλισμός, ο οποίος μεταβάλλει τον κινκάρδιο ρυθμό και

το μηχανισμού ύπνου-εγρήγορσης του ανθρώπου, καταστάσεις που ευθύνονται για την εμφάνιση διαταραχών του ύπνου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, σε αυτήν την εργασία επισημάνθηκε η εκδήλωση των διαταραχών του ύπνου στους ηλικιωμένους ανθρώπους με γνωστική έκπτωση ως ένας επιβαρυντικός παράγοντας για την υγεία τους. Επομένως, σημαντικό βήμα για την βελτίωση της ευημερίας τους είναι η θεραπεία των διαταραχών αυτών. Αυτό συμβαίνει διότι η θεραπεία των διαταραχών του ύπνου συμβάλλει στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής αυτών των ατόμων. Οι θεραπευτικές μέθοδοι που αναδείχθηκαν από την εργασία αυτή διαχωρίζονται σε φαρμακευτικές και μη. Στις φαρμακευτικές θεραπείες περιλαμβάνονται η χρήση αντικαταθλιπτικών, αντιχολινεργικών και αντιψυχωσικών φαρμάκων, καθώς και η χορήγηση της μελατονίνης. Από την άλλη πλευρά, η σωματική δραστηριότητα, η φωτοθεραπεία, η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος, η χρήση CPAP, η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία και η αλλαγή καθημερινών συμπεριφορών που δρουν ανασταλτικά στον ύπνο, είναι ορισμένες από τις μη φαρμακευτικές θεραπείες που επισημάνθηκαν για τη θεραπεία των διαταραχών του ύπνου στους ηλικιωμένους ανθρώπους με γνωστική έκπτωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι παρεμβάσεις αυτές μεταβάλλονται ανάλογα με τη διαταραχή και πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς. Τα αποτελέσματα αυτά έχουν επισημανθεί στο παρελθόν και από άλλους μελετητές (Pineda, 2017; O' Caoimh et al., 2019; Javed et al., 2023). Αντίστοιχα, οι Jin κ.α. (2021), σε μια συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποίησαν, επεσήμαναν την ευεργετική δράση της γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας στην ποιότητα ζωής, στην κατάθλιψη και στο άγχος στους ασθενείς με άνοια και με ήπια γνωστική εξασθένηση. Επίσης, η θεραπεία αυτή περιόρισε τις αϋπνίες και βελτίωσε την ποιότητα του ύπνου. Ωστόσο, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η συγκεκριμένη θεραπευτική μέθοδος χρήζει περαιτέρω μελέτης, καθώς δεν υπάρχουν πλήρη στοιχεία σχετικά με τις επιπτώσεις της θεραπείας αυτής στην αϋπνία για τους συγκεκριμένους ανθρώπους (Jin et al., 2021).

Προτάσεις

Οι διαταραχές του ύπνου παρατηρούνται πολύ συχνά στους ηλικιωμένους ασθενείς με γνωστική έκπτωση. Με γνώμονα αυτό, είναι απαραίτητη η προσεκτική διερεύνηση της κατάστασής τους με τη λήψη λεπτομερέστατου ιστορικού ύπνου, τη φυσική εξέταση, τη χρήση ερωτηματολογίων και την αξιολόγηση τους με την εφαρμογή κατάλληλων κλιμάκων. Επίσης, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η διαδικασία αυτή θα πρέπει να επικυρώνεται, όποτε είναι δυνατόν, με τη χρήση καθορισμένων και αποδεκτών τιμών ευαισθησίας και ειδικότητας, οι οποίες θα πρέπει να επισημαίνονται άμεσα, τόσο από την πλευρά του ίδιου του ασθενή, όσο και από την πλευρά του φροντιστή στις περιπτώσεις που μπορεί να επιτευχθεί. Επιπλέον, σε επιλεγμένους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ειδικά όργανα υποστήριξης για την αποτελεσματικότερη αξιολόγηση των διαταραχών του ύπνου, τα οποία θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ύστερα από την παραπομπή τους σε ειδικό ιατρό ύπνου.

Ωστόσο, όπως έχει επισημανθεί και στην εργασία αυτή, οι τεχνικές διαχείρισης των διαταραχών του ύπνου σε ασθενείς με άνοια, είναι σχεδόν παρόμοιες με αυτές που χρησιμοποιούνται και στα άτομα της ίδιας ηλικίας, που δεν έχουν κάποια μορφή γνωστικής έκπτωσης. Παράλληλα, πρωτεύοντα ρόλο σε όλη αυτή την διαδικασία ενέχουν οι τυχόν συσχετιζόμενες με την κατάσταση του ασθενούς ιατρικές και ψυχιατρικές διαταραχές. Επομένως, η διαχείριση των διαταραχών του ύπνου θα πρέπει να βασίζεται στην επιλογή διαφορετικών θεραπειών για κάθε πρόβλημα ύπνου που παρατηρείται στον ίδιο ασθενή, έχοντας πάντα ως γνώμονα την αποφυγή αλληλεπίδρασης μεταξύ των θεραπειών. Επιπλέον, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διαδικασία της αξιολόγησης στην υπερβολική ημερήσια υπνηλία, στις μεταβολές στον κιρκάδιο ρυθμό και στις διαφορικές διαγνώσεις.

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι το πεδίο έρευνας για τη σχέση ανάμεσα στις διαταραχές του ύπνου και στη γνωστική έκπτωση εμφανίζει ορισμένα κενά. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν ελλείψεις διαχρονικών στοιχείων που να εξετάζουν αυτή τη σχέση. Ως εκ τούτου, είναι δύσκολη η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων και την αιτιακή τους σχέση. Επομένως, είναι αναγκαία η διενέργεια μελλοντικών ερευνών που θα διερευνούν το τρόπο που ο ύπνος επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας και των υποτύπων της, την πιθανότητα η θεραπεία των προβλημάτων του ύπνου να περιορίζουν τον κίνδυνο εκδήλωσης της άνοιας και το πως τα υπάρχοντα προβλήματα ύπνου και άνοιας επηρεάζουν την μελλοντική έκβαση αυτών των διαταραχών.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, η εργασία αυτή στοχεύει στη διερεύνηση της συσχέτισης των διαταραχών του ύπνου και της γνωστικής έκπτωσης. Με βάση τη βιβλιογραφία που χρησιμοποιήθηκε, αναδείχθηκε η πολύπλοκη και ενδεχομένως αμφίδρομη σχέση μεταξύ της άνοιας και του ύπνου. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρθηκε ότι η παθολογία του εγκεφάλου που εντοπίζεται σε ασθενείς με γνωστική έκπτωση ευθύνεται για την εμφάνιση διαταραχών του ύπνου. Παράλληλα, τονίστηκε ότι οι διαταραχές του ύπνου συμβάλλουν στην εκδήλωση της άνοιας και επισημάνθηκε το γεγονός ότι οι συνυπάρχουσες διαταραχές του ύπνου και της άνοιας αποτελούν παράγοντα κινδύνου ταχύτερης επιδείνωσης της υγείας του ασθενούς. Αν αναλογιστεί κανείς ότι, λόγω της προόδου της ιατρικής, οι άνθρωποι ζουν περισσότερο και έτσι αυξάνεται ο αριθμός των ατόμων που εμφανίζουν γνωστική έκπτωση, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι ο ύπνος επηρεάζει την οπτική και λεκτική μνήμη, την προσοχή, την εγρήγορση και την απόδοση απλών και πολύπλοκων εργασιών, κρίνεται αναγκαίος ο εντοπισμός των διαταραχών του ύπνου, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους και συνάμα η περαιτέρω διερεύνησή τους, αποφεύγοντας με αυτόν τον τρόπο την παράβλεψή τους ως σημάδι γήρανσης. Έτσι, μέσω της ορθής αξιολόγησης του διαταραγμένου ύπνου θα μπορεί να εφαρμοστεί ένα κατάλληλο θεραπευτικό πλάνο, το οποίο θα βελτιώνει πολλά στοιχεία σε ένα άτομο, συμπεριλαμβανομένου και της πορείας της άνοιας. Επίσης, επειδή ο ύπνος είναι μια τροποποιήσιμη συμπεριφορά, δύναται να αποτελέσει έναν σημαντικό στόχο για τη θεραπεία της γνωστικής έκπτωσης και της άνοιας. Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι διαταραχές του ύπνου μπορούν ήδη από τη μέση ηλικία να αυξήσουν τον κίνδυνο εκδήλωσης της άνοιας. Ως εκ τούτου, ο ύπνος θα πρέπει να συνυπολογίζεται στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης. Ωστόσο, η άποψη αυτή χρήζει περαιτέρω διερεύνησης από μελλοντικές έρευνες. Έτσι, η περαιτέρω έρευνα για τις διαταραχές του ύπνου μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση των ασθενών, να καθορίσει την πορεία της γνωστικής εξασθένησής του και να περιορίσει τον κίνδυνο αναποτελεσματικών θεραπευτικών διαδικασιών στις παθήσεις της γνωστικής έκπτωσης. Τέλος, είναι σημαντικό οι άνθρωποι να έχουν πλήρη επίγνωση της σημασίας του ύπνου και των μακροπρόθεσμων συνεπειών του, έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η ταχύτερη και αποτελεσματικότερη διαχείριση των διαταραχών του.

Βιβλιογραφία

Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία

Βοσκού, Π., Παπαγεωργίου, Σ., Οικονόμου, Α. και Δουζένης, Α. (2017). Εργαλεία αξιολόγησης νοητικών λειτουργιών και δικαιοπρακτική ικανότητα σε ασθενείς με άνοια. *Ψυχιατρική*, 28, σελ. 165-174.

Πετρίδου, Ε. (2021). *Γνωστική έκπτωση και σύνδρομο ευπάθειας*. Διπλωματική εργασία. Ιατρική σχολή Αθηνών.

Ξενόγλωσση βιβλιογραφία

Acquavella, J., Mehra, R., Bron, M., Suomi, J. M. and Hess, G. P. (2020). Prevalence of narcolepsy and other sleep disorders and frequency of diagnostic tests from 2013-2016 in insured patients actively seeking care. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 16(8), pp. 1255–1263.

Ahmed, M., Hays, R., Steven Poceta, J., Jaros, M. J., Kim, R. and Shang, G. (2016). Effect of Gabapentin Enacarbil on Individual Items of the International Restless Legs Study Group Rating Scale and Post-sleep Questionnaire in Adults with Moderate-to-Severe Primary Restless Legs Syndrome: Pooled Analysis of 3 Randomized Trials. *Clinical therapeutics*, 38(7), pp. 1726–1737.

Akbaraly, T. N., Jausset, I., Besset, A., Bertrand, M., Barberger-Gateau, P., Ritchie, K., Ferrie, J. E., Kivimaki, M. and Dauvilliers, Y. (2015). Sleep complaints and metabolic syndrome in an elderly population: the Three-City Study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 23(8), pp. 818–828.

Alzheimer's Association (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 12(4), pp. 459–509.

Anand, S. and Schoo, C. (2024). *Mild Cognitive Impairment*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Ancoli-Israel, S., Palmer, B. W., Cooke, J. R., Corey-Bloom, J., Fiorentino, L., Natarajan, L., Liu, L., Ayalon, L., He, F. and Lored, J. S. (2008). Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(11), pp. 2076–2081.

Asher, G. and Sassone-Corsi, P. (2015). Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell*, 161(1), pp. 84–92.

Ashraf, G. M., Chibber, S., Zaidi, S. K., Tabrez, S., Ahmad, A., Shakil, S., ... and Kamal, M. A. (2016). Recent updates on the association between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Medicinal Chemistry*, 12(3), pp. 226-237.

Auld, F., Maschauer, E. L., Morrison, I., Skene, D. J. and Riha, R. L. (2017). Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep medicine reviews*, 34, pp. 10–22.

Aurora, R. N., Zak, R. S., Maganti, R. K., Auerbach, S. H., Casey, K. R., Chowdhuri, S., Karipott, A., Ramar, K., Kristo, D. A., Morgenthaler, T. I., Standards of Practice Committee and American Academy of Sleep Medicine (2010). Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 6(1), pp. 85–95.

Ayoub, A. I., Attia, M., El Kady, H. M. and Ashour, A. (2014). Insomnia among community dwelling elderly in Alexandria, Egypt. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*, 89(3), pp. 136–142.

Bakkour, A., Morris, J. C., Wolk, D. A. and Dickerson, B. C. (2013). The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: specificity and differential relationships with cognition. *Neuroimage*, 76, pp. 332-344.

Bargiotas, P. and Bassetti, C. L. (2017). Sleep-related movement disorders and disturbances of motor control. *Current opinion in neurology*, 30(4), pp. 405–415.

Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P., Bottacchi, E., Cannas, A., Ceravolo, G., Ceravolo, R., Cicarelli, G., Gaglio, R. M., Giglia, R. M., Iemolo, F., Manfredi, M., Meco, G., Nicoletti, A., Pederzoli, M., Petrone, A., Pisani, A., ... PRIAMO study group (2009). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24(11), pp. 1641–1649.

Bassetti C. L. (2011). Nonmotor disturbances in Parkinson's disease. *Neuro-degenerative diseases*, 8(3), pp. 95–108.

Belanoff, J. K., Gross, K., Yager, A. and Schatzberg, A. F. (2001). Corticosteroids and cognition. *Journal of psychiatric research*, 35(3), pp. 127–145.

Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Vega, S. and Louis, E. D. (2009). Total daily sleep duration and the risk of dementia: a prospective population-based study. *European journal of neurology*, 16(9), pp. 990–997.

Benito-León, J., Louis, E. D. and Bermejo-Pareja, F. (2013). Cognitive decline in short and long sleepers: a prospective population-based study (NEDICES). *Journal of psychiatric research*, 47(12), pp. 1998–2003.

- Bjørnarå, K. A., Dietrichs, E. and Toft, M. (2014). Clinical features associated with sleep disturbances in Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*, 124, pp. 37–43.
- Boeve, B. F., Silber, M. H. and Ferman, T. J. (2003). Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep medicine*, 4(4), pp. 281–284.
- Boeve, B. F., Silber, M. H. and Ferman, T. J. (2004). REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 17(3), pp. 146–157.
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A. and Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of sleep research*, 25(2), pp. 131–143.
- Brachem, C., Winkler, A., Tebrügge, S., Weimar, C., Erbel, R., Jöckel, K. H., Stang, A., Dragano, N., Moebus, S., Kowall, B. and Jokisch, M. (2020). Associations between self-reported sleep characteristics and incident mild cognitive impairment: The Heinz Nixdorf Recall Cohort Study. *Scientific reports*, 10(1), pp. 6542.
- Brewster, G. S., Riegel, B. and Gehrman, P. R. (2018). Insomnia in the Older Adult. *Sleep medicine clinics*, 13(1), pp. 13–19.
- Brzecka, A., Leszek, J., Ashraf, G. M., Ejma, M., Ávila-Rodríguez, M. F., Yarla, N. S., Tarasov, V. V., Chubarev, V. N., Samsonova, A. N., Barreto, G. E. and Aliev, G. (2018). Sleep Disorders Associated With Alzheimer's Disease: A Perspective. *Frontiers in neuroscience*, 12, pp. 330.
- Bubu, O. M., Brannick, M., Mortimer, J., Umasabor-Bubu, O., Sebastião, Y. V., Wen, Y., Schwartz, S., Borenstein, A. R., Wu, Y., Morgan, D. and Anderson, W. M. (2017). Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, 40(1), pp. 10.
- Burke, S. L., Hu, T., Spadola, C. E., Burgess, A., Li, T. and Cadet, T. (2019). Treatment of Sleep Disturbance May Reduce the Risk of Future Probable Alzheimer's Disease. *Journal of aging and health*, 31(2), pp. 322–342.
- Buyse D. J. (2014). Sleep health: can we define it? Does it matter?. *Sleep*, 37(1), pp. 9–17.
- Camargos, E. F., Louzada, L. L., Quintas, J. L., Naves, J. O., Louzada, F. M. and Nóbrega, O. T. (2014). Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 22(12), pp. 1565–1574.
- Carroll, J. E., Esquivel, S., Goldberg, A., Seeman, T. E., Effros, R. B., Dock, J., Olmstead, R., Breen, E. C. and Irwin, M. R. (2016). Insomnia and Telomere Length in Older Adults. *Sleep*, 39(3), pp. 559–564.

Casagrande, M., Forte, G., Favieri, F. and Corbo, I. (2022). Sleep Quality and Aging: A Systematic Review on Healthy Older People, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *International journal of environmental research and public health*, 19(14), pp. 8457.

Casagrande, M., Forte, G., Tambelli, R. and Favieri, F. (2021). The coronavirus pandemic: a possible model of the direct and indirect impact of the pandemic on sleep quality in Italians. *Nature and Science of Sleep*, pp. 191-199.

Cassidy-Eagle, E. L. and Siebern, A. (2017). Sleep and mild cognitive impairment. *Sleep Science and Practice*, 1, pp. 1-5.

Castronovo, V., Scifo, P., Castellano, A., Aloia, M. S., Iadanza, A., Marelli, S., Cappa, S. F., Strambi, L. F. and Falini, A. (2014). White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep*, 37(9), pp. 1465–1475.

Cermakova, P., Eriksdotter, M., Lund, L. H., Winblad, B., Religa, P. and Religa, D. (2015). Heart failure and Alzheimer's disease. *Journal of internal medicine*, 277(4), pp. 406–425.

Chang, W. P., Liu, M. E., Chang, W. C., Yang, A. C., Ku, Y. C., Pai, J. T., Huang, H. L. and Tsai, S. J. (2013). Sleep apnea and the risk of dementia: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *PloS one*, 8(10), pp. e78655.

Chen, P. L., Lee, W. J., Sun, W. Z., Oyang, Y. J. and Fuh, J. L. (2012). Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study. *PloS one*, 7(11), pp. e49113.

Chien, M. Y. and Chen, H. C. (2015). Poor sleep quality is independently associated with physical disability in older adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 11(3), pp. 225–232.

Cho, E. R., Kim, H., Seo, H. S., Suh, S., Lee, S. K. and Shin, C. (2013). Obstructive sleep apnea as a risk factor for silent cerebral infarction. *Journal of sleep research*, 22(4), pp. 452–458.

Choe, Y. M., Suh, G. H., Kim, J. W. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2022). Association of a History of Sleep Disorder With Risk of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia. *Psychiatry investigation*, 19(10), pp. 840–846.

Chopard, R., Piazza, G., Gale, S. A., Campia, U., Albertsen, I. E., Kim, J., & Goldhaber, S. Z. (2018). Dementia and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *The American Journal of Medicine*, 131(12), 1408-1417.

Cohen, Z. L., Eigenberger, P. M., Sharkey, K. M., Conroy, M. L. and Wilkins, K. M. (2022). Insomnia and other sleep disorders in older adults. *Psychiatric Clinics*, 45(4), pp. 717-734.

Cooke, J. R., Ayalon, L., Palmer, B. W., Lored, J. S., Corey-Bloom, J., Natarajan, L., Liu, L. and Ancoli-Israel, S. (2009). Sustained use of CPAP slows deterioration of cognition, sleep, and mood in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea: a preliminary

study. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 5(4), pp. 305–309.

Corgosinho, F. C., Dâmaso, A. R., Marques, F. M. C., Thivel, D., dos Santos Andrade, T. and de Mello, M. T. (2020). Obesity, Inflammation, and OSA: Exercise as Therapy. In R. R. Watson & V. R. Preedy (eds), *Neurological Modulation of Sleep* (pp. 35-47). Academic Press.

Cross, N., Lampit, A., Pye, J., Grunstein, R. R., Marshall, N. and Naismith, S. L. (2017). Is obstructive sleep apnoea related to neuropsychological function in healthy older adults? A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology review*, 27, pp. 389-402.

Cusso, M. E., Donald, K. J. and Khoo, T. K. (2016). The Impact of Physical Activity on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Frontiers in medicine*, 3, pp. 35.

da Silva-Júnior, F. P., Jr, do Prado, G. F., Barbosa, E. R., Tufik, S. and Togeiro, S. M. (2014). Sleep disordered breathing in Parkinson's disease: a critical appraisal. *Sleep medicine reviews*, 18(2), pp. 173–178.

Damsgaard, L., Janbek, J., Laursen, T. M., Erlangsen, A., Spira, A. P. and Waldemar, G. (2022). Hospital-diagnosed sleep disorders and incident dementia: a nationwide observational cohort study. *European journal of neurology*, 29(12), pp. 3528–3536.

Daulatzai M. A. (2013). Death by a thousand cuts in Alzheimer's disease: hypoxia--the prodrome. *Neurotoxicity research*, 24(2), pp. 216–243.

de Almondes, K. M., Costa, M. V., Malloy-Diniz, L. F. and Diniz, B. S. (2016). The Relationship between Sleep Complaints, Depression, and Executive Functions on Older Adults. *Frontiers in psychology*, 7, pp. 1547.

Dhakal, A. and Bobrin, B. D. (2023). *Cognitive Deficits*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Dodet, P., Houot, M., Leu-Semenescu, S., Corvol, J. C., Lehericy, S., Mangone, G., Vidailhet, M., Roze, E. and Arnulf, I. (2024). Sleep disorders in Parkinson's disease, an early and multiple problem. *NPJ Parkinson's disease*, 10(1), pp. 46

Dowling, G. A., Burr, R. L., Van Someren, E. J., Hubbard, E. M., Luxenberg, J. S., Mastick, J. and Cooper, B. A. (2008). Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(2), pp. 239–246.

Dubé, J., Lafortune, M., Bedetti, C., Bouchard, M., Gagnon, J. F., Doyon, J., Evans, A. C., Lina, J. M. and Carrier, J. (2015). Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(20), pp. 7795–7807.

Dugbartey, A. T. (1998). Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Archives of internal medicine*, 158(13), pp. 1413-1418.

D Raptis, F Malli, G Rapti, D Siachpazidou, C Marogianni, Z Daniil. Association of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome with cardiovascular disease: a candidate gene association study. *European Respiratory Journal* 56 (suppl 64). 2020

D Raptis, S Zarogiannis, I Lampropoulos, O Sinani, D Siachpazidou. Association of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome with brain iron deposition. *European Respiratory Journal* 62 (suppl 67). 2023

Eastley, R., Wilcock, G. K. and Bucks, R. S. (2000). Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment: the effects of treatment on neuropsychological function. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(3), pp. 226-233.

Edinger, J. D., Arnedt, J. T., Bertisch, S. M., Carney, C. E., Harrington, J. J., Lichstein, K. L., Sateia, M. J., Troxel, W. M., Zhou, E. S., Kazmi, U., Heald, J. L. and Martin, J. L. (2021). Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 17(2), pp. 263–298.

Emamian, F., Khazaie, H., Tahmasian, M., Leschziner, G. D., Morrell, M. J., Hsiung, G. Y., Rosenzweig, I. and Sepehry, A. A. (2016). The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis Perspective. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 78.

Espie, C. A., Emsley, R., Kyle, S. D., Gordon, C., Drake, C. L., Siriwardena, A. N., Cape, J., Ong, J. C., Sheaves, B., Foster, R., Freeman, D., Costa-Font, J., Marsden, A. and Luik, A. I. (2019). Effect of Digital Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Health, Psychological Well-being, and Sleep-Related Quality of Life: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 76(1), pp. 21–30.

Eugster, L., Bargiotas, P., Bassetti, C. L. and Michael Schuepbach, W. M. (2016). Deep brain stimulation and sleep-wake functions in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism & related disorders*, 32, pp. 12–19.

Fan, M. and Qi, L. (2020). Sleep, Genetics, and Human Health. In *Neurological Modulation of Sleep* (pp. 55-65). Academic Press.

Fang, H., Zhang, L. F., Meng, F. T., Du, X. and Zhou, J. N. (2010). Acute hypoxia promote the phosphorylation of tau via ERK pathway. *Neuroscience letters*, 474(3), pp. 173–177.

Faulkner, S. M., Bee, P. E., Meyer, N., Dijk, D. J. and Drake, R. J. (2019). Light therapies to improve sleep in intrinsic circadian rhythm sleep disorders and neuro-psychiatric illness: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 46, pp. 108–123.

Ferrie, J. E., Shipley, M. J., Akbaraly, T. N., Marmot, M. G., Kivimäki, M. and Singh-Manoux, A. (2011). Change in sleep duration and cognitive function: findings from the Whitehall II Study. *Sleep*, 34(5), pp. 565–573.

Forbes, D., Blake, C. M., Thiessen, E. J., Peacock, S. and Hawranik, P. (2014). Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(2), pp. CD003946.

Frohnhofer, H. and Hermann, D. M. (2021). Sleep in elderly adults and in subjects with dementia. In L. M. DelRosso & R. Ferri, *Sleep neurology: A comprehensive guide to basic and clinical aspects*, (pp. 289-300). Springer.

Fung, C. H., Vitiello, M. V., Alessi, C. A., Kuchel, G. A. and AGS/NIA Sleep Conference Planning Committee and Faculty (2016). Report and Research Agenda of the American Geriatrics Society and National Institute on Aging Bedside-to-Bench Conference on Sleep, Circadian Rhythms, and Aging: New Avenues for Improving Brain Health, Physical Health, and Functioning. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(12), pp. e238–e247.

Gadie, A., Shafto, M., Leng, Y. and Kievit, R. A. (2017). How are age-related differences in sleep quality associated with health outcomes? An epidemiological investigation in a UK cohort of 2406 adults. *BMJ open*, 7(7), pp. e014920.

Gagnon, J. F., Bédard, M. A., Fantini, M. L., Petit, D., Panisset, M., Rompré, S., Carrier, J. and Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59(4), pp. 585–589.

Gambhir, I.S., Chakrabarti, S.S., Sharma, A.R. and Saran, D.P. (2014). Insomnia in the elderly—A hospital-based study from North India. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 5(4), pp.117-121.

Gao, L., Li, P., Gaykova, N., Zheng, X., Gao, C., Lane, J. M., Saxena, R., Scheer, F. A. J. L., Rutter, M. K., Akeju, O. and Hu, K. (2023). Circadian Rest-Activity Rhythms, Delirium Risk, and Progression to Dementia. *Annals of neurology*, 93(6), pp. 1145–1157.

Gao, Y., Ge, L., Liu, M., Niu, M., Chen, Y., Sun, Y., Chen, J., Yao, L., Wang, Q., Li, Z., Xu, J., Li, M., Hou, L., Shi, J., Yang, K., Cai, Y., Li, L., Zhang, J. and Tian, J. (2022). Comparative efficacy and acceptability of cognitive behavioral therapy delivery formats for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 64, pp. 101648.

Gauld, C., Lopez, R., Geoffroy, P. A., Morin, C. M., Guichard, K., Giroux, É., Dauvilliers, Y., Dumas, G., Philip, P. and Micoulaud-Franchi, J. A. (2021). A systematic analysis of ICSD-3 diagnostic criteria and proposal for further structured iteration. *Sleep medicine reviews*, 58, pp. 101439.

Gildner, T. E., Salinas-Rodríguez, A., Manrique-Espinoza, B., Moreno-Tamayo, K. and Kowal, P. (2019). Does poor sleep impair cognition during aging? Longitudinal associations between changes in sleep duration and cognitive performance among older Mexican adults. *Archives of gerontology and geriatrics*, 83, pp. 161–168.

Golombek, D. A., Pandi-Perumal, S. R., Brown, G. M. and Cardinali, D. P. (2015). Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia. *European journal of pharmacology*, 762, pp. 42–48.

Gothe, N. P., Ehlers, D. K., Salerno, E. A., Fanning, J., Kramer, A. F. and McAuley, E. (2020). Physical activity, sleep and quality of life in older adults: influence of physical, mental and social well-being. *Behavioral sleep medicine*, 18(6), pp. 797-808.

Gottesman, R. F., Lutsey, P. L., Benveniste, H., Brown, D. L., Full, K. M., Lee, J. M., ... and American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Hypertension. (2024). Impact of sleep disorders and disturbed sleep on brain health: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 55(3), pp. e61-e76.

Gottlieb, D. J. and Punjabi, N. M. (2020). Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*, 323(14), pp. 1389–1400.

Grippe, T. C., Gonçalves, B. S., Louzada, L. L., Quintas, J. L., Naves, J. O., Camargos, E. F. and Nóbrega, O. T. (2015). Circadian rhythm in Alzheimer disease after trazodone use. *Chronobiology international*, 32(9), pp. 1311–1314.

Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M. and Casagrande, M. (2019). Executive functions in Alzheimer disease: A systematic review. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, pp. 437.

Guarino, A., Forte, G., Giovannoli, J. and Casagrande, M. (2020). Executive functions in the elderly with mild cognitive impairment: A systematic review on motor and cognitive inhibition, conflict control and cognitive flexibility. *Aging & mental health*, 24(7), pp. 1028-1045.

Guarnieri, B. and Sorbi, S. (2015). Sleep and cognitive decline: a strong bidirectional relationship. It is time for specific recommendations on routine assessment and the management of sleep disorders in patients with mild cognitive impairment and dementia. *European neurology*, 74(1-2), pp. 43-48.

Guarnieri, B., Adorni, F., Musicco, M., Appollonio, I., Bonanni, E., Caffarra, P., Caltagirone, C., Cerroni, G., Concarì, L., Cosentino, F. I., Ferrara, S., Fermi, S., Ferri, R., Gelosa, G., Lombardi, G., Mazzei, D., Mearelli, S., Morrone, E., Murri, L., Nobili, F. M., ... Sorbi, S. (2012). Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 33(1), pp. 50–58.

Guay-Gagnon, M., Vat, S., Forget, M. F., Tremblay-Gravel, M., Ducharme, S., Nguyen, Q. D. and Desmarais, P. (2022). Sleep apnea and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of sleep research*, 31(5), pp. e13589.

Gulia, K. K. and Kumar, V. M. (2018). Sleep disorders in the elderly: a growing challenge. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 18(3), pp. 155–165.

- Guo, C., Harshfield, E. L. and Markus, H. S. (2024). Sleep characteristics and risk of stroke and dementia: an observational and Mendelian randomization study. *Neurology*, 102(5), pp. e209141.
- Guo, F., Yi, L., Zhang, W., Bian, Z. J. and Zhang, Y. B. (2021). Association Between Z Drugs Use and Risk of Cognitive Impairment in Middle-Aged and Older Patients With Chronic Insomnia. *Frontiers in human neuroscience*, 15, pp. 775144.
- Harmell, A. L., Neikrug, A. B., Palmer, B. W., Avanzino, J. A., Liu, L., Maglione, J. E., Natarajan, L., Corey-Bloom, J., Lored, J. S. and Ancoli-Israel, S. (2016). Obstructive Sleep Apnea and Cognition in Parkinson's disease. *Sleep medicine*, 21, pp. 28–34.
- Harper, D. G., Stopa, E. G., Kuo-Leblanc, V., McKee, A. C., Asayama, K., Volicer, L., Kowall, N. and Satlin, A. (2008). Dorsomedial SCN neuronal subpopulations subserve different functions in human dementia. *Brain : a journal of neurology*, 131(Pt 6), pp. 1609–1617.
- Herring, W. J., Connor, K. M., Snyder, E., Snively, D. B., Morin, C. M., Lines, C. and Michelson, D. (2019). Effects of suvorexant on the Insomnia Severity Index in patients with insomnia: analysis of pooled phase 3 data. *Sleep medicine*, 56, pp. 219–223.
- Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., ... and Hillard, P. J. A. (2015). National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep health*, 1(1), pp. 40-43.
- Hua, J., Zhuang, S., Shen, Y., Tang, X., Sun, H. and Fang, Q. (2021). Exploring the Bidirectional Associations Between Short or Long Sleep Duration and Lower Cognitive Function: A 7-Year Cohort Study in China. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, pp. 727763.
- Hublin, C. and Kaprio, J. (2003). Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. *Sleep medicine reviews*, 7(5), pp. 413–421.
- Huyett, P., Siegel, N. and Bhattacharyya, N. (2021). Prevalence of Sleep Disorders and Association With Mortality: Results From the NHANES 2009-2010. *The Laryngoscope*, 131(3), pp. 686–689.
- Iliff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., Benveniste, H., Vates, G. E., Deane, R., Goldman, S. A., Nagelhus, E. A. and Nedergaard, M. (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science translational medicine*, 4(147), pp. 147ra111.
- Iranzo, A., Cohen De Cock, V., Fantini, M. L., Pérez-Carbonell, L. and Trotti, L. M. (2024). Sleep and sleep disorders in people with Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 23(9), pp. 925–937.
- I Stefanidis, A Vainas, E Dardiotis, CD Giannaki, P Gourli. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: an epidemiologic survey in Greece. *Sleep Medicine* 14 (12), 1381-138672. 2013.

Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C.

and Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet. Neurology*, 12(2), pp. 207–216.

Jackson, C. R., Chaurasia, S. S., Hwang, C. K. and Iuvone, P. M. (2011). Dopamine D₄ receptor activation controls circadian timing of the adenylyl cyclase 1/cyclic AMP signaling system in mouse retina. *The European journal of neuroscience*, 34(1), pp. 57–64.

Jaussent, I., Bouyer, J., Ancelin, M. L., Berr, C., Foubert-Samier, A., Ritchie, K., Ohayon, M. M., Besset, A. and Dauvilliers, Y. (2012). Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly. *Sleep*, 35(9), pp. 1201–1207.

Javed, B., Javed, A., Kow, C. S. and Hasan, S. S. (2023). Pharmacological and non-pharmacological treatment options for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Expert review of neurotherapeutics*, 23(6), pp. 501-514.

Jessen, N. A., Munk, A. S., Lundgaard, I. and Nedergaard, M. (2015). The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical research*, 40(12), pp. 2583–2599.

Jin, J. W., Nowakowski, S., Taylor, A., Medina, L. D. and Kunik, M. E. (2021). Cognitive behavioral therapy for mood and insomnia in persons with dementia: a systematic review. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 35(4), pp. 366-373.

Joo, E. Y., Jeon, S., Kim, S. T., Lee, J. M. and Hong, S. B. (2013). Localized cortical thinning in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 36(8), pp. 1153–1162.

Ju, Y. E. S., Lucey, B. P. and Holtzman, D. M. (2014). Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nature Reviews Neurology*, 10(2), pp. 115-119.

Ju, Y. E., Finn, M. B., Sutphen, C. L., Herries, E. M., Jerome, G. M., Ladenson, J. H., Crimmins, D. L., Fagan, A. M. and Holtzman, D. M. (2016). Obstructive sleep apnea decreases central nervous system-derived proteins in the cerebrospinal fluid. *Annals of neurology*, 80(1), pp. 154–159.

Ju, Y. E., McLeland, J. S., Toedebusch, C. D., Xiong, C., Fagan, A. M., Duntley, S. P., Morris, J. C. and Holtzman, D. M. (2013). Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 70(5), pp. 587–593.

Ju, Y. S., Zangrilli, M. A., Finn, M. B., Fagan, A. M. and Holtzman, D. M. (2019). Obstructive sleep apnea treatment, slow wave activity, and amyloid- β . *Annals of neurology*, 85(2), pp. 291–295.

Kalachnik, J. E., Hanzel, T. E., Sevenich, R. and Harder, S. R. (2002). Benzodiazepine behavioral side effects: review and implications for individuals with mental retardation. *American journal of mental retardation : AJMR*, 107(5), pp. 376–410.

Kamel, N. S. and Gammack, J. K. (2006). Insomnia in the elderly: cause, approach, and treatment. *The American journal of medicine*, 119(6), pp. 463-469.

Kang, J. E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L. P., Cirrito, J. R., Fujiki, N., Nishino, S. and Holtzman, D. M. (2009). Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science (New York, N.Y.)*, 326(5955), pp. 1005–1007.

Karna, B., Sankari, A. and Tatikonda, G. (2023). Sleep Disorder. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Kaufmann, C. N., Mojtabai, R., Hock, R. S., Thorpe, R. J., Jr, Canham, S. L., Chen, L. Y., Wennberg, A. M., Chen-Edinboro, L. P. and Spira, A. P. (2016). Racial/Ethnic Differences in Insomnia Trajectories Among U.S. Older Adults. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(7), pp. 575–584.

Kaur, H., Spurling, B. C. and Bollu, P. C. (2023). Chronic Insomnia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Kim, H., Yun, C. H., Thomas, R. J., Lee, S. H., Seo, H. S., Cho, E. R., Lee, S. K., Yoon, D. W., Suh, S. and Shin, C. (2013). Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population. *Sleep*, 36(5), 709–715B.

Kishi, T., Matsunaga, S., Oya, K., Nomura, I., Ikuta, T. and Iwata, N. (2017). Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(2), pp. 401-425.

Kokošová, V., Filip, P., Kec, D. and Baláž, M. (2021). Bidirectional association between sleep and brain atrophy in aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, pp. 726662.

Kong, J., Zhou, L., Li, X. and Ren, Q. (2023). Sleep disorders affect cognitive function in adults: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Sleep and biological rhythms*, 21(2), pp. 133–142.

Koren, T., Fisher, E., Webster, L., Livingston, G. and Rapaport, P. (2023). Prevalence of sleep disturbances in people with dementia living in the community: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 83, pp. 101782.

Kress, B. T., Iliff, J. J., Xia, M., Wang, M., Wei, H. S., Zeppenfeld, D., Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Liew, J. A., Plog, B. A., Ding, F., Deane, R. and Nedergaard, M. (2014). Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of neurology*, 76(6), pp. 845–861.

Kreutzmann, J. C., Havekes, R., Abel, T. and Meerlo, P. (2015). Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Neuroscience*, 309, pp. 173–190.

Kudo, T., Loh, D. H., Truong, D., Wu, Y. and Colwell, C. S. (2011). Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease. *Experimental neurology*, 232(1), pp. 66–75.

Kurtis, M. M., Rodriguez-Blazquez, C., Martinez-Martin, P. and ELEG Group (2013). Relationship between sleep disorders and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 19(12), pp. 1152–1155.

Kyle, S. D., Sexton, C. E., Feige, B., Luik, A. I., Lane, J., Saxena, R., ... and Spiegelhalder, K. (2017). Sleep and cognitive performance: cross-sectional associations in the UK Biobank. *Sleep medicine*, 38, pp. 85-91.

Langa, K. M. and Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *Jama*, 312(23), pp. 2551-2561.

Li, L., Zhang, X., Yang, D., Luo, G., Chen, S. and Le, W. (2009). Hypoxia increases Abeta generation by altering beta- and gamma-cleavage of APP. *Neurobiology of aging*, 30(7), pp. 1091–1098.

Lim, A. S., Ellison, B. A., Wang, J. L., Yu, L., Schneider, J. A., Buchman, A. S., Bennett, D. A. and Saper, C. B. (2014). Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, 137(Pt 10), pp. 2847–2861.

Lim, A. S., Fleischman, D. A., Dawe, R. J., Yu, L., Arfanakis, K., Buchman, A. S. and Bennett, D. A. (2016). Regional Neocortical Gray Matter Structure and Sleep Fragmentation in Older Adults. *Sleep*, 39(1), pp. 227–235.

Lim, A. S., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A. S. and Bennett, D. A. (2013a). Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep*, 36(7), pp. 1027–1032.

Lim, A. S., Yu, L., Kowgier, M., Schneider, J. A., Buchman, A. S. and Bennett, D. A. (2013b). Modification of the relationship of the apolipoprotein E ϵ 4 allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep. *JAMA neurology*, 70(12), pp. 1544–1551.

Liu, F. and Chang, H. C. (2017). Physiological links of circadian clock and biological clock of aging. *Protein & cell*, 8(7), pp. 477–488.

Lo, J. C., Groeger, J. A., Cheng, G. H., Dijk, D. J. and Chee, M. W. (2016). Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine*, 17, pp. 87–98

Lo, J. C., Loh, K. K., Zheng, H., Sim, S. K. and Chee, M. W. (2014). Sleep duration and age-related changes in brain structure and cognitive performance. *Sleep*, 37(7), pp. 1171–1178.

Loddo, G., Zanardi, M., Caletti, M. T., Mignani, F., Petroni, M. L., Chiaro, G., Marchesini, G. and Provini, F. (2019). Searching food during the night: the role of video-polysomnography in the characterization of the night eating syndrome. *Sleep medicine*, 64, pp. 85–91.

- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. and Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), pp. 1194–1217.
- Ma, Y., Liang, L., Zheng, F., Shi, L., Zhong, B. and Xie, W. (2020). Association Between Sleep Duration and Cognitive Decline. *JAMA network open*, 3(9), pp. e2013573.
- Maglione, J. E., Ancoli-Israel, S., Peters, K. W., Paudel, M. L., Yaffe, K., Ensrud, K. E., Stone, K. L. and Study of Osteoporotic Fractures Research Group (2014). Subjective and objective sleep disturbance and longitudinal risk of depression in a cohort of older women. *Sleep*, 37(7), pp. 1179–1187.
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., Jagust, W. and Walker, M. P. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature neuroscience*, 16(3), pp. 357–364.
- Mander, B. A., Winer, J. R. and Walker, M. P. (2017). Sleep and human aging. *Neuron*, 94(1), pp. 19-36.
- Mander, B. A., Winer, J. R., Jagust, W. J. and Walker, M. P. (2016). Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease?. *Trends in neurosciences*, 39(8), pp. 552–566.
- Mansur, A., Castillo, P. R., Rocha Cabrero, F. and Bokhari, S. R. A. (2023). Restless Legs Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Markousis-Mavrogenis, G., Bacopoulou, F., Kolovou, G., Pons, M. R., Giannakopoulou, A., Papavasiliou, A., ... and Mavrogeni, S. I. (2022). Pathophysiology of cognitive dysfunction and the role of combined brain/heart magnetic resonance imaging. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 24(3), pp. 569.
- Matsumoto, S. and Tsunematsu, T. (2021). Association between Sleep, Alzheimer's, and Parkinson's Disease. *Biology*, 10(11), pp. 1127.
- Mattis, J. and Sehgal, A. (2016). Circadian Rhythms, Sleep, and Disorders of Aging. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 27(4), pp. 192–203.
- Maust, D. T., Kim, H. M., Seyfried, L. S., Chiang, C., Kavanagh, J., Schneider, L. S. and Kales, H. C. (2015). Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA psychiatry*, 72(5), pp. 438–445.
- McCollum, L. and Karlawish, J. (2020). Cognitive Impairment Evaluation and Management. *The Medical clinics of North America*, 104(5), pp. 807–825.
- McCrae, C. S., Dzierzewski, J. M., McNamara, J. P., Vatthauer, K. E., Roth, A. J. and Rowe, M. A. (2016). Changes in Sleep Predict Changes in Affect in Older Caregivers of Individuals with Alzheimer's Dementia: A Multilevel Model Approach. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 71(3), pp. 458–462.

McKinnon, A., Terpening, Z., Hickie, I. B., Batchelor, J., Grunstein, R., Lewis, S. J. and Naismith, S. L. (2014). Prevalence and predictors of poor sleep quality in mild cognitive impairment. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 27(3), pp. 204-211.

Mecca, A. P., Michalak, H. R., McDonald, J. W., Kemp, E. C., Pugh, E. A., Becker, M. L., ... and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2018). Sleep disturbance and the risk of cognitive decline or clinical conversion in the ADNI cohort. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 45(3-4), pp. 232-242.

Mei, X., Zhao, Z., Qiu, Z., Wang, J., Yu, H. and Zheng, C. (2023). Association of sleep disorders with clinical symptoms and age in Chinese older adult patients with and without cognitive decline. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, pp. 1189837.

Mendelsohn, A. R. and Larrick, J. W. (2013). Sleep facilitates clearance of metabolites from the brain: glymphatic function in aging and neurodegenerative diseases. *Rejuvenation research*, 16(6), pp. 518–523.

Miner, B. and Kryger, M. H. (2017). Sleep in the Aging Population. *Sleep medicine clinics*, 12(1), pp. 31–38.

Mizrahi-Kliger, A. D., Feldmann, L. K., Kühn, A. A. and Bergman, H. (2022). Etiologies of insomnia in Parkinson's disease - Lessons from human studies and animal models. *Experimental neurology*, 350, pp. 113976.

Möller, C., Hafkemeijer, A., Pijnenburg, Y. A. L., Rombouts, S. A. R. B., van der Grond, J., Dopfer, E., van Swieten, J., Versteeg, A., Steenwijk, M. D., Barkhof, F., Scheltens, P., Vrenken, H. and van der Flier, W. M. (2016). Different patterns of cortical gray matter loss over time in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 38, pp. 21–31.

Momin, R. R. and Ketvertis, K. (2023). Short-Term Insomnia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Moraes, W., Piovezan, R., Poyares, D., Bittencourt, L. R., Santos-Silva, R. and Tufik, S. (2014). Effects of aging on sleep structure throughout adulthood: a population-based study. *Sleep medicine*, 15(4), pp. 401–409.

Morley, J. E., Morris, J. C., Berg-Weger, M., Borson, S., Carpenter, B. D., Del Campo, N., Dubois, B., Fargo, K., Fitten, L. J., Flaherty, J. H., Ganguli, M., Grossberg, G. T., Malmstrom, T. K., Petersen, R. D., Rodriguez, C., Saykin, A. J., Scheltens, P., Tangalos, E. G., Verghese, J., Wilcock, G., ... and Vellas, B. (2015). Brain health: the importance of recognizing cognitive impairment: an IAGG consensus conference. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(9), pp. 731–739.

Musiek, E. S., Xiong, D. D. and Holtzman, D. M. (2015). Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. *Experimental & molecular medicine*, 47(3), pp. e148-e148.

Nakamura, T. J., Nakamura, W., Yamazaki, S., Kudo, T., Cutler, T., Colwell, C. S. and Block, G. D. (2011). Age-related decline in circadian output. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(28), pp. 10201–10205.

Neikrug, A. B. and Ancoli-Israel, S. (2010). Sleep disorders in the older adult—a mini-review. *Gerontology*, 56(2), pp. 181-189.

Nussbaum, R. L. and Ellis, C. E. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*, 348(14), pp. 1356–1364.

O'Caoimh, R., Mannion, H., Sezgin, D., O'Donovan, M. R., Liew, A. and Molloy, D. W. (2019). Non-pharmacological treatments for sleep disturbance in mild cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 127, pp. 82-94.

Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C. and Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27(7), pp. 1255–1273.

Okawa, M. and Uchiyama, M. (2007). Circadian rhythm sleep disorders: characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24-h sleep-wake syndrome. *Sleep medicine reviews*, 11(6), pp. 485–496.

Osorio, R. S., Ayappa, I., Mantua, J., Gumb, T., Varga, A., Mooney, A. M., Burschtin, O. E., Taxin, Z., During, E., Spector, N., Biagioni, M., Pirraglia, E., Lau, H., Zetterberg, H., Blennow, K., Lu, S. E., Mosconi, L., Glodzik, L., Rapoport, D. M. and de Leon, M. J. (2014). Interaction between sleep-disordered breathing and apolipoprotein E genotype on cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in cognitively normal elderly individuals. *Neurobiology of aging*, 35(6), pp. 1318–1324.

Osorio, R. S., Gumb, T., Pirraglia, E., Varga, A. W., Lu, S. E., Lim, J., Wohlleber, M. E., Ducca, E. L., Koushyk, V., Glodzik, L., Mosconi, L., Ayappa, I., Rapoport, D. M., de Leon, M. J. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015). Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*, 84(19), pp. 1964–1971.

Palop, J. J., Mucke, L. and Roberson, E. D. (2011). Quantifying biomarkers of cognitive dysfunction and neuronal network hyperexcitability in mouse models of Alzheimer's disease: depletion of calcium-dependent proteins and inhibitory hippocampal remodeling. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 670, pp. 245–262

Pase, M. P., Himali, J. J., Grima, N. A., Beiser, A. S., Satizabal, C. L., Aparicio, H. J., Thomas, R. J., Gottlieb, D. J., Auerbach, S. H. and Seshadri, S. (2017). Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*, 89(12), pp. 1244–1250.

Patel, K. V., Cochrane, B. B., Turk, D. C., Bastian, L. A., Haskell, S. G., Woods, N. F., Zaslavsky, O., Wallace, R. B. and Kerns, R. D. (2016). Association of Pain With Physical Function, Depressive Symptoms, Fatigue, and Sleep Quality Among Veteran and non-Veteran Postmenopausal Women. *The Gerontologist*, 56 Suppl 1(Suppl 1), pp. S91–S101.

Patel, K. V., Guralnik, J. M., Dansie, E. J. and Turk, D. C. (2013). Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain*, 154(12), pp. 2649–2657.

Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W. and Hla, K. M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology*, 177(9), pp. 1006-1014.

Pham, C. K., Sankari, A. and Slowik, J. M. (2024). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Pineda, O. L. (2017). Are sleep disorders associated with cognitive decline?. *Neurology*, 88(5), pp. e42-e43.

Politis, M., Piccini, P., Pavese, N., Koh, S. B. and Brooks, D. J. (2008). Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study. *Experimental neurology*, 214(1), pp. 112–116.

P Stathis, S Konitsiotis, G Tagaris, D Peterson, VALID-PD Study Group. Levetiracetam for the management of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Movement disorders* 26 (2), 264-27071.2011

Ramos, A. R., Dong, C., Elkind, M. S., Boden-Albala, B., Sacco, R. L., Rundek, T. and Wright, C. B. (2013). Association between sleep duration and the mini-mental score: the Northern Manhattan study. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 9(7), pp. 669–673.

Randhi, B., Gutlapalli, S. D., Pu, J., Zaidi, M. F., Patel, M., Atluri, L. M., Gonzalez, N. A., Sakhamuri, N., Athiyaman, S. and Hamid, P. (2023). Sleep Disorders in Mild Cognitive Impairment. *Cureus*, 15(3), pp. e36202.

Rassu, A. L., Evangelista, E., Barateau, L., Chenini, S., Lopez, R., Jaussent, I. and Dauvilliers, Y. (2022). Idiopathic Hypersomnia Severity Scale to better quantify symptoms severity and their consequences in idiopathic hypersomnia. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 18(2), pp. 617–629.

Redline, S., Yenokyan, G., Gottlieb, D. J., Shahar, E., O'Connor, G. T., Resnick, H. E., Diener-West, M., Sanders, M. H., Wolf, P. A., Geraghty, E. M., Ali, T., Lebowitz, M. and Punjabi, N. M. (2010). Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study.

American journal of respiratory and critical care medicine, 182(2), pp. 269–277.

Rijsman, R. M., Schoolderman, L. F., Rundervoort, R. S. and Louter, M. (2014). Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 20 Suppl 1, pp. S5–S9.

Risling, M. B., Gray, K. E., Ulmer, C. S., Martin, J. L., Zaslavsky, O., Gray, S. L., Hale, L., Zeitzer, J. M., Naughton, M., Woods, N. F., LaCroix, A., Calhoun, P. S., Stefanick, M. and Weitlauf, J. C. (2016). Sleep Disturbance, Diabetes, and Cardiovascular Disease in Postmenopausal Veteran Women. *The Gerontologist*, 56 Suppl 1(Suppl 1), pp. S54–S66.

Risling, M. B., Gray, K. E., Ulmer, C. S., Martin, J. L., Zaslavsky, O., Gray, S. L., Hale, L., Zeitzer, J. M., Naughton, M., Woods, N. F., LaCroix, A., Calhoun, P. S., Stefanick, M. and Weitlauf, J. C. (2016). Sleep Disturbance, Diabetes, and Cardiovascular Disease in Postmenopausal Veteran Women. *The Gerontologist*, 56 Suppl 1(Suppl 1), pp. S54–S66.

Rodrigues, T. M., Castro Caldas, A. and Ferreira, J. J. (2016). Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 27, pp. 25–34.

Rodriguez, J. C., Dzierzewski, J. M. and Alessi, C. A. (2015). Sleep problems in the elderly. *The Medical clinics of North America*, 99(2), pp. 431–439.

Roh, J. H., Huang, Y., Bero, A. W., Kasten, T., Stewart, F. R., Bateman, R. J. and Holtzman, D. M. (2012). Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of β -amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. *Science translational medicine*, 4(150), pp. 150ra122.

Romeo, R., Knapp, M., Hellier, J., Dewey, M., Ballard, C., Baldwin, R., Bentham, P., Burns, A., Fox, C., Holmes, C., Katona, C., Lawton, C., Lindesay, J., Livingston, G., McCrae, N., Moniz-Cook, E., Murray, J., Nurock, S., O'Brien, J., Poppe, M., ... Banerjee, S. (2013). Cost-effectiveness analyses for mirtazapine and sertraline in dementia: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 202, pp. 121–128.

Rongve, A., Boeve, B. F. and Aarsland, D. (2010). Frequency and correlates of caregiver-reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(3), pp. 480–486.

Roth H. L. (2012). Dementia and sleep. *Neurologic clinics*, 30(4), pp. 1213–1248.

Sabot, D., Lovegrove, R. and Stapleton, P. (2023). The association between sleep quality and telomere length: A systematic literature review. *Brain, behavior, & immunity - health*, 28, pp. 100577.

Sagayadevan, V., Abdin, E., Binte Shafie, S., Jeyagurunathan, A., Sambasivam, R., Zhang, Y., Picco, L., Vaingankar, J., Chong, S. A. and Subramaniam, M. (2017). Prevalence and correlates of sleep problems among elderly Singaporeans. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 17(1), pp. 43–51.

Sanford A. M. (2017). Mild Cognitive Impairment. *Clinics in geriatric medicine*, 33(3), pp. 325–337.

Sankari, A., Vaughan, S., Bascom, A., Martin, J. L. and Badr, M. S. (2019). Sleep-Disordered Breathing and Spinal Cord Injury: A State-of-the-Art Review. *Chest*, 155(2), pp. 438–445.

Sateia M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146(5), pp. 1387–1394.

Schwarz, J. F. A., Åkerstedt, T., Lindberg, E., Gruber, G., Fischer, H. and Theorell-Haglöw, J. (2017). Age affects sleep microstructure more than sleep macrostructure. *Journal of sleep research*, 26(3), pp. 277–287.

Schweitzer, P. K., Rosenberg, R., Zammit, G. K., Gotfried, M., Chen, D., Carter, L. P., Wang, H., Lu, Y., Black, J., Malhotra, A., Strohl, K. P. and TONES 3 Study Investigators (2019). Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 199(11), pp. 1421–1431.

Selbaek-Tungevåg, S., Selbaek, G., Strand, B. H., Myrstad, C., Livingston, G., Lydersen, S., Bergh, S. and Ernsten, L. (2023). Insomnia and risk of dementia in a large population-based study with 11-year follow-up: The HUNT study. *Journal of sleep research*, 32(4), pp. e13820.

Shah, F. and Gupta, V. (2023). Kleine-Levin Syndrome (KLS). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Shi, L., Chen, S. J., Ma, M. Y., Bao, Y. P., Han, Y., Wang, Y. M., Shi, J., Vitiello, M. V. and Lu, L. (2018). Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 40, pp. 4–16.

Silber M. H. (2016). Autoimmune sleep disorders. *Handbook of clinical neurology*, 133, pp. 317–326.

Slowik, J. M., Sankari, A. and Collen, J. F. (2024). Obstructive Sleep Apnea. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Smagula, S. F., Reynolds, C. F., 3rd, Ancoli-Israel, S., Barrett-Connor, E., Dam, T. T., Hughes-Austin, J. M., Paudel, M., Redline, S., Stone, K. L., Cauley, J. A. and Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group (2015). Sleep Architecture and Mental Health Among Community-Dwelling Older Men. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 70(5), pp. 673–681.

Spira, A. P., An, Y. and Resnick, S. M. (2014). Self-reported sleep and β -amyloid deposition in older adults-reply. *JAMA neurology*, 71(5), pp. 651–652.

Spira, A. P., Gonzalez, C. E., Venkatraman, V. K., Wu, M. N., Pacheco, J., Simonsick, E. M., Ferrucci, L. and Resnick, S. M. (2016). Sleep Duration and Subsequent Cortical Thinning in Cognitively Normal Older Adults. *Sleep*, 39(5), pp. 1121–1128.

- Staffaroni, A. M., Elahi, F. M., McDermott, D., Marton, K., Karageorgiou, E., Sacco, S., ... and Geschwind, M. D. (2017). Neuroimaging in dementia. *Seminars in neurology*, 37(5), pp. 510-537.
- Sternberg, D. A., Ballard, K., Hardy, J. L., Katz, B., Doraiswamy, P. M. and Scanlon, M. (2013). The largest human cognitive performance dataset reveals insights into the effects of lifestyle factors and aging. *Frontiers in human neuroscience*, 7, pp. 292.
- Suzuki, K., Miyamoto, M. and Hirata, K. (2017). Sleep disorders in the elderly: Diagnosis and management. *Journal of general and family medicine*, 18(2), pp. 61–71.
- Svensson, E., Beiske, A. G., Loge, J. H., Beiske, K. K. and Sivertsen, B. (2012). Sleep problems in Parkinson's disease: a community-based study in Norway. *BMC neurology*, 12, pp. 71.
- Tabuchi, M., Lone, S. R., Liu, S., Liu, Q., Zhang, J., Spira, A. P. and Wu, M. N. (2015). Sleep interacts with $\alpha\beta$ to modulate intrinsic neuronal excitability. *Current biology : CB*, 25(6), pp. 702–712.
- Tachibana, N. and Oka, Y. (2004). Longitudinal change in REM sleep components in a patient with multiple system atrophy associated with REM sleep behavior disorder: paradoxical improvement of nocturnal behaviors in a progressive neurodegenerative disease. *Sleep medicine*, 5(2), pp. 155–158.
- Tatineny, P., Shafi, F., Gohar, A. and Bhat, A. (2020). Sleep in the Elderly. *Missouri medicine*, 117(5), pp. 490–495.
- Tisher, A. and Salardini, A. (2019). A comprehensive update on treatment of dementia. *Seminars in neurology*, 39(02), pp. 167-178.
- Tononi, G. and Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81(1), pp. 12–34.
- Tranah, G. J., Blackwell, T., Stone, K. L., Ancoli-Israel, S., Paudel, M. L., Ensrud, K. E., Cauley, J. A., Redline, S., Hillier, T. A., Cummings, S. R., Yaffe, K. and SOF Research Group (2011). Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women. *Annals of neurology*, 70(5), pp. 722–732.
- Trenkwalder, C., Allen, R., Högl, B., Paulus, W. and Winkelmann, J. (2016). Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology*, 86(14), pp. 1336–1343.
- Trotti L. M. (2017). Idiopathic Hypersomnia. *Sleep medicine clinics*, 12(3), pp. 331–344.
- Trotti, L. M. and Karroum, E. G. (2016). Melatonin for Sleep Disorders in Patients with Neurodegenerative Diseases. *Current neurology and neuroscience reports*, 16(7), pp. 63.
- Uddin, M. S., Tewari, D., Al Mamun, A., Kabir, M. T., Niaz, K., Wahed, M. I. I., ... and Ashraf, G. M. (2020). Circadian and sleep dysfunction in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 60, pp. 101046.

Urrestarazu, E. and Iriarte, J. (2016). Clinical management of sleep disturbances in Alzheimer's disease: current and emerging strategies. *Nature and science of sleep*, 8, pp. 21–33.

Videnovic, A., Noble, C., Reid, K. J., Peng, J., Turek, F. W., Marconi, A., Rademaker, A. W., Simuni, T., Zadikoff, C. and Zee, P. C. (2014). Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA neurology*, 71(4), pp. 463–469.

Virta, J. J., Heikkilä, K., Perola, M., Koskenvuo, M., Rähkä, I., Rinne, J. O. and Kaprio, J. (2013). Midlife sleep characteristics associated with late life cognitive function. *Sleep*, 36(10), pp. 1533–1541A.

Wennberg, A. M. V., Wu, M. N., Rosenberg, P. B. and Spira, A. P. (2017). Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Seminars in neurology*, 37(4), pp. 395–406.

Weston, A. L., Weinstein, A. M., Barton, C. and Yaffe, K. (2010). Potentially inappropriate medication use in older adults with mild cognitive impairment. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 65(3), pp. 318–321.

Winer, J. R., Mander, B. A., Helfrich, R. F., Maass, A., Harrison, T. M., Baker, S. L., Knight, R. T., Jagust, W. J. and Walker, M. P. (2019). Sleep as a Potential Biomarker of Tau and β -Amyloid Burden in the Human Brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 39(32), pp. 6315–6324.

Winkelman, J. W. and James, L. (2004). Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep*, 27(2), pp. 317–321.

Wu, Y. H., Zhou, J. N., Van Heerikhuize, J., Jockers, R. and Swaab, D. F. (2007). Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 28(8), pp. 1239–1247.

Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D. J., Nicholson, C., Iliff, J. J., Takano, T., Deane, R. and Nedergaard, M. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science (New York, N.Y.)*, 342(6156), pp. 373–377.

Xu, J., Wang, L. L., Dammer, E. B., Li, C. B., Xu, G., Chen, S. D. and Wang, G. (2015). Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 30(5), pp. 439–447.

Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., Redline, S., Spira, A. P., Ensrud, K. E., Ancoli-Israel, S. and Stone, K. L. (2011). Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*, 306(6), pp. 613–619.

Yin, Y., Liu, Y., Zhuang, J., Pan, X., Li, P., Yang, Y., Li, Y. P., Zhao, Z. Q., Huang, L. Q. and Zhao, Z. X. (2015). Low-Dose Atypical Antipsychotic Risperidone Improves the 5-Year Outcome in Alzheimer's Disease Patients with Sleep Disturbances. *Pharmacology*, 96(3-4), pp. 155–162.

Zhai, L., Zhang, H. and Zhang, D. (2015). Sleep duration and depression among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Depression and anxiety*, 32(9), pp. 664–670.

Zhang, X., Ma, L., Li, S., Wang, Y. and Wang, L. (2011). A functional MRI evaluation of frontal dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep medicine*, 12(4), pp. 335–340.

Zhang, Y., Ren, R., Yang, L., Zhang, H., Shi, Y., Okhravi, H. R., Vitiello, M. V., Sanford, L. D. and Tang, X. (2022). Sleep in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Translational psychiatry*, 12(1), pp. 136.

Zhu, K., van Hilten, J. J. and Marinus, J. (2016). The course of insomnia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 33, pp. 51–57.