

## Υπάρχουν ακόμα ερωτήματα σχετικά με την άνοια του Alzheimer

**Φίλιππος Κ. Γραμματικός**  
Ομότιμος Καθηγητής

### Εισαγωγή

Η νόσος Alzheimer (nA) είναι μια πραγματική «νόσος» ή είναι ένα σύνδρομο; Η nA σε καμιά περίπτωση δεν ακολουθεί τα γνωστά κριτήρια του Koch που αφορούν τον ορισμό της «νόσου». Σύμφωνα με τα κριτήρια του Koch, για να ονομαστεί μία παθολογική κατάσταση «νόσος» πρέπει να οφείλεται σε γνωστό αίτιο, να προκαλεί γνωστές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις και να επαναλαμβάνεται η ίδια κλινική και εργαστηριακή εικόνα με τη μετάδοση του παθογόνου αιτίου σε άλλο άτομο. Δεν γνωρίζουμε τη φυσιοπαθολογία ούτε βέβαια τους σχετικούς αιτιολογικούς παράγοντες, άρα θα ήταν προτιμότερο να την ονομάζουμε «πάθηση» Alzheimer; Επειδή όμως είναι δύσκολο να αλλάξουμε την ονομασία της nA και να δεχτούμε την ονομασία «πάθηση» Alzheimer, γι' αυτό καλύτερα να την ονομάζουμε όπως κάνουν πολλοί στο εξωτερικό, «άνοια» Alzheimer (aA) ή άνοια τύπου Alzheimer.

Αναζητώντας τις πιο χρήσιμες εργασίες ή απόψεις που οδηγούν στο αίτιο ή και στην αντιμετώπιση της aA μπορούμε να θυμηθούμε τον αρχαίο Έλληνα συγγραφέα Ησίοδο. Σύμφωνα με τη «Θεογονία» του Ησίοδου (βιβλίο 54), η Μνημοσύνη μας κάνει να θυμόμαστε τα καθημερινά και τις καλές μας πράξεις ώστε να ξεχνάμε τα κακά και να καταπραΰνουμε τις τύψεις μας. Η Μνήμη θεωρούνταν πολύ σημαντική στην Αρχαία Ελλάδα, αφού ήταν κόρη του Ουρανού και της Γης, μία από τις συζύγους του Δία και μητέρα των εννέα Μουσών. Οι τύψεις στον Ησίοδο ονομάζονται «μερμηράες», όπως τα μυρμήγκια που κατατρώγουν το ξύλο ή ανασκάπτουν το χώμα. Η αντιπαλότητα μεταξύ των τύψεων που κατατρώγουν και ανασκάπτουν τον εγκέφαλό μας σε συνδυασμό με τις κακές μας πράξεις αφενός και τις αναμνήσεις των καλών μας πράξεων αφετέρου είναι διαρκής

και αν δεν επιβληθεί η αγαθή μνήμη ίσως από τύψεις που μας «κατατρώγουν» ή από δυσάρεστες εμπειρίες, μπορεί να προκληθούν σοβαρές βλάβες στον εγκέφαλό μας. Αυτή η καταστρεπτική επίδραση μπορεί να έχει σχέση με την κατάργηση μέρους της μνήμης και να συμβάλλει στην εμφάνιση της aA. Όσο και αν φαίνεται παράξενο, η σχέση τύψεων και καλής ή κακής μνήμης δεν έχει μέχρι σήμερα μελετηθεί και αξιολογηθεί.

Η περιγραφή από τον Alois Alzheimer (1864-1915) μιας περίπτωσης γυναίκας 52 ετών το 1904 ως «Μία χαρακτηριστική σοβαρή νόσος του εγκεφαλικού φλοιού», προκάλεσε αίσθηση στους ιατρικούς κύκλους διότι οι περιπτώσεις με διαταραχές μνήμης, παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις εμφανίζονταν μέχρι τότε ως περιπτώσεις γεροντικής άνοιας και σε πιο μεγάλη ηλικία<sup>1</sup>. Παρά ταύτα, ο Alzheimer είχε την τύχη να συνεργαστεί με τον διάσημο ψυχίατρο και Καθηγητή Kraepelin που ήταν και παθολογοανατόμος. Ο Καθηγητής Kraepelin δημοσίευσε τα ευρήματα του Alzheimer μετά τον θάνατο του τελευταίου και έδωσε στην πάθηση το όνομα v. Alzheimer. Αυτή ήταν μια αλτρουιστική πράξη ενός διακεκριμένου Καθηγητή που, αν ήθελε, θα μπορούσε άνετα να ονομάσει τη νόσο με το δικό του όνομα. Έτσι, από τότε περιγράφηκαν οι δύο βασικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο στην aA, δηλαδή τα νευροϊνιδιακά τολύπια και οι χαρακτηριστικές αμυλοειδικές πλάκες. Τα ευρήματα αυτά, όπως και στοιχεία από το ιστορικό της πρώτης ασθενούς με aA, τα δημοσιοποίησε στο περιοδικό The Lancet ο K. Mauer το 1997<sup>2</sup>.

Στη συνέχεια, δημοσιεύθηκαν πολλές εργασίες που, αν και ήταν σωστά τεκμηριωμένες και έδωσαν αρχικά κάποιες ελπίδες, δεν οδήγησαν στη διαπίστωση του αιτίου της aA.

Υπήρξαν απόψεις ότι η aA μπορεί να οφείλε-

ται σε κάποιο φλεγμονώδη παράγοντα, ίσως ιό παρόμοιο με εκείνον που προκαλεί τη νόσο εξ αμυχών στα ζώα (scarpie) ή στους ανθρώπους, τη νόσο Creutzfeld-Jacob, το σύνδρομο Gerstmann Straussler και τη νόσο kuru<sup>3</sup>. Άλλοι υποστήριξαν ότι οι αμυλοειδείς πλάκες στην αΑ αποτελούνται από πλήθος “prions” που είναι φλεγμονώδεις παράγοντες μικρότεροι από τον πιο μικρό ιό που ενοχοποιείται για τη νόσο των αμυχών<sup>4</sup>. Όμως αυτές οι απόψεις δεν επιβεβαιώθηκαν, παρόλο που σε μερικές περιπτώσεις νόσου των αμυχών βρέθηκαν στον εγκέφαλο πλάκες αμυλοειδούς και νευροϊνιδικά τολύπια προσόμοια με εκείνα της αΑ<sup>3,4</sup>. Θεωρείται ότι το αμυλοειδές που βρίσκεται στην αΑ προέρχεται γενικά από τη μερική διαφοροποίηση της πρωτεΐνης του εγκεφαλικού ιστού, όπως συμβαίνει σε όλες τις άλλες μορφές αμυλοειδωσης. Η μερική αυτή διαφοροποίηση μπορεί να έχει σχέση με κάποια μη ειδική χρόνια φλεγμονώδη, μη ανοσοποιητική αντίδραση που εμφανίζεται χωρίς αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος<sup>5</sup>.

Η ανεύρεση αλουμινίου στα νευροϊνίδια και στις αμυλοειδικές πλάκες της αΑ μελετήθηκε σε μία μεγάλη καλά σχεδιασμένη μελέτη σε 1.203 άτομα. Η αΑ βρέθηκε 1,5 φορές συχνότερη όταν στο πόσιμο νερό υπήρχε περισσότερο από 0,11 ml/L αλουμινίου σε σχέση με τα άτομα μιας άλλης ομάδας όπου το νερό που έπιναν περιείχε λιγότερο από 0,11 ml/L αλουμίνιο<sup>6</sup>. Αναπτύχθηκε η άποψη ότι εκτός από τις αυξημένες συγκεντρώσεις του αλουμινίου στο πόσιμο νερό, στο τσάι, στα αντιόξινα κ.λπ., η απορρόφηση του μετάλλου αυτού αυξάνεται μετά από τη λήψη κιτρικών αλάτων<sup>7</sup>. Θεωρήθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα του αλουμινίου μπορούσαν να αυξήσουν το β-αμυλοειδές στον εγκέφαλο<sup>7</sup>. Ακολούθησαν δαπανηρές θεραπείες με χημικές ενώσεις υψηλού κόστους όπως η δεσφεροξαμίνη (DFOM, CIBA, Switzerland), οι οποίες αφαιρούσαν μεγάλο μέρος του αλουμινίου του οργανισμού, χωρίς όμως να συμβάλουν σαφώς στη θεραπεία της αΑ. Ένας λόγος είναι ότι το αλουμίνιο των τροφών, όπως γνωρίζουμε, σπάνια είναι βιολογικά διαθέσιμο στον οργανισμό μας και επιπλέον στον ορό δεν κυκλοφορεί ελεύθερο, αλλά συνδεδεμένο με την τρασφερίνη που είναι β2 σφαιρίνη του ορού που, όπως γνωρίζουμε, δεσμεύει βαριά μέταλλα όπως είναι ο σίδηρος. Σήμερα, το θέμα του αλουμινίου ως αιτιολογικού παράγοντα για την αΑ δεν συζητείται.

Άλλα μέταλλα εκτός του αλουμινίου, όπως είναι ο σίδηρος, ο χαλκός και ο ψευδάργυρος επίσης μελετήθηκαν τα τελευταία 20 περίπου χρόνια αλλά ούτε αυτά τα μέταλλα βρέθηκε να έχουν αιτιολογική σχέση με την αΑ<sup>8,9</sup>.

Η πρωτεΐνη τ (ή ταυ) που είναι πρόδρομος του β-αμυλοειδούς [b-amyloid precursor protein (b-app)], όταν είναι γενετικά αυξημένη ή όταν ενεργοποιείται από διάφορους παράγοντες in vivo, θεωρήθηκε ότι προκαλεί αυξημένες ποσότητες αμυλοειδούς στον εγκέφαλο και ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη της αΑ<sup>10-13</sup>. Παρά ταύτα, η ταυ πρωτεΐνη δεν είναι ειδική για την αΑ.

Άλλες εργασίες στηρίζουν την άποψη ότι άσχετα με το ποιο είναι το αίτιο της αΑ, η οξειδωτική καταπόνηση του εγκεφάλου συμμετέχει στον τελικό μηχανισμό της νευρωνικής καταστροφής<sup>14</sup>. Ίσως μάλιστα οι αντιοξειδωτικές ουσίες να βοηθούν τη θεραπεία ή την πρόληψη της αΑ<sup>14</sup> και αυτές όμως οι απόψεις χρειάζονται περισσότερη μελέτη, αφορούν επικουρικούς παράγοντες και βέβαια δεν αφορούν άμεσα την αναζήτηση του αίτιου της αΑ.

Η έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης E<sub>4</sub> θεωρήθηκε και αυτή ανεπιτυχώς ως αίτιο για την εμφάνιση της αΑ<sup>15</sup>. Επίσης η σημαντική αύξηση ελεύθερων οξέων όπως της γλυκίνης και της βαλίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των πασχόντων από αΑ δεν θεωρήθηκε ως σαφής αιτιολογικός παράγοντας της πάθησης<sup>16</sup>.

Επίσης αναφέρονται πολλές ατελέσφορες θεραπευτικές προσπάθειες στην αΑ.

Ορισμένοι συγγραφείς πρότειναν για τη θεραπεία της αΑ τη χορήγηση μιας φυτικής άλγης πράσινου-μπλε χρώματος<sup>4</sup>. Η χρήση αυτής της άλγης αποδείχθηκε επικίνδυνη και απαγορεύτηκε<sup>4</sup>.

Επίσης εξετάστηκε αν η ακετυλοχολίνη μπορούσε να βοηθήσει στη θεραπεία της αΑ και ειδικότερα στην καλύτερη λειτουργικότητα των πασχουσών περιοχών στον εγκέφαλο<sup>17</sup>. Για τον λόγο αυτό μελετήθηκε η πρόσληψη του ειδικού ραδιοφαρμάκου N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I] isodopamine, (<sup>123</sup>I-IMP) σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου πριν και μετά τη θεραπευτική χορήγηση από το στόμα επί 2 εβδομάδες 30g/d λεκιθίνης (φωσφατιδοχολίνης) περιεκτικότητας 55% και 75mg-200mg/d τετραϋδρο-αμινο-ακριδίνης<sup>17</sup>. Οι ουσίες αυτές εμποδίζουν τη δράση της χολινεστεράσης στον εγκέφαλο και με τον τρόπο αυτό ευνοείται η δράση της ακετυλοχολίνης στις εγκε-

φαλικές συνάψεις. Το αποτέλεσμα της θεραπείας αυτής ήταν αρνητικό όπως και της θεραπείας που έγινε με τη χορήγηση ενός άλλου ανταγωνιστή της χολινεστεράσης της δονεπεζιλής<sup>18</sup>, παρόλο που άλλοι συγγραφείς υποστήριξαν το αντίθετο<sup>18</sup>. Φαίνεται ότι στην αΑ στα πλαίσια της γενικότερης βλάβης του εγκεφαλικού ιστού συνυπάρχει κάποια απώλεια της προσυναπτικής χολινεργικής λειτουργίας χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι η βλάβη είναι δυνατό να αποκατασταθεί με τη χορήγηση ανταγωνιστών της χολινεστεράσης ή χολινεργικών αγωνιστών.

Χορηγήθηκαν επίσης διάφορα άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της αΑ όπως τα κορτικοειδή, το RNA από το στόμα ή το υπερβαρικό οξυγόνο σε ειδικό θάλαμο<sup>19</sup>. Τελευταία χρησιμοποιήθηκε σε ποντίκια ως προφυλακτικό εμβόλιο η ενδομυϊκή ένεση του πεπτιδίου του β42-αμυλοειδούς το οποίο φάνηκε να εμποδίζει την ανάπτυξη αμυλοειδικών πλακών ιδιαίτερα όταν γίνεται σε νεαρά και όχι σε ώριμα ποντίκια<sup>20</sup>. Το εμβόλιο αυτό δεν είναι ακόμα έτοιμο για να εφαρμοστεί στον άνθρωπο με επιτυχία.

Οι νεότερες τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου και ιδιαίτερα η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων –PET ή τομογραφική απεικόνιση SPET και η λειτουργική μαγνητική απεικόνιση – fMRI έδειξαν ότι σχετικές με τη διεργασία της μνήμης περιοχές του εγκεφάλου είναι ο μέσος κροταφικός λοβός, ο διεγκεφαλος, ο προμετωπιαίος λοβός, τα βασικά γάγγλια και η παρεγκεφαλίδα. Η τεχνική PET με το <sup>15</sup>OH<sub>2</sub> που μελετά την εγκεφαλική αιματική ροή δείχνει ως δραστικές περιοχές του εγκεφάλου για μεν τη μνήμη χώρου τη δεξιά προμετωπιαία και προκινητική χώρα, για δε τη λεκτική μνήμη την αριστερή προμετωπιαία χώρα και την περιοχή του Broca. Επίσης για την ανάκληση της δηλωτικής μνήμης η τεχνική αυτή δείχνει ότι ενεργοποιείται ο μέσος κροταφικός λοβός και μάλιστα ο ιππόκαμπος. Τέλος, η τεχνική PET καταδεικνύει ότι στην εκμάθηση των κινήσεων ενεργοποιείται ο δεξιός άνω πρόσθιος παρεγκεφαλιδικός φλοιός. Δυστυχώς σήμερα στην Ελλάδα μόνο ένα δημόσιο νοσοκομείο στην Αθήνα διαθέτει ένα μηχάνημα PET. Η τεχνική της fMRI δίνει ανάλογα με τα ως άνω αποτελέσματα με μικρότερη ευαισθησία αλλά με μεγαλύτερη ανατομική λεπτομέρεια. Παρά ταύτα οι πιο πάνω τεχνικές δεν πέτυχαν μέχρι σήμερα να διαπιστώσουν την αιτία ή να

προβλέψουν έγκαιρα την εξέλιξη της αΑ<sup>21</sup>.

Η διαπίστωση ότι ο εγκέφαλος των ασθενών που πάσχουν από αΑ περιέχει μεγάλες ποσότητες β/A4 αμυλοειδούς, οδήγησε στην παρασκευή ενός ειδικού προς το αμυλοειδές αυτό αντισώματος σε ποντίκια. Το αντίσωμα αυτό σημάνθηκε με <sup>99m</sup>Tc και απεικόνισε σε αναλογία περίπου 50% σε ιστοχημικές τομές το αμυλοειδές στον εγκέφαλο των πασχόντων από αΑ. Όμως και η τεχνική αυτή δεν απέδωσε in vivo<sup>22</sup>.

Ένας άλλος παράγοντας λάθους στη μελέτη της αΑ είναι η λανθασμένη διάγνωση. Η άνοια γενικότερα, όπως είναι γνωστό, εκτός από την αρτηριοσκλήρυνση μπορεί να οφείλεται σε λήψη διαφόρων φαρμάκων αλλά και σε ενδοκρινοπάθειες, μεταβολικές παθήσεις, συναισθηματικές διαταραχές με κατάθλιψη, έλλειψη τροφικών παραγόντων, σε όγκο, τραύμα ή βλάβες των αισθήσεων<sup>19</sup>. Από παθολογοανατομικές μελέτες βρέθηκε ότι ακόμα και διακεκριμένα πανεπιστημιακά κέντρα δεν έλαβαν υπόψη τους τους ως άνω παράγοντες που αφορούσαν την κλασική διαφορική διάγνωση και έθεσαν κατά 25% λάθος τη διάγνωση της αΑ<sup>19</sup>.

Σήμερα, σε ειδικά κέντρα του εξωτερικού γίνονται σπινθηρογραφήματα του εγκεφάλου που απεικονίζουν το αμυλοειδές το οποίο όμως, όπως είπαμε παραπάνω, δεν είναι ειδικό για την αΑ. Θεωρούμε ότι η αΑ είναι δυστυχώς μια προϊούσα πάθηση μη αναστρέψιμη.

Συμπερασματικά, σήμερα, παρόλο το πλήθος των εργασιών για την αΑ<sup>23-27</sup> δεν είμαστε βέβαιοι ούτε με ποιο μηχανισμό κατακρατείται το τοξικό πεπτίδιο του β-αμυλοειδούς και επιφέρει προϊούσες βλάβες στους νευρώνες, ούτε γνωρίζουμε τον μηχανισμό με τον οποίο οι πνευματικές ασκήσεις (παιχνίδια, διάβασμα, παίξιμο μουσικών οργάνων κ.ά.) προφυλάσσουν από την εμφάνιση της αΑ<sup>23</sup>. Τέλος, δεν γνωρίζουμε γιατί βλάβες που εμφανίζονται στην Αα εμφανίζονται και στην αγγειακή άνοια<sup>23</sup>.

Μπορούμε να πούμε τελικά ότι χρειάζεται περαιτέρω συστηματική μελέτη με πνεύμα αгаστικής συνεργασίας για να διαφοροδιαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί μια σοβαρή πάθηση όπως η αΑ που επιβουλεύεται την υγεία όλων μας. Η αΑ παραμένει αυτό που είπε ο Ουίνστον Τσώρτσιλ για τους Ρώσους: «Είναι ένας γρίφος τυλιγμένος σ' ένα αίνιγμα, τυλιγμένο σ' ένα μυστήριο»<sup>19</sup>.

## Βιβλιογραφία

1. Ιστορία της νόσου Alzheimer. Ο εκδότης. Το Περιοδικό της Ελληνικής Εταιρείας Νόσου Alzheimer και Συναφών Διαταραχών 1997, 1(1): 5.
2. Mauer K et al. Augusta D. and Alzheimer's disease. The Lancet 1997; 349: 1546-1549.
3. Somerville R.A. Ultrastructural links between scrapie and Alzheimer's disease. The Lancet 1985, I (March 2), 504-506.
4. Hubbard L. The Alzheimer puzzle. Putting the pieces together. Modern Maturity, August-September 1984; 44-47.
5. Eikelenboom P, Rozemuller A, Hoozemans J, et al. Neuroinflammation and Alzheimer disease: clinical and therapeutic implication. Alzheimer Dis Assoc Disord 2000; 14 Suppl 1: S54-61.
6. Martyn C, Barker D, Osmond C, et al. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. Lancet 1989; January 14, 59-61.
7. Walton L. Alzheimer's disease and the environment. J R Soc Med 1992; 85: 69-70.
8. Tsolaki M, Rallis T, Zuntsas B, et al. Brain and serum trace elements concentrations in a clinical experimental animal model of Alzheimer's disease. Scientific Annals of the Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki 1996, 23 (2): 77-80.
9. Shore D, Henkin RL, Nelson NR, et al. Hair and serum copper, zinc, calcium and magnesium concentrations in Alzheimer-type dementia. J Am Geriatr Soc 1984; 32(12): 892-895.
10. Τσολάκη Μ, Γερασίμου Γ, Χατζηζήση Ο και συν. Συσχέτιση της περιοχικής αιματικής εγκεφαλικής ροής (SPECT) και των επιπέδων τα πρωτεϊνών στο ENY ασθενών με νόσο Alzheimer. Ελλ Ιατρ 1997, 63(4): 311-320.
11. Khatoun S, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Brain levels of microtubule-associated protein tau are elevated in Alzheimer's disease: a ratio immuno-blot assay for nanograms of the protein. J Neurochem 1992; 59: 750-753.
12. Selkoe DJ. Amyloid protein and Alzheimer's disease. Scientific American, 1991, November, 41-47.
13. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 2002; 297: 353-356.
14. Γ.Π. Παρασκευάς. Η οξειδωτική καταπόνηση στη νόσο Alzheimer. Πρακτικά 13<sup>ου</sup> Ευρωπαϊκού Συνεδρίου νόσου Alzheimer, Θεσσαλονίκη 12-16 Ιουνίου 2003.
15. Beardsley T. Putting Alzheimer's to the tests. Several new techniques may detect the disease. Sci Am 1995; 20: 11-12.
16. Λιμπιτάκη Γ, Καπάκη Ε, Σεγδίτσα Ι, και συν. Ελεύθερα αμινοξέα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με άνοια τύπου Alzheimer. Ιατρική 1994; 66(6): 610-612.
17. Cohen MB, Fitten LJ, Lake RR, et al. SPECT brain imaging in Alzheimer's disease during treatment with oral tetrahydroaminoacridine and lecithin. Clin Nucl Med 1992; 17: 312-316.
18. Staff RT, Gemmel HG, Shanks MF, et al. Changes in the rCBF images of patients with Alzheimer's disease receiving Donepezil therapy. Nucl Med Commun 2000; 21: 37-41.
19. Hollister LE. Senile Dementia. Triangle 1986 ; 25 ½ :11-18.
20. Monsonog A, Maron R, Zota V, et al. Immune hyporesponsiveness to amyloid beta-peptide in amyloid precursor protein transgenic mice: implications for the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(18): 10273-10278.
21. Νίμερ ΦΑ, Κόζης Α. Η λειτουργική νευροανατομική της μνήμης και η συμβολή της πυρηνικής ιατρικής. Ελλ Πυρ Ιατρ 2000; 3(1): 7-11.
22. Majocho RE, Reno JM, Friedland RP, et al. Development of a monoclonal antibody specific for β/A4 amyloid in Alzheimer's disease brain for application to in vivo imaging of amyloid angiopathy. J Nucl Med 1992; 33(12): 2184-2189.
23. Coyle JT. Use it or lose it —Do effortful mental activities protect against dementia? N Engl J Med 2003; 348 (25): 2489-2490.
24. Peppert SM, Chronobiology; circadian rhythm. In: Cecil Textbook of Medicine. Goldman L and Ausiello D editors, 22<sup>nd</sup> edn. Saunders Publ Co-Philadelphia, PA, USA 2005; 1366-1367.
25. Hatfield CF, Herbert J, van Someren EJ, et al. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. Brain 2004; 127: 1061-74.
26. McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, et al. Anxiety and nighttime behavioral disturbances. Awakenings in patients with Alzheimer's disease. J Gerontol Nurs 2004; 30: 12-20.
27. Grammaticos P, Daskalopoulou E, Zilidou E, et al. Inspiration during sleep stages without and after preceding exercise, as a factor supporting circulation of blood and the resting procedure. Hell J Nucl Med 2005; 8: 113-118.

