



ΙΟΝΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΙΣΤΟΡΙΑΣ & ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ-ΔΙΕΡΜΗΝΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΞΕΝΩΝ ΓΛΩΣΣΩΝ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΕΡΜΗΝΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Απόσπασμα μεταφράσματος πτυχιακής εργασίας με τίτλο
«Modélisation des phases précoces de la maladie d'Alzheimer par
transfert de gènes» - Mickaël Audrain, ενότητα 1.1-1.3 (εκτός από
1.3.4)**

ΙΩANNA M. ΓΚΡΙΤΖΑΚΗ

A. M.: Ξ2013105

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ: Περικλής Παπαβασιλείου, Αναπληρωτής Καθηγητής

Αναστασία Παριανού, Καθηγήτρια

ΚΕΡΚΥΡΑ

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2018

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Απόσπασμα μεταφράσματος πτυχιακής εργασίας με τίτλο «Modélisation des phases précoces de la maladie d'Alzheimer par transfert de gènes» - Mickaël Audrain,
ενότητα 1.1-1.3 (εκτός από 1.3.4)

ΙΩANNA M. ΓKPITZAKH

A. M.: Ξ2013105

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ: Περικλής Παπαβασιλείου, Αναπληρωτής Καθηγητής

Αναστασία Παριανού, Καθηγήτρια

Περιεχόμενα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	5
ΜΕΤΑΦΡΑΣΜΑ	6
Εισαγωγή	6
1. Η νόσος του Alzheimer	6
1.1. Ορισμός και εννοιολογικό πλαίσιο της νόσου.....	6
1.1.1. Γνωστικές διαταραχές και διάγνωση της AD	6
1.1.2. AD· μια παθολογική γήρανση;	8
1.1.3. Κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις.....	9
1.2. Ιστορικό.....	11
1.2.1. Αρχές 20ου αιώνα: η ανακάλυψη	11
1.2.2. Τέλη 20ου αιώνα: σημαντικοί πρόοδοι	12
1.3. Νευροπαθολογία.....	13
1.3.1. Εγκεφαλική ατροφία	13
1.3.2. Αμυλοειδείς πλάκες.....	15
1.3.3. Νευροϊνιδιακά τολύπια.....	16
ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ.....	20
Introduction	20
1. La maladie d'Alzheimer	20
1.1. Définition et contexte.....	20
1.1.1. Troubles cognitifs et diagnostic de la MA.....	20
1.1.2. La MA, un vieillissement pathologique ?.....	22
1.1.3. Impacts sociaux et économiques	23
1.2. Historique.....	25
1.2.1. Début du XXème siècle : la découverte	25
1.2.2. Fin du XXème siècle: des avancées majeures	26
1.3. Neuropathologie	27
1.3.1. L'atrophie cérébrale	27
1.3.2. Les plaques amyloïdes.....	28
1.3.3. Les dégénérescences neurofibrillaires	29
ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ.....	33
Μεταφραστικά Προβλήματα	35
Λεξιλογικά Προβλήματα	35
Συντακτικά-Νοηματικά Προβλήματα	41
ΓΛΩΣΣΑΡΙ.....	45
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ	50

Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία	50
Διαδικτυακοί Πόροι	52

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα εργασία έχει ως αντικείμενο μελέτης την μετάφραση ενός αποσπάσματος μιας διδακτορικής διατριβής με τίτλο “Modélisation des phases précoces de la maladie d’Alzheimer par transfert de genes” από την γαλλική στην ελληνική, το οποίο εκπονήθηκε από τον Mickaël Audrain για το Πανεπιστήμιο της Sorbonne Paris Cité, το 2016.

Η νόσος Alzheimer είναι μια νόσος που εξελίσσεται προοδευτικά, καταστρέφοντας τη μνήμη και άλλες σημαντικές νοητικές λειτουργίες του εγκεφάλου. Είναι η πιο κοινή αιτία της άνοιας· μια ομάδα διαταραχών του εγκεφάλου που οδηγεί σε απώλεια της πνευματικής λειτουργίας και κοινωνικών δεξιοτήτων. Αποτελεί μείζον ιατρικό-κοινωνικό πρόβλημα καθώς ο αριθμός των ασθενών της αυξάνεται αλματωδώς. Τα προς μετάφραση αποσπάσματα αναφέρονται στον ορισμό και στο εννοιολογικό πλαίσιο της άνοιας, στα προειδοποιητικά και διαγνωστικά σημάδια της νόσου, στην κληρονομικότητα της καθώς και στις ευρύτερες κοινωνικές και οικονομικές της επιπτώσεις. Στη συνέχεια, ακολουθεί μία ιστορική αναδρομή της νόσου που ξεκινά με την ανακάλυψη της από τον Αλοΐσιο Αλτσχάιμερ στις αρχές του 20^{ου} αιώνα και εκτυλίσσεται έως και τα τέλη του αιώνα όπου παρουσιάζονται οι πρόοδοι που έχουν προκύψει σχετικά με την νόσο. Έπειτα, περνώντας στον τομέα της νευροπαθολογίας, γίνεται αναφορά στην εγκεφαλική ατροφία, στις αμυλοειδείς πλάκες, στα νευροϊνιδιακά τολύπια και στον τρόπο με τον οποίο σχετίζονται με την νόσο.

Η παρούσα πτυχιακή εργασία ξεκινάει με την εισαγωγή που παρατίθεται παραπάνω. Ακολουθούν τα δύο κύρια μέρη· στην αρχή παρατίθεται η καθαυτή μετάφραση του αποσπάσματος ενώ ακολουθεί το πρωτότυπο κείμενο. Το δεύτερο μέρος αποτελείται από τα μεταφραστικά σχόλια - προβλήματα που παρουσιάστηκαν κατά την μεταφραστική διαδικασία. Έπειτα, παρατίθεται ένα γλωσσάρι που περιέχει την ορολογία της παραπάνω εργασίας και τέλος, η βιβλιογραφία στην οποία αυτή στηρίχθηκε.

ΜΕΤΑΦΡΑΣΜΑ

Εισαγωγή

1. Η νόσος του Alzheimer

Η παρούσα διατριβή έγκειται στην ανάπτυξη νέων ζωικών μοντέλων των πρώιμων σταδίων της νόσου του Alzheimer (AD) με μεταφορά γονιδίων. Για την παρουσίαση της διατριβής, θα αναλυθεί πρώτα η ασθένεια από ιατρική και κοινωνική άποψη, διότι πέρα από ερευνητικό θέμα, η AD αποτελεί πραγματικό ζήτημα δημόσιας υγείας. Μετά από μία σύντομη αλλά απαραίτητη περιγραφή του ιστορικού της ασθένειας, θα περιγραφούν οι «κλασσικές» ανατομικές αλλοιώσεις της ασθένειας που εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο πολυάριθμων ερευνών. Στη συνέχεια, έμφαση δίνεται στα «κλινικά» τμήματα καθώς και στο τμήμα «αιτιολογίας», τα οποία, θα εισαγάγουν πολύ σωστά δύο βασικές έννοιες που πρέπει να υπάρχουν κατά νου για να κατανοηθεί το ενδιαφέρον της έρευνας αυτής· η πρώτη είναι ότι η νόσος που μελετάται στο εργαστήριο αντιστοιχεί εν τέλει μόνο σε ένα μικρό ποσοστό των κλινικών περιπτώσεων Alzheimer ενώ η δεύτερη είναι ότι κατά την περίοδο 2002-2012, το 99,6% των κλινικών δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν, θεωρήθηκαν ανεπιτυχείς.

1.1. Ορισμός και εννοιολογικό πλαίσιο της νόσου

1.1.1. Γνωστικές διαταραχές και διάγνωση της AD

Η άνοια είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από το σύνολο των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων του ασθενούς, το οποίο στην πορεία θα μεταβάλλει τις γνωστικές λειτουργίες του. Υπάρχουν πολλές μορφές άνοιας, όπως η μετωποκροταφική άνοια ή η άνοια με σωμάτια του Lewy, αλλά, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), το **60 με 70% των περιπτώσεων** θα αντιστοιχούσε στην νόσο Alzheimer. Το σύνολο των παρακάτω σημείων θα μπορούσε να αναγνωριστεί σε άτομα που πάσχουν από άλλου είδους άνοια ή από άλλες διαταραχές που επηρεάζουν τις διάφορες εγκεφαλικές περιοχές, **συναντώνται ωστόσο συχνότερα σε ασθενείς που πάσχουν από AD:**

-Απώλειες μνήμης

Βασικό σύμπτωμα της AD, η απώλεια μνήμης εξακολουθεί να παραμένει μια καλά μελετημένη και μη θεραπεύσιμη γνωστική διαταραχή. Θεωρείται ότι υπάρχουν δύο

κύριοι τύποι μνήμης: η βραχυπρόθεσμη μνήμη (**STM**) και η μακροπρόθεσμη μνήμη (**LTM**). Η STM αντιστοιχεί σε προσωρινή διατήρηση της μνήμης –δηλαδή μνήμη με περιορισμένη χωρητικότητα αποθήκευσης αλλά με εξαιρετικά γρήγορη ταχύτητα αποθήκευσης και ανάγνωσης. Αυτή η μνήμη μπορεί, σε γενικές γραμμές, να συγκριθεί εύλογα με τη μνήμη τυχαίας προσπέλασης (RAM) των υπολογιστών. Η STM αποτελείται από δύο τύπους μνημών: την αισθητηριακή μνήμη και την εργαζόμενη μνήμη. Η αισθητηριακή μνήμη χρησιμοποιείται για παράδειγμα στην οδήγηση στο δρόμο με την βοήθεια της οπτικής μνήμης (με διάρκεια περίπου 500 χιλιοστά του δευτερολέπτου) και της ακουστικής μνήμης (με διάρκεια περίπου 10 δευτερόλεπτα) που ενεργοποιούνται πάντοτε. Όσον αφορά την εργαζόμενη μνήμη, είναι απαραίτητη για την εκτέλεση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής ενώ μπορεί να επιτρέψει, για παράδειγμα, την εκτέλεση γρήγορων υπολογισμών ή την απομνημόνευση ενός αριθμού τηλεφώνου. Η εμπειρία του Mickaël Audrain ως φροντιστή σε διάφορες υπηρεσίες της γηριατρικής επιβεβαιώνει ότι υπάρχει μια πολύ σημαντική αλλαγή αυτής της μνήμης σε ασθενείς με AD. Για έναν ασθενή, ένα επιτραπέζιο παιχνίδι ή λίγα δευτερόλεπτα αποπροσανατολισμού στο μπάνιο, αρκούν για να μην αναγνωρίζει τα οικεία του πρόσωπα. Με αυτό τον τρόπο επιβεβαιώνεται η εργαζόμενη μνήμη και συνεπώς μια αρκετά αλλοιωμένη STM. Η LTM προσβάλλεται εξίσου στην ασθένεια της AD. Αποτελείται από μία δηλωτική (ρητή) μνήμη, η οποία με την σειρά της αποτελείται από την **επεισοδιακή μνήμη** που επιτρέπει την ανάκληση γεγονότων της προσωπικής ζωής όπως είναι μία γέννηση ή μία επιτυχής εξέταση και την **σημασιολογική μνήμη** -περισσότερο πρακτική- που βοηθάει στην διατήρηση των αποκτηθεισών γνώσεων, όπως είναι τα ονόματα χωρών. Η δεύτερη μνήμη που συνιστά την STM είναι η μη δηλωτική (σιωπηρή) μνήμη. Σύμφωνα με δημοσιεύσεις, η ίδια η μνήμη γίνεται περισσότερο περιπλοκή με πολλές υποκατηγορίες: μία από τις οποίες είναι η διαδικαστική μνήμη που επιτρέπει την απόκτηση δεξιοτήτων και τεχνογνωσίας. Στα πρώτα στάδια της νόσου, τα άτομα δυσκολεύονται να αφομοιώσουν νέες πληροφορίες, αλλοιώνεται δηλαδή η STM. Σε προηγμένο στάδιο, η μνήμη που συνδέεται με παλαιότερα γεγονότα χάνεται ως ένδειξη ελαττωματικής LTM. Η μελέτη του ασθενούς Henry Gustav Molaison (ή του ασθενούς HM), που δεν περιγράφεται λεπτομερώς στην παρούσα διατριβή, επέτρεψε στο να γίνει λόγος για την συμμετοχή πολλών εγκεφαλικών περιοχών στους διάφορους τύπους μνήμης όπως αναφέρθηκαν παραπάνω. Για παράδειγμα, η

εργαζόμενη μνήμη χρησιμοποιεί τον προμετωπιαίο φλοιό ενώ ο ιππόκαμπος επιτρέπει τη μετατροπή των βραχυπρόθεσμων μνημών σε μακροπρόθεσμες μνήμες.

Αυτή η σύντομη ανάλυση υποκατηγοριών μνήμης παρουσιάζει την πολυπλοκότητα της απώλειας μνήμης ενώ κάνει μία πρώτη νύξη για την **πολυπλοκότητα της AD**.

Εκτός από τις απώλειες μνήμης, άλλα προειδοποιητικά σημάδια και διαγνωστικά χαρακτηριστικά που ορίζονται από την Ένωση Αλτσχάιμερ είναι τα ακόλουθα:

- Δυσκολία επίλυσης προβλημάτων
- Δυσκολία ως προς την ολοκλήρωση γνώριμων ασχολιών και κινήσεων (απραξία)
- Αποπροσανατολισμός ως προς το χρόνο και τον χώρο
- Δυσκολίες στην κατανόηση εικόνων και χωρικών σχέσεων
- Προβλήματα σε προφορική και γραπτή έκφραση
- Αδυναμία ανάκλησης μιας διαδρομής
- Μειωμένη κρίση
- Εγκατάλειψη εργασίας ή κοινωνικών δραστηριοτήτων
- Αλλαγή διάθεσης και προσωπικότητας

Όλες αυτές οι γνωστικές αλλοιώσεις -αν και περιορισμένες- οδηγούν σε **προοδευτική απώλεια αυτονομίας**, η οποία απαντάται σε όλους τους ασθενείς με Alzheimer.

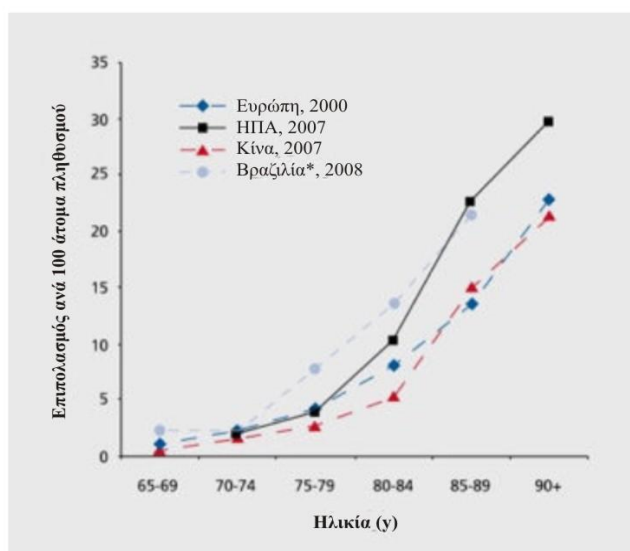
1.1.2. AD· μια παθολογική γήρανση;

Εκτός από τις πρώιμες εμφανίσεις της νόσου με οικογενειακό ιστορικό που εξηγούνται αργότερα, η AD είναι **ασθένεια της γήρανσης**. Με άλλα λόγια, η γήρανση είναι ο πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου για την AD. Ωστόσο, μερικές ερωτήσεις απασχολούν αρκετούς ανθρώπους που εργάζονται στον τομέα ή και έξω από αυτόν· υπάρχει πράγματι η AD; Ή μήπως είναι απλά η "φυσιολογική" έκφραση της γήρανσης; Τα διαθέσιμα φάρμακα είναι πράγματι αποτελεσματικά; Αυτά τα ερωτήματα παραμένουν εύλογα καθώς γνωρίζουμε ότι το μέσο προσδόκιμο ζωής αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, με τον ίδιο τρόπο που αυξάνεται και ο επιπολασμός των καταγεγραμμένων περιπτώσεων Alzheimer. Η παρατήρηση αυτή εκτίθεται στο ευρύ κοινό στο βιβλίο με τίτλο "Ο μύθος της νόσου του Alzheimer" του

Peter Whitehouse. Ο συγγραφέας μιλάει για την AD ως μία έννοια ξεπερασμένη, μια οντότητα που δεν υπάρχει ομοιογενώς. Αμφισβητεί την κατηγοριοποίηση των ασθενών (π.χ. ασθενείς σε προ-ανοϊκή φάση της ασθένειας, ασθενείς με Ήπια Γνωστική Διαταραχή κ.λπ.) και εκθειάζει μια όχι πραγματικά βιολογική προσέγγιση της AD. Αν και ο Audrain αντιτίθεται στον Whitehouse, θεωρεί ότι πρόκειται για ένα θεληματικά «μαχητικό» έργο που προσπαθεί να προτείνει στον αναγνώστη μια μη παραδοσιακή προσέγγιση της AD· εκθέτει πολλά κοινωνικά, πολιτικά και οικονομικά ζητήματα που αποτελούν σήμερα αναπόσπαστο μέρος του προβλήματος. Ο καθένας από εμάς γερνάει διαφορετικά· πολυάριθμες εγκεφαλικές αλλοιώσεις συναντώνται πράγματι σε άτομα που πάσχουν από AD όπως και σε ηλικιωμένους χωρίς εμφανή γνωστική διαταραχή. Η διαφορά μεταξύ παθολογικής γήρανσης και φυσιολογικής γήρανσης δεν είναι τόσο απλή. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο στα διάφορα μέρη της διατριβής, περιγράφονται τα κλασικά χαρακτηριστικά της AD (στα αγγλικά αναγνωρίζονται ως “Hallmarks”) και διατυπώνονται επιχειρήματα που αντικατοπτρίζουν αυτή την πολυπλοκότητα.

1.1.3. Κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις

Το 2007, 860.000 ασθενείς στη Γαλλία είχαν προσβληθεί από AD. Σήμερα, ο αριθμός αυτός υπολογίζεται στις 900.000 (Inserm¹). Ο επιπολασμός θα ήταν περίπου 3% μετά την ηλικία των 65 ετών και 15% μετά την ηλικία των 85 ετών (**Εικόνα 1**).



Εικόνα 1: Επιπολασμός της AD με βάση την ηλικία του πληθυσμού (Qiu et al., 2009).

¹ Γαλλικό Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Ιατρικής Έρευνας

Το 2020, ο αριθμός των ασθενών εκτιμάται στα 1,3 εκατομμύρια. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) έχει υπολογίσει, το 2012, τον αριθμό των περιπτώσεων άνοιας στα 35,6 εκατομμύρια σε ολόκληρο τον κόσμο. Προβλέπει αύξηση, για το 2030 και το 2050 αντίστοιχα, στα 65,7 και στη συνέχεια στα 115,4 εκατομμύρια, δηλαδή **διπλασιασμό για αυτά τα 20 χρόνια**. Εάν θεωρήσουμε ότι το 70% των περιπτώσεων άνοιας οφείλονται στην νόσο AD, μπορούμε να φανταστούμε ότι, το 2050, **1 στους 85 ανθρώπους θα έχει διαγνωστεί με τη νόσο**. Ωστόσο, θα πρέπει να παραμένουμε επιφυλακτικοί απέναντι στις εκτιμήσεις. Ένα πρόσφατο άρθρο, συγκεντρώνοντας πέντε διαφορετικές μελέτες, έδειξε ότι ο επιπολασμός στην Ευρώπη έχει μείνει στάσιμος τα τελευταία είκοσι χρόνια. Μια μελέτη της Ένωσης France Alzheimer είχε υπολογίσει το εκτιμώμενο κόστος για μία γαλλική οικογένεια σε περισσότερα από 1000€ τον μήνα. Μια επιστημονική έκθεση έχει υπολογίσει ότι το παγκόσμιο κόστος των δαπανών, που σχετίζονται με την άνοια σε παγκόσμιο επίπεδο (συμπεριλαμβανομένης της περίθαλψης, της έρευνας κλπ.), εκτιμάται σε περισσότερα από 600 δισεκατομμύρια δολάρια· αυτό αποτελεί περίπου το 1% του παγκόσμιου ΑΕΠ² (Παγκόσμια Έκθεση του 2010 για το Alzheimer.). Είναι ενδιαφέρον ότι ένας δημοσιογράφος του Euronews εξήγησε κάποτε ότι αν αυτό το εκτιμώμενο κόστος αντιπροσώπευε μια χώρα, θα επρόκειτο για τη 18η μεγαλύτερη οικονομία στον κόσμο. Αν ήταν εταιρεία, θα ήταν η δεύτερη πλουσιότερη (η Apple Inc. παραμένει στην πρώτη θέση με 700 δισεκατομμύρια δολάρια από την κεφαλαιοποίηση της αγοράς...) Αυτά τα ανυπολόγιστα κόστη διαχωρίζονται με ανομοιογενή τρόπο μεταξύ των χωρών· το 89% των 600 δισεκατομμυρίων θα χρηματοδοτούνταν από τις πλουσιότερες χώρες με επικεφαλής την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, και αυτό για το 46% των περιπτώσεων επιπολασμού. Αντίθετα, οι χώρες χαμηλού εισοδήματος θα χρηματοδοτούσαν μόνο το 1% του συνολικού κόστους για το 14% των περιπτώσεων επιπολασμού που παρουσιάζουν. Το σύνολο αυτών των αριθμών και εκτιμήσεων αντικατοπτρίζουν **τα ανθρώπινα, οικονομικά και πολιτικά ζητήματα** που αντιπροσωπεύει η νόσος AD στις κοινωνίες του σήμερα και του αύριο.

² Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν

Επομένως, η AD είναι εξαιρετικά περίπλοκη, τόσο από ιατρική άποψη, με συμπτώματα που είναι δύσκολο να εντοπιστούν και να αντιμετωπιστούν όσο και από κοινωνική· δεδομένου ότι αποτελεί σήμερα πρωτίστως ανθρώπινο και οικονομικό ζήτημα, και έπειτα πολιτικό. Το τελευταίο παράδειγμα χρονολογείται από τα τέλη του 2015, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, με την ανακοίνωση μιας αύξησης του ύψους των 350 εκατομμυρίων δολαρίων για τον προϋπολογισμό του 2016 πάνω στην έρευνα για την αντιμετώπιση της AD, που εγκρίθηκε και υπογράφηκε από τον Μπαράκ Ομπάμα.

1.2. Ιστορικό,

1.2.1. Αρχές 20ου αιώνα: η ανακάλυψη

Η πρώτη περιγραφή της νόσου χρονολογείται από τις 25 Νοεμβρίου 1901 στο Νοσοκομείο της Φρανκφούρτης, όπου η 51χρονη Auguste Deter εξετάστηκε από τον Δρ **Αλοΐσιο Αλτσχάιμερ**. Ο τελευταίος γεννήθηκε στις 14 Ιουνίου 1864 στο Μάρκτμπράιτ της Γερμανίας. Σπούδασε Ιατρική στο Πανεπιστήμιο του Βερολίνου και άρχισε την καριέρα του στο Νοσοκομείο της Φρανκφούρτης τον Δεκέμβριο του 1888. Εκτός από τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις, ασχολήθηκε με τις ψυχώσεις και την επιληψία. Το ενδιαφέρον του για τη νευροπαθολογία ενισχύθηκε κατά την άφιξη του Franz Nissl στη Φρανκφούρτη, ο οποίος έφερε νέες τεχνικές ιστολογικής ανάλυσης για τη μελέτη των νευρολογικών παθήσεων.

Όταν η Auguste Deter έφτασε στο Νοσοκομείο της Φρανκφούρτης, υπέφερε από μνημονικές και γλωσσικές διαταραχές, αποπροσανατολισμό και ψευδαισθήσεις. Δεδομένης της νεαρής της ηλικίας και των συμπτωμάτων της, διαγνώστηκε με προγεροντική άνοια. Το 1903, ο Αλοΐσιος Αλτσχάιμερ εγκατέλειψε τη Φρανκφούρτη για τη Χαϊδελβέργη, ενώ στη συνέχεια επισκέφτηκε την Ψυχιατρική Κλινική του Μονάχου και τον διευθυντή της, Emil Kraepelin. Συνέχισε να παρακολουθεί το περιστατικό της "Auguste D" έως τον θάνατο της ασθενούς, την 8η Απριλίου του 1906. Ο Αλοΐσιος Αλτσχάιμερ έλαβε στη συνέχεια τη συγκατάθεση της οικογένειας για την πραγματοποίηση της αυτοψίας. Αφού διαπιστώθηκε εγκεφαλική ατροφία, παρατηρήθηκαν-μέσω της τεχνικής εμποτισμού με άργυρο που αναπτύχθηκε κάποια χρόνια πριν από τον Max Bielschowsky-δύο ασυνήθιστες εναποθέσεις στο εσωτερικό και εξωτερικό των νευρώνων· οι αμυλοειδείς πλάκες και τα νευροϊνιδιακά τούλπια.

Οι εναποθέσεις αυτές δεν ήταν πράγματι άγνωστες για την εποχή αλλά ήταν η πρώτη φορά που ο Αλοΐσιος Αλτσχάιμερ τις παρατηρούσε σε κάποιο τόσο νεαρό ηλικιακά. Στις 4 Νοεμβρίου 1906, παρουσίασε το έργο του στη διάσκεψη των Γερμανών ψυχιάτρων στο Τύμπιγκεν της Γερμανίας και στη συνέχεια, το 1907, το δημοσίευσε σε ένα άρθρο. Το 1995, μεταφράστηκε στα αγγλικά και από εκεί και πέρα μελετήθηκε επανειλημμένως. Σύμφωνα με τις προτάσεις του Αλοΐσιου Αλτσχάιμερ, ο Perusini, ένας Ιταλός ιατρός, μελέτησε τέσσερα άλλα κλινικά και ιστοπαθολογικά παρόμοια περιστατικά και δημοσίευσε ένα άρθρο, στο οποίο επανεξετάστηκε το περιστατικό της Auguste D. Το 1910, ο Emil Kraepelin δημοσίευσε την όγδοη έκδοση του βιβλίου του «Ψυχιατρική», στην οποία συζήτησε το περιστατικό της Auguste Deter ενώ ανέφερε για πρώτη φορά τη «νόσο του Alzheimer». Το 1911, ο Αλοΐσιος Αλτσχάιμερ δημοσίευσε ένα πολύ λεπτομερές άρθρο με θέμα έναν άλλο ασθενή με άνοια, που πέθανε το 1910 στην ηλικία των 57 ετών, τον Johann F. Αυτό το δεύτερο περιστατικό χαρακτηρίστηκε μόνο από την συσσώρευση πλακών β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης επειδή ο ασθενής αυτός δεν εμφάνισε νευροϊνδιακά τούλυπια, καθιστώντας την νόσο από εδώ και πέρα πολύπλοκη για την εποχή. Το 2002, οι Klünemann και συνεργάτες ανέλυσαν τα αρχεία της πόλης του Μονάχου και της εκκλησίας του Πάσσαου στη Γερμανία. Βρήκαν πληροφορίες σχετικά με τη γενεαλογία του Johann F που χρονολογούνται από το 1670 και, ξεκινώντας από το 1830, σημείωσαν τις αιτίες θανάτου που παρουσίαζαν λίγο ή πολύ κάποιες ομοιότητες, καταλήγοντας σε **κληρονομική προδιάθεση**. Η Auguste D και ο Johann F είναι οι μόνοι δύο από τους συνολικά πέντε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε κλινική εξέταση από το Αλοΐσιο Αλτσχάιμερ. Οι άλλοι τρεις έχουν υποβληθεί σε μετά θάνατον εξέταση.

1.2.2. Τέλη 20ου αιώνα: σημαντικοί πρόοδοι

Μετά την «ανακάλυψη» του 1906 και για τα επόμενα πέντε χρόνια, υπήρξε μεγάλο ενδιαφέρον για την AD, κυρίως σχετικά με την περιγραφή και την δημοσίευση πολλών άλλων παρόμοιων περιστατικών. Παράλληλα, συντελέστηκαν πολλές επιστημονικοί και μεθοδολογικοί πρόοδοι. Τέλη του 20ού αιώνα, έγιναν μερικές μεγάλες ανακαλύψεις που διαμόρφωσαν την τρέχουσα αντίληψή μας για την ασθένεια.

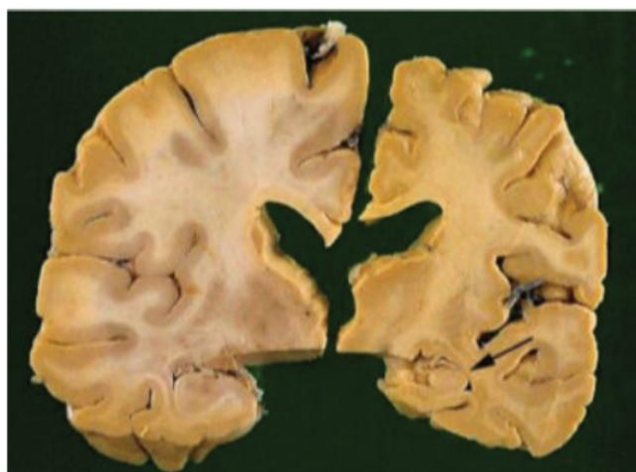
Το 1927, ένας Βέλγος ψυχίατρος, εν ονόματι Paul Divry, διαπιστώνει ότι το **ερυθρό του Κονγκό** (congo red), μια χρωστική ουσία που αρχικά αναπτύχθηκε, το 1883, για

την κλωστοϋφαντουργία, χρωματίζει τις αμυλοειδείς πλάκες που ανακαλύφθηκαν 20 χρόνια πριν. Το 1963, ο Kidd παρατηρεί στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο νευρικές δομές τύπου **ζευγαρωμένων ελικοειδών ινιδίων (PHF)** που σχηματίζουν τα τολύπια. Το 1984, οι Glenner και οι συνεργάτες του δείχνουν ότι το κύριο συστατικό των αποθέσεων αμυλοειδούς είναι ένα μικρό πεπτίδιο. Δεδομένου ότι το τελευταίο δεν είχε ταυτοποιηθεί μέχρι εκείνη την στιγμή, ονομάστηκε πεπτίδιο Αβ. Το γράμμα «Α» αντιστοιχεί στον όρο «αμυλοειδές Βήτα» και αναφέρεται σε βήτα-πτυχωμένα φύλλα που παρατηρούνται στις πλάκες. Το 1985, ο Jean-Pierre Brion και οι συνεργάτες του δείχνουν ότι τα ειδικά αντισώματα της **πρωτεΐνης Tau** επιτρέπουν την προβολή των PHFs. Το 1986, άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν την Tau ως το κύριο συστατικό των τολυπίων. Το 1987, διάφορες ομάδες όπως εκείνη του Robakis ανακαλύπτουν **το γονίδιο της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP)** που κωδικοποιεί την πρόδρομη πρωτεΐνη του πεπτιδίου Αβ. Το 1991, αρκετές ομάδες δείχνουν ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο APP συνδέθηκαν με τις **πρώιμες μορφές**, δηλαδή τις **οικογενειακές** της AD. Μάλιστα, το 1992, προκύπτει **η υπόθεση του αμυλοειδούς καταρράκτη**, προτείνοντας μια σειρά σηματοδότησης προκειμένου να εξηγηθούν και να ιεραρχηθούν οι διάφορες διεργασίες που εμπλέκονται στην AD. Πέντε χρόνια αργότερα, βρέθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο της **πρεσενιλίνης 1 (PS1)** που είναι επίσης υπεύθυνες για τις πρώιμες μορφές της AD. Το 1999, ανακαλύφθηκε η **β-σεκρετάση/BACE 1**, επιτρέποντας την πρώτη διάσπαση της APP στο αμυλοειδογενές μονοπάτι που θα εξηγηθεί αργότερα σε αυτή την διατριβή (βλέπε § 2.2.).

1.3. Νευροπαθολογία

1.3.1. Εγκεφαλική ατροφία

Η εγκεφαλική ατροφία εξακολουθεί να θεωρείται σημαντική μακροσκοπική αλλοίωση της AD (**Εικόνα 2**). Οδηγεί σε διαστολή των εγκεφαλικών κοιλιών, σε διεύρυνση των εγκεφαλικών αυλάκων, καθώς και σε στένωση των εγκεφαλικών περιελίξεων. Μπορεί να αξιολογηθεί είτε με τη μέτρηση του εγκεφαλικού βάρους και όγκου σε μετά θάνατον εξέταση είτε με τεχνικές εγκεφαλικής απεικόνισης (βλ. § 1.5.2). Σε έναν εγκέφαλο μεσαίου βάρους περίπου 1,3kg, η απώλεια θα κυμαίνεται μεταξύ 200 και 500g.

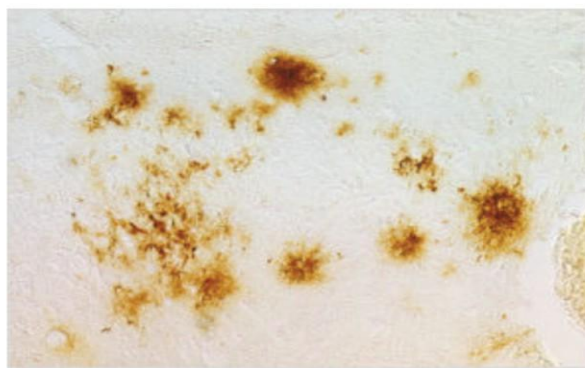


Εικόνα 2: Εγκεφαλική ατροφία ασθενούς με AD στα δεξιά και σύγκριση με υγιή ασθενή στα αριστερά. Ο ιππόκαμπος που υποδεικνύεται από το μαύρο βέλος είναι εξίσου ατροφικός στον ασθενή με Alzheimer. (Ellison et al. 1998)

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της AD δεν είναι ποτέ συγκεκριμένα. Στα περιστατικά εγκεφαλικής ατροφίας, στην πραγματικότητα η AD δεν επηρεάζει μόνο τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες, μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε περιστατικά ισχαιμίας, επηρεάζοντας μια συγκεκριμένη εγκεφαλική περιοχή. Παρομοίως, οι υγιείς άνθρωποι χάνουν εξίσου με τον καιρό εγκεφαλική φαιά ουσία. Όσον αφορά την AD, αρκετές μελέτες απεικονίζουν την πολυπλοκότητα της χρήσης αυτής της παραμέτρου ως δείκτη νευροεκφυλισμού. Ο Fjell και συνεργάτες έδειξαν, κυρίως, ότι μια προοδευτική μείωση του όγκου ορισμένων εγκεφαλικών περιοχών θα μπορούσε να ανιχνευθεί με μαγνητική τομογραφία (MRI) μέσα σε ένα μόλις έτος ενώ στους ηλικιωμένους ανθρώπους θεωρείται λιγότερο πιθανό να προκαλέσει την νόσο. Ο Erten-Lyons και συνεργάτες έδειξαν ότι η επέκταση των εγκεφαλικών κοιλιών συσχετίζεται καλύτερα με την παθολογία παρά με τον ίδιο τον όγκο του ιππόκαμπου. Αυτό το παράδειγμα παρουσιάζει ενδιαφέρον, καθώς πριν από δύο χρόνια, τον Οκτώβριο του 2011, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency) πρότεινε να χρησιμοποιηθεί η ατροφία του ιππόκαμπου ως αποδεκτός δείκτης για την έναρξη κλινικών δοκιμών.

1.3.2. Αμυλοειδείς πλάκες

Οι αμυλοειδείς πλάκες προέρχονται από τη διάσπαση του APP και τη συσσωμάτωση των πεπτιδίων Αβ42 και Αβ40 (όπου 42 και 40 είναι αμινοξέα), η ανάπτυξη των οποίων θα αναλυθεί αργότερα στην παρουσίαση της υπόθεσης του αμυλοειδούς καταρράκτη (βλέπε §2.1.). Οι αμυλοειδείς πλάκες είναι **εξωκυττάρια** και έχουν ινιδική μορφή στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Μπορούν να παρατηρηθούν μέσω χρώσης με ερυθρό του Κονγκό και θειοφλαβίνη S που αναγνωρίζουν τις δομές των β-πτυχωμένων φύλλων. Αυτή η διάπλαση βρίσκεται κυρίως στους πυκνούς πυρήνες ορισμένων πλακών. Άλλες πλάκες είναι περισσότερο διάχυτες και συνεπώς δεν ανιχνεύονται με τις χρώσεις αυτές. Η προβολή τους γίνεται μέσω ανοσοεπισημάνσεων με αντισώματα ανίχνευσης της Αβ (όπως 4G8, 6E10, BAM10, κλπ.) (**Εικόνα 3**).



Εικόνα 3: Ανοσοεπισημάνση αμυλοειδών πλακών με 4G8 (Audrain et al. en preparation)

Μελέτες έχουν επιτρέψει τον καθορισμό μιας ευδιάκριτης χωρικής αλληλουχίας στην οποία ορισμένες εγκεφαλικές περιοχές συμμετέχουν ιεραρχικά στην ανάπτυξη των αμυλοειδών πλακών. Ο νεοφλοιός με τους 4 λοβούς του (μετωπιαίος, βρεγματικός, κροταφικός, ινιακός) είναι επομένως η πρώτη περιοχή που επηρεάζεται από εναποθέσεις αμυλοειδούς (Φάση 1 του Thal³, **Εικόνα 4**). Ακολουθεί **κεντρομόλος εξάπλωση** στον ενδορινικό φλοιό και στο κέρας του Άμμωνα 1 (CA1) του ιππόκαμπου (Φάση 2). Άλλες δομές όπως η αμυγδαλή, ο θάλαμος ή το ραβδωτό σώμα εμφανίζουν πλάκες αμυλοειδούς στην πορεία της παθολογίας (Φάση 3). Η

³ Ο Dietmar Thal, καθηγητής της νευροπαθολογίας στο Πανεπιστήμιο του Ulm από το 2007, κατάρτισε ένα μοντέλο, που συνήθως αναφέρεται ως φάσεις Thal, το οποίο ταξινομεί την πρωτεΐνη βήτα αμυλοειδούς Αβ ή Abeta) σε πέντε στάδια.

παρεγκεφαλίδα, και κυρίως η μοριώδη στιβάδα της, φαίνεται να είναι μία από τις τελευταίες περιοχές που επηρεάζεται από αυτή την διαδικασία (Φάση 5).



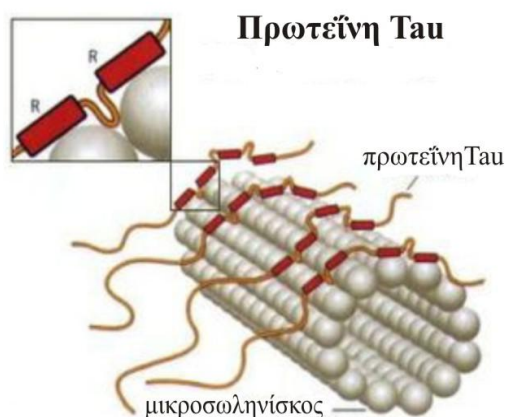
Εικόνα 4: Οι φάσεις εξάπλωσης αμυλοειδούς σε ανθρώπους (Thal et al., 2002)

Παρόλο που οι αμυλοειδείς πλάκες είναι σημαντικές για την διάγνωση της AD, οι ρόλοι και οι επιπτώσεις τους στην εξέλιξη της νόσου παραμένουν υπό συζήτηση, ορισμένοι μάλιστα υποδεικνύουν και μια προστατευτική λειτουργία. Επιπλέον, η απουσία αμυλοειδών πλακών έχει αναφερθεί σε ασθενείς με οικογενειακή μορφή της AD ενώ πολλές πλάκες μπορούν να παρατηρηθούν σε ασθενείς χωρίς άνοια. Άλλες μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι οι πλάκες αμυλοειδούς δεν συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου. Δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί ο ρόλος των αμυλοειδών πλακών, που εξακολουθούν να θεωρούνται πολύτιμα στοιχεία για την κατανόηση της νόσου.

1.3.3. Νευροϊνιδιακά τολύπια

Τα νευροϊνιδιακά τολύπια (DNF ή NFTs) βρίσκονται στο **εσωτερικό των νευρώνων** και αποτελούνται από ζευγαρωμένα ελικοειδή ινίδια (PHF). Τα τελευταία αποτελούνται από νημάτια διαμέτρου 10 nm που είναι διατεταγμένα ελικοειδώς. Το κύριο συστατικό αυτών των συμπλεγμάτων είναι **η πρωτεΐνη Tau** (Tubulin Associated Unit), η οποία είναι μια πρωτεΐνη που συνδέεται με μικροσωληνίσκους (MAP). Διαδραματίζει βασικό ρόλο στη διατήρηση αυτών των μικροσωληνίσκων, των ινιδίων που εμπλέκονται στη μεταφορά κυστιδίων εντός των νευρώνων. Αυτή η διατήρηση πραγματοποιείται κυρίως με αλληλεπιδράσεις τουμπουλίνης. Οι πρωτεΐνες Tau που βρίσκονται σε ασθενείς με Alzheimer είναι υπερφωσφορυλιωμένες δηλαδή υπερφορτωμένες σε φωσφορικές ομάδες. Κανονικά μια πρωτεΐνη Tau υπολογίζει μεταξύ 2 και 3 φωσφορικών ομάδων, έναντι των 5 έως 9 που εμφανίζουν οι ασθενείς με AD. Αυτή η υπερφωσφορυλίωση προκαλεί τον σχηματισμό συγκεντρώσεων

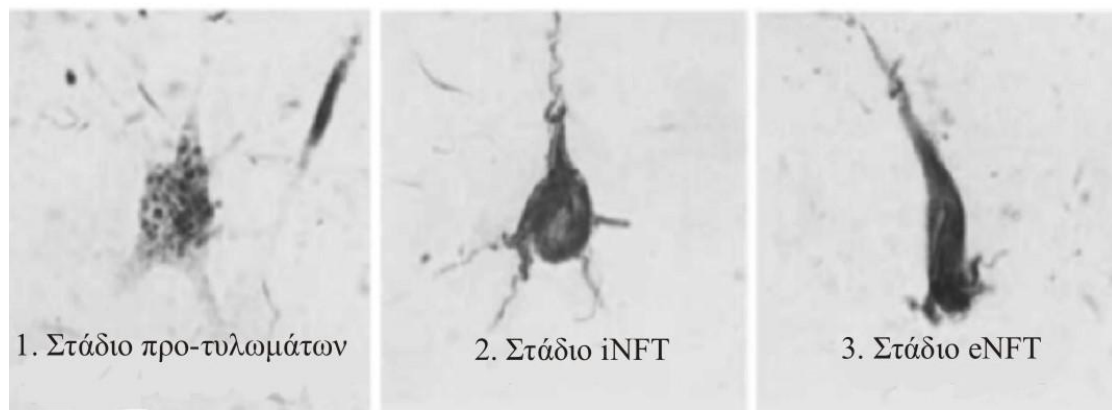
μεταξύ των μικροσωληνίσκων, γεγονός που οδηγεί στους διαχωρισμούς τους (**Εικόνα 5**).



Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση της Tau που εξασφαλίζει τη συνοχή των μικροσωληνίσκων του κυτταροσκελετού των νευρώνων (Wikipedia)

Ακολουθεί αποσύνθεση των μικροσωληνίσκων και θάνατος του νευρώνα. Αυτά τα NFTs μπορούν να προβληθούν με τον ίδιο τρόπο που προβάλλονται και οι αμυλοειδείς πλάκες μέσω του κόκκινου του Κονγκό ή της θειοφλαβίνης S που σηματοδοτούν τα PHFs με τη δομή τους ως β-πτυχωμένα φύλλα. Μπορούν επίσης να απεικονιστούν με εμποτισμό αργύρου ή ανοσοεπισημάνσεις που στοχεύουν την πρωτεΐνη Tau. Όσον αφορά τις αμυλοειδείς πλάκες, διαφορετικά αντισώματα εμφανίζουν επίσης την Tau σύμφωνα με τις θέσεις φωσφορυλίωσης. Τα αντισώματα είναι είτε φυσιολογικά (π.χ. AT8, AD2) είτε παθολογικά (π.χ. AT100, PHF-27, AP422). Μπορούν να οριστούν τρεις κύριοι τύποι NFTs (**Εικόνα 6**):

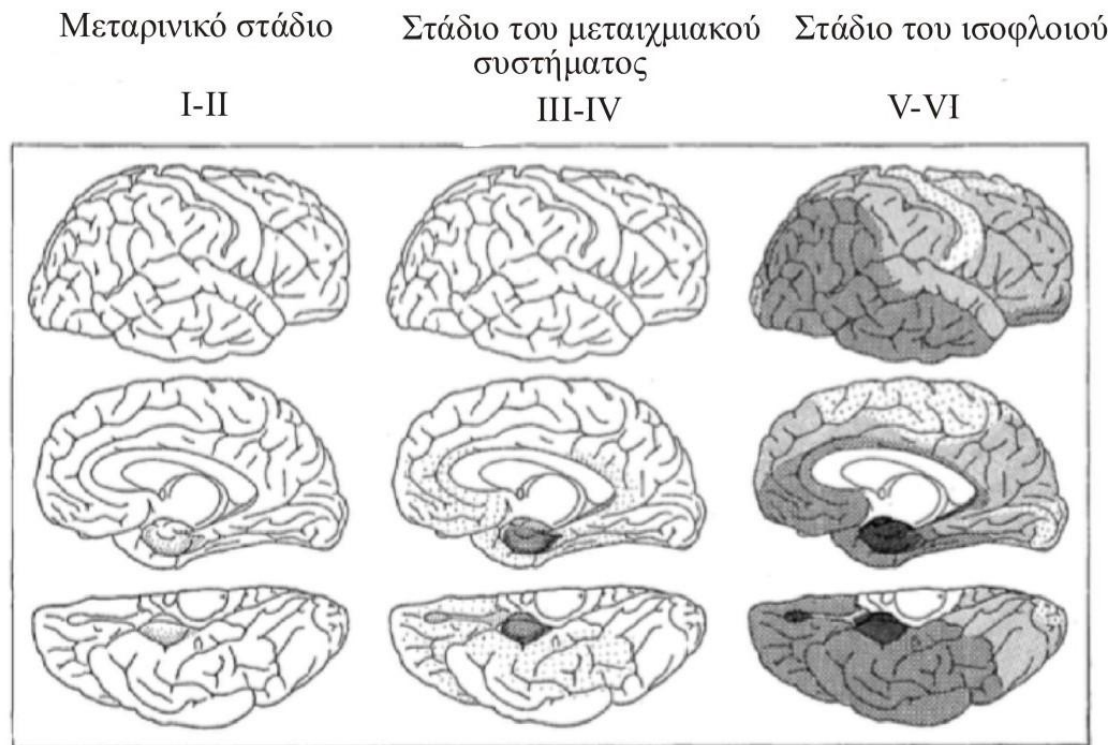
- το στάδιο προ-τυλωμάτων (ή *pre-DNF*) που αντιστοιχεί σε ένα στάδιο προ-εκφυλισμού με ένα αρκετά διάχυτο και μερικές φορές σημειακό σήμα Tau. Η μορφολογία του νευρώνα είναι ακόμη ανεπηρέαστη.
- το στάδιο iNFT (ή *intra-DNF*) χαρακτηρίζεται από συσσωματώματα πρωτεΐνης Tau στο κυτταρόπλασμα, που οδηγούν σε μετατόπιση του πυρήνα στην περιφέρεια και σε απώλεια ενός μέρους των δενδριτών.
- το στάδιο eNFT (ή *extra-DNF*) αντιστοιχεί σε έναν ατροφικό νευρώνα, χωρίς πυρήνα και χωρίς πραγματικό κυτταροπλασματικό όριο.



Εικόνα 6: Παραδείγματα των τριών σταδίων των NFTs, που εμφανίζονται με το αντίσωμα TG3 (Augustinack et al 2002).

Όπως για τις αμυλοειδείς πλάκες, προσδιορίζεται μια χωρική και χρονική εξέλιξη των NFTs. Διακρίνονται έξι στάδια που συνοψίζονται σε τρία βασικά (**Διάγραμμα 7**):

- το μεταρινικό στάδιο όπου τα NFTs εμφανίζονται στην μεταρινική περιοχή του περιρινικού φλοιού
- το στάδιο του μεταιχμιακού (ή λυμβικού) συστήματος αντιστοιχεί σε ένα στάδιο όπου ο ενδορινικός φλοιός επηρεάζεται όπως ακριβώς η περιοχή CA1 και το υπόθεμα του ιππόκαμπου. Η αμυγδαλή και ο θάλαμος θα παρουσιάσουν εξίσου NFTs.
- το στάδιο του νεοφλοιού (ή ισοφλοιού) αντιστοιχεί στο τελικό στάδιο όπου πέρα από τις προαναφερθείσες δομές επηρεάζεται και ολόκληρος ο νεοφλοιός.



Διάγραμμα 7: Χωρική και χρονική εξέλιξη των NFTs (Braak et al., 1991)

Η χωρική και χρονική κατανομή των NFTs στην πάροδο του χρόνου, όπου ο νεοφλοιός επηρεάζεται αργά (φυγοκεντρικός), είναι διαφορετική από εκείνη των αμυλοειδών πλακών όπου ο νεοφλοιός επηρεάζεται αυτή τη φορά πρόωρα (κεντρομόλος). Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι σε αντίθεση με το αμυλοειδές φορτίο, η εξέλιξη των NFTs συσχετίζεται με την πρόοδο και τη σοβαρότητα της νόσου.

ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ

Introduction

1. La maladie d'Alzheimer

Mon travail de thèse consiste à développer de nouveaux modèles animaux des phases précoces de la maladie d'Alzheimer (MA) par transfert de gènes. Pour introduire mes travaux, je commencerai par présenter la maladie d'un point de vue médical et social, pour la simple raison qu'avant d'être un sujet de recherche parmi d'autres, la MA est un véritable enjeu de santé publique. Après un historique bref mais essentiel, je décrirai les lésions anatomiques « classiques » de la maladie qui font encore l'objet de nombreuses recherches. Je m'attarderai ensuite sur les parties « étiologie » et « clinique » qui selon moi introduisent très bien deux notions clés à garder à l'esprit pour comprendre l'intérêt de mes travaux : la première est que la maladie que l'on étudie au laboratoire ne correspond finalement qu'à un faible pourcentage des cas cliniques d'Alzheimer, la deuxième est que sur la période 2002-2012, 99,6% des essais cliniques réalisés sont considérés comme des échecs.

1.1. Définition et contexte

1.1.1. Troubles cognitifs et diagnostic de la MA

La démence est un syndrome soit un ensemble de signes cliniques et de symptômes que le patient va présenter et qui va conduire à une altération de ses fonctions cognitives. Il existe de nombreuses formes de démence comme la démence fronto-temporale ou la démence à corps de Lewy mais **60 à 70% des cas** d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) correspondraient à la MA. Même si la totalité des signes ci-dessous puissent être retrouvés chez des personnes atteintes d'une autre démence ou d'autres troubles affectant divers régions cérébrales, il s'agit des **signes et symptômes les plus souvent retrouvés chez les patients atteints de la MA :**

- Pertes de mémoires

Symptôme clé de la MA, la perte de mémoire reste encore aujourd'hui un trouble cognitif très étudié et non traité. Pour une question de simplicité nous allons considérer qu'il existe deux grands types de mémoire qui sont la mémoire à court

(MCT) et la mémoire à long terme **(MLT)**. La MCT correspond à une rétention que l'on va qualifier de temporaire, i.e. une mémoire à capacité de stockage limitée mais avec une vitesse de stockage et de lecture extrêmement rapide. Cette mémoire peut être grossièrement, mais très justement, comparée à la mémoire vive (RAM) des ordinateurs. Deux types de mémoires constituent cette MCT : la mémoire sensorielle et la mémoire de travail. La mémoire sensorielle est par exemple utilisée lors de la conduite sur route avec une mémoire visuelle (durée approximative de 500 ms) et auditive (durée approximative de 10 sec) qui sont mobilisées en permanence. La mémoire de travail quant à elle est indispensable à l'accomplissement de tâches quotidiennes et permet par exemple de réaliser des calculs rapides ou de retenir un numéro de téléphone. Mon expérience d'aide-soignant dans différents services de gériatrie m'a confirmé qu'il existe une altération plus qu'importante de cette mémoire chez les patients atteints de la MA. Il suffit d'un simple jeu de société ou d'une absence de quelques secondes dans la salle de bain d'un patient pour que ce dernier ne vous reconnaisse plus et vous confirme par la même occasion une mémoire de travail et donc une MCT très altérée. La MLT est également atteinte dans la MA. Cette dernière est constituée d'une mémoire déclarative (explicite) elle-même constituée d'une **mémoire épisodique** qui permet la rétention d'événements de la vie personnelle comme une naissance ou un examen réussi, et d'une **mémoire sémantique** plus concrète qui retient les connaissances apprises tels que les noms des pays. La deuxième mémoire composant la MLT est la mémoire non déclarative (implicite). Celle-ci est elle-même complexifiée par de nombreux sous-types suivant les publications. Je ne citerai parmi elles que la mémoire procédurale qui permet l'acquisition d'habiletés et donc du savoir-faire. Dans les premiers stades de la maladie les personnes ont des difficultés à assimiler de nouvelles informations, synonyme d'une MCT altérée. Au stade évolué, la mémoire de nombreux faits anciens se perd également signe d'une MLT défaillante. L'étude du patient Henry Gustav Molaison (ou patient HM) que je ne détaillerai pas dans ce manuscrit, a permis de rendre compte de l'implication de nombreuses aires cérébrales dans les différents types de mémoire précédemment cités. La mémoire de travail ferait par exemple appel au cortex préfrontal. L'hippocampe quant à lui permettrait la conversion des souvenirs à court terme en souvenirs à long terme.

Cette brève analyse des sous-types de mémoires rend compte de la complexité que représente une perte de mémoire et donne ainsi un premier aperçu de la **complexité de la MA**.

En plus des pertes de mémoires, les autres signes d'alerte et de diagnostic définis par "l'Alzheimer's Association" sont les suivants :

- Difficulté à résoudre des problèmes
- Difficulté à exécuter des tâches familières et des mouvements (apraxie)
- Désorientation dans le temps et l'espace
- Difficultés à comprendre les images et relations spatiales
- Problèmes d'expression orale et écrite
- Perte de la capacité à reconstituer un parcours
- Jugement amoindri
- Retrait du travail ou des activités sociales
- Changement d'humeur et de la personnalité

Il ne s'agit très certainement pas d'une liste exhaustive, mais l'ensemble de ces altérations cognitives conduisent à une **perte progressive de l'autonomie**, que l'on retrouve chez l'ensemble des patients Alzheimer.

1.1.2. La MA, un vieillissement pathologique ?

Si l'on excepte les formes familiales que nous expliciterons plus loin dans ce manuscrit, la MA est **une maladie du vieillissement**. Autrement dit, le vieillissement est le premier facteur de risque de la MA. Certaines questions interpellent pourtant bon nombre de personnes travaillant de près comme de loin dans le domaine : la MA existe-t-elle vraiment ? Ou n'est-elle que l'expression « normale » du vieillissement ? Les médicaments actuellement disponibles sont-ils efficaces ? Ces questions restent pertinentes lorsque l'on sait que l'espérance de vie moyenne augmente au fil des ans et ce de la même façon que la prévalence des cas d'Alzheimer recensés. Cette réflexion a notamment été exposée au grand public dans l'ouvrage intitulé « Le mythe de la maladie d'Alzheimer » par Peter Whitehouse.

L'auteur parle de la MA comme un concept dépassé, d'une entité qui n'existe pas de façon homogène. Il remet en question la catégorisation des patients (ex : pré-MCI, MCI, etc.) et prône une vision pas vraiment biologique de la MA. Bien qu'en désaccord avec l'auteur, je trouve qu'il s'agit d'un ouvrage volontairement polémique qui tente de proposer au lecteur une vision non traditionnelle de la MA tout en exposant les nombreux enjeux sociaux, politiques et économiques qui font aujourd'hui partie intégrante du problème. Chacun vieillissant différemment, de nombreuses altérations cérébrales peuvent effectivement être retrouvées chez des personnes atteintes de la MA comme chez des personnes âgées sans aucun trouble cognitif apparent. La différence entre un vieillissement pathologique et un vieillissement physiologique n'est donc pas si simple. C'est pourquoi dans les différentes parties du manuscrit où je décrirai les caractéristiques classiques de la MA (en anglais « hallmarks »), j'essaierai d'apporter des arguments reflétant cette complexité.

1.1.3. Impacts sociaux et économiques

860 000 patients en France étaient atteints de la MA en 2007. On estime aujourd'hui ce chiffre à 900 000 (Inserm). La prévalence serait d'environ 3% après 65 ans et de 15% après 85 ans (**Figure 1**).

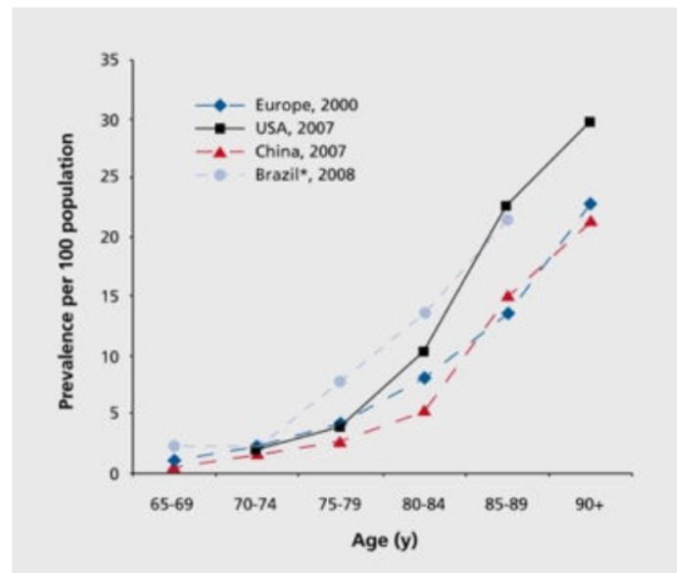


Figure 1: Prévalence de la MA en fonction de l'âge de la population (Qiu et al. 2009)

On estime ainsi à 1,3 million le nombre de patients en 2020. L'organisation mondiale de la santé a évalué à 35,6 millions le nombre de cas de démence en 2012 dans le monde. Elle estime une augmentation à 65,7 puis à 115,4 millions pour 2030 et 2050 respectivement, c'est à dire **un doublement tous les 20 ans**. Si l'on considère que 70% des cas de démences sont des MA, on peut imaginer qu'**une personne sur 85 aura une MA en 2050**. Il faut cependant rester prudent vis à vis de ces estimations. Un article récent regroupant cinq différentes études a ainsi montré que la prévalence en Europe stagnait depuis ces vingt dernières années. Une étude de France Alzheimer avait estimé à plus de 1000€/mois le coût estimé pour une famille française ([France Alzheimer](#)). Un rapport scientifique a quant à lui évalué un coût mondial des dépenses liées aux démences dans le monde (comprenant les soins, la recherche, etc.) à plus de 600 milliards de dollars, soit environ 1% du PIB mondial ([World Alzheimer Report 2010](#)). De façon intéressante, un journaliste d'Euronews expliqua un jour que si ce coût estimé représentait un pays, il s'agirait de la 18ème économie mondiale. S'il s'agissait d'une compagnie, ce serait la deuxième plus riche (Apple Inc. restant 1ère du haut de ses 700 milliards de dollars de capitalisation boursière...). Ces coûts pharaoniques sont divisés de façon disparate entre les pays· 89% de ces 600 milliards seraient assurés par les pays les plus riches avec en tête l'Europe et l'Amérique du nord, et ce pour 46% de prévalence. A l'inverse, les pays à faible revenus n'assureraient que 1% du coût global pour 14% de prévalence. L'ensemble de ces chiffres et estimations reflète bien les **enjeux humains, économiques et politiques** que représente la MA dans les sociétés actuelles et à venir.

La MA est donc extrêmement complexe, que ce soit sur le plan médical avec des symptômes difficiles à identifier et à traiter, mais également sur le plan sociétal puisqu'il s'agit avant tout aujourd'hui d'un problème humain et financier, et donc politique. Le dernier exemple en date remonte à fin 2015 avec l'annonce d'une augmentation record de 350 millions de dollars pour le budget 2016 sur la recherche contre la MA aux EtatsUnis, approuvée et signée par Barack Obama.

1.2. Historique

1.2.1. Début du XXème siècle : la découverte

La première description de la maladie remonte au 25 novembre 1901 à l'hôpital de Francfort où Auguste Deter, une femme de 51 ans, est examinée par le Dr **Aloïs Alzheimer**. Aloïs Alzheimer est né le 14 juin 1864 à Marktbreit en Allemagne. Il étudia la médecine à l'université de Berlin et commença sa carrière à l'hôpital de Francfort en décembre 1888. En plus des maladies neurodégénératives, il s'intéressait aux psychoses et à l'épilepsie. Son intérêt pour la neuropathologie s'est renforcé lors de l'arrivée de Franz Nissl à Francfort qui lui apporta de nouvelles techniques d'analyses histologiques pour l'étude des maladies neurologiques.

Lorsqu'Auguste Deter arriva à l'hôpital de Francfort, elle souffrait de troubles de la mémoire et du langage mais aussi de désorientations et d'hallucinations. Au vu de son jeune âge et de ses symptômes, on lui diagnostiqua une démence présénile. En 1903, Aloïs Alzheimer quitta Francfort pour Heidelberg, puis rejoignit la clinique psychiatrique de Munich et son directeur Emil Kraepelin. Il continua de suivre le cas « Auguste D » jusqu'au 8 avril 1906 où cette 18 dernière décéda. Aloïs Alzheimer obtint alors le consentement de la famille pour réaliser une autopsie. Après avoir constaté une **atrophie cérébrale**, il observa deux dépôts anormaux à l'intérieur et à l'extérieur des neurones via la technique d'imprégnation argentique mise au point quelques années auparavant par Max Bielschowsky : il s'agit des **plaques amyloïdes** et des **dégénérescences neurofibrillaires**. Ces dépôts n'étaient pas vraiment inconnus à l'époque mais c'était la première fois qu'Aloïs Alzheimer les observait chez quelqu'un d'aussi jeune. Il présenta ses travaux le 4 novembre 1906 à la conférence des psychiatres allemands de Tübingen en Allemagne puis publia ensuite ses travaux en 1907 dans un article qui sera traduit en anglais en 1995 et ré- étudié à de nombreuses reprises. Sur les suggestions d'Aloïs Alzheimer, Perusini un médecin italien étudia 4 autres cas semblables sur le plan clinique et histopathologique et publia un article dans lequel le cas Auguste D fut ré- étudié. En 1910, Emil Kraepelin publia la huitième édition de son livre « Psychiatrie » dans lequel il discuta du cas d'Auguste Deter, et dans lequel il mentionna pour la première fois la « maladie d'Alzheimer ». En 1911, Aloïs Alzheimer publia un article plus détaillé sur un autre patient atteint de démence qui décéda en 1910 à l'âge de 57 ans. Johann F. Ce

deuxième cas fut alors qualifié de « plaque- only type » du fait que ce patient ne présentait pas de dégénérescence neurofibrillaire, rendant d'ores et déjà compte à l'époque de la complexité de cette maladie. Klünemann et al en 2002 analysèrent les archives de la ville de Munich et de l'église de Passau en Allemagne. Ils retrouvèrent des informations sur la généalogie de Johann F remontant en 1670 et notèrent des causes de décès plus ou moins semblables à partir de 1830, concluant ainsi à une **prédisposition familiale**. Auguste D et Johann F sont les deux seuls patients sur cinq à avoir été examinés cliniquement par Aloïs Alzheimer, les trois autres ayant été étudiés uniquement de façon post-mortem.

1.2.2. Fin du XXème siècle: des avancées majeures

Après la « découverte » de 1906, un très vif intérêt s'est développé à l'égard de la MA avec notamment la description et la publication de multiples autres cas semblables dans les cinq années qui suivirent. En parallèle, de nombreuses avancées scientifiques et méthodologiques ont émergé. Sans chercher à développer une liste exhaustive, voici quelques découvertes majeures de la fin du XXème siècle qui ont façonné notre vision actuelle de la maladie.

En 1927, un psychiatre belge nommé Paul Divry constate que le **rouge Congo** (congo red), un colorant développé au départ pour l'industrie textile en 1883, colore les plaques amyloïdes 19 découvertes 20 ans plus tôt. En 1963, Kidd observe au microscope électronique des structures neuronales de type **Paired Helical Filaments** (PHF) qui forment les tangles. En 1984, Glenner et ses collaborateurs montrent que le composant principal des dépôts amyloïdes est un petit peptide. Puisque ce dernier n'avait pas encore été identifié jusque là, on le nomma peptide A bêta (A β), A correspondant au terme Amyloïd et bêta faisant référence aux feuillets bêta plissés observés dans les plaques. En 1985, Jean-Pierre Brion et ses collaborateurs montrent que des anticorps spécifiques de la **protéine Tau** permettent de mettre en évidence les PHFs. D'autres études l'année suivante confirment Tau comme composant majeur des tangles. En 1987, différentes équipes comme celle de Robakis découvrent **le gène de l'APP** codant pour la protéine précurseur du peptide A β 16. En 1991, plusieurs équipes montrent alors que des mutations sur le gène de l'APP sont associées aux **formes précoces**, i.e. **familiales**, de la MA. C'est alors en 1992 qu'émerge **l'hypothèse de la cascade amyloïde** proposant une cascade de signalisation pour expliquer et hiérarchiser les différents processus impliqués dans la MA. Cinq ans

après, des mutations sur le gène de la **Préséniline 1** (PS1) également responsables de formes précoces de la MA sont découvertes. En 1999 est découverte la **β -sécrétase** (BACE1 qui permet le 1er clivage de l'APP dans la voie amyloïdogénique que nous expliquerons plus loin dans ce manuscrit (voir §2.2.).

1.3. Neuropathologie

1.3.1. L'atrophie cérébrale

L'atrophie cérébrale est encore aujourd'hui considérée comme une altération macroscopique majeure dans la MA (**Figure 2**). Elle induit une dilatation des ventricules cérébraux, un élargissement des sillons corticaux, ainsi qu'un rétrécissement des circonvolutions. Elle peut être évaluée par la mesure du poids et du volume cérébral à l'examen post-mortem mais également par des techniques d'imagerie (voir §1.5.2.). Sur un cerveau de poids moyen d'environ 1,3 kg, la perte varierait entre 200 et 500g.

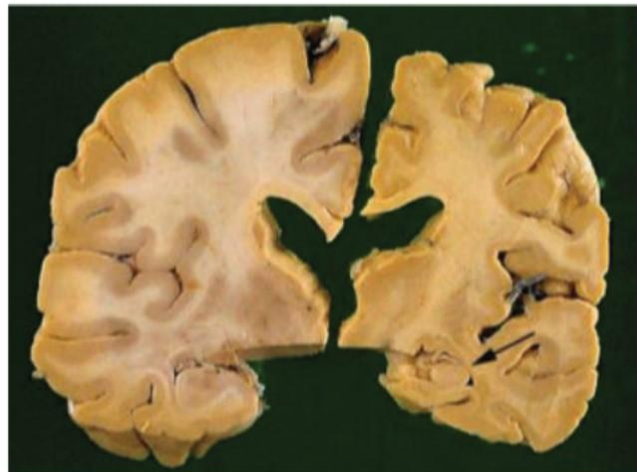


Figure 2: Atrophie cérébrale d'un patient atteint de la MA à droite et comparaison à un patient sain à gauche. L'hippocampe indiqué par la flèche noire est également atrophié chez le patient Alzheimer (Ellison et al. 1998)

Comme nous l'avons énoncé précédemment, les symptômes caractéristiques de la MA ne le sont jamais de façon spécifique. Dans le cas de l'atrophie cérébrale, elle ne touche effectivement pas que les maladies neurodégénératives, elle peut également être présente en cas d'ischémie touchant un territoire cérébral donné. De même, des personnes saines perdent également de la matière cérébrale avec le temps. Concernant

la MA, plusieurs études illustrent ainsi la complexité d'utiliser ce paramètre comme un marqueur de neurodégénérescence. Fjell et al. ont notamment montré qu'une diminution évolutive du volume de certaines régions cérébrales pouvaient être détectées par IRM sur une seule année, et ce chez des personnes âgées jugées peu susceptibles de déclencher une MA. Erten-Lyons et al. ont quant à eux montré que l'expansion des ventricules corrélait bien mieux avec la pathologie que le volume hippocampique lui-même. Cet exemple est intéressant puisque deux ans auparavant, en octobre 2011, l'agence européenne de médecine ([European Medicines Agency](#)) proposait d'utiliser l'atrophie hippocampique comme marqueur acceptable d'entrée en essais cliniques.

1.3.2. Les plaques amyloïdes

Les plaques amyloïdes sont **issues du clivage de l'APP** et de **l'agrégation des peptides A β 42 et A β 40** (pour 42 et 40 acides aminées) dont on détaillera le développement un peu plus loin dans la présentation de la cascade amyloïde (voir §2.1.). Elles sont **extracellulaires** et ont un aspect fibrillaire en microscopie électronique. Elles peuvent être marquées par des colorations de type rouge Congo et thioflavine S qui reconnaissent les structures de type feuillets β plissés. Cette conformation est majoritairement retrouvée dans les noyaux denses de certaines plaques. D'autres plaques sont plus diffuses et donc non détectable par ces 21 colorations. Des immunomarquages avec des anticorps détectant l'A β (ex: 4G8, 6E10, BAM10, etc.) peuvent cependant les mettre en évidence (**Figure 3**).

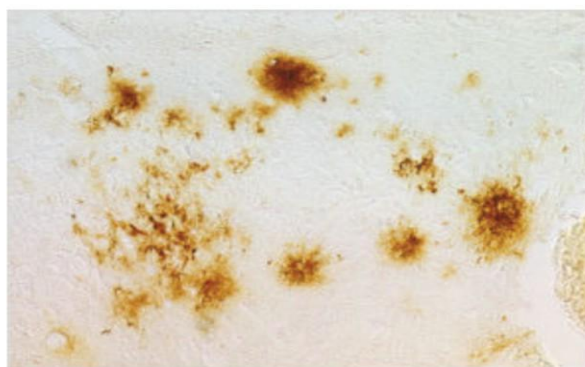


Figure 3: Immunomarquage 4G8 de plaques amyloïdes (Audrain et al. en préparation)

Des études ont permis de définir une séquence spatiale distincte dans laquelle certaines régions cérébrales sont hiérarchiquement impliquées dans le développement

des plaques amyloïdes. Le néocortex avec ses 4 lobes (frontal, pariétal, temporal et occipital) est ainsi la première région touchée par les dépôts amyloïdes (Phase 1 de Thal, **Figure 4**). Il s'ensuit alors une **propagation centripète** vers le cortex entorhinal et la corne d'Ammon 1 (CA1) de l'hippocampe (Phase 2). D'autres structures telles que l'amygdale, le thalamus ou encore le striatum présentent des plaques amyloïdes un peu plus tardivement dans le décours de la pathologie (Phase 3). Le cervelet, et notamment sa couche moléculaire, semble être une des dernières régions touchées dans ce processus (Phase 5).



Figure 4: Phases de propagation amyloïde chez l'Homme (Thal et al. 2002)

Si les plaques amyloïdes sont majeures dans le diagnostic de la MA, leurs rôles et implications dans l'évolution de la maladie restent débattus, certains suggérant même une fonction protectrice. De plus, l'absence de plaque amyloïde a été rapportée chez des patients atteints d'une forme familiale de la MA alors que de nombreuses plaques peuvent être observées chez des patients non déments. D'autres études ont également montré que les 22 plaques amyloïdes ne corrèlent pas avec la sévérité de la maladie. Le rôle des plaques amyloïdes, encore aujourd'hui considérées comme éléments-clés de la MA, n'est donc toujours pas compris.

1.3.3. Les dégénérescences neurofibrillaires

Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF ou NFT en anglais) sont présentes à **l'intérieur des neurones** et sont constituées de PHFs. Ces derniers sont constitués de filaments de 10 nm de diamètre disposés en hélice. Le constituant majeur de ces enchevêtrements est **la protéine Tau** (pour Tubulin associated unit) qui est une protéine associée aux microtubules (MAP). Elle joue un rôle clé dans le maintien de ces microtubules, fibrilles impliquées dans le transport des vésicules au sein des neurones. Ce maintien se fait notamment par des interactions avec la tubuline. Les protéines Tau retrouvées chez les patients Alzheimer sont hyperphosphorylées i.e.

surchargées en groupements phosphate. De façon normale une protéine Tau compte entre 2 et 3 groupements phosphate, contre 5 à 9 pour les patients atteints de la MA. Cette hyperphosphorylation génère alors la formation d'amas entre les microtubules, ce qui conduit à leurs séparations (**Figure 5**).

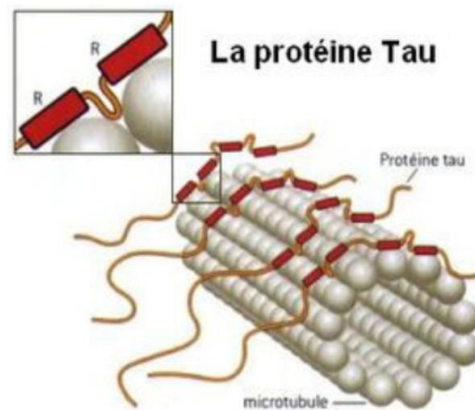


Figure 5 : Représentation schématique de Tau assurant la cohésion des microtubules du cytosquelette des neurones (Wikipedia)

Il s'ensuit alors une désintégration des microtubules et une mort du neurone. Ces DNFs peuvent être mis en évidence de la même façon que les plaques amyloïdes par le rouge Congo ou la thioflavine S qui vont marquer les PHFs avec leur structure en feuillets β plissés. On peut également les visualiser à l'aide d'imprégnation argentique ou bien à l'aide d'immunomarquages ciblant la protéine Tau. Comme pour les plaques amyloïdes, différents anticorps marquent également Tau en fonction des sites de phosphorylation, qu'ils soient plus ou moins physiologiques (ex. AT8, AD2) ou pathologiques (ex. AT100, PHF-27, AP422). Trois grands types majeurs de DNFs peuvent être définis (**Figure 6**) :

- le stade pre-tangle (ou pré-DNF) qui correspond à un stade de pré-dégénérescence avec un signal Tau assez diffus et parfois ponctiforme. La morphologie du neurone est encore épargnée.

- le stade iNFT (ou intra-DNF) est caractérisé par des agrégats de protéines Tau dans le cytoplasme conduisant à un déplacement du noyau en périphérie et à la perte d'une partie des dendrites.

- le stade eNFT (ou extra-DNF) correspond à un neurone atrophique, sans noyau et sans réelle limite cytoplasmique.

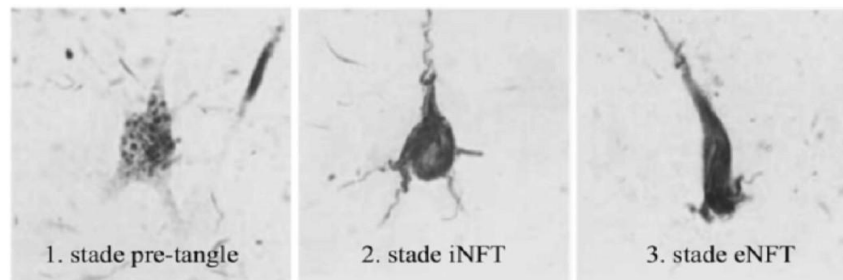


Figure 6: Exemples de trois stades de DNFs marqués par l'anticorps TG3 (Augustinack et al. 2002)

De la même façon que pour les plaques amyloïdes, il a été possible d'identifier une progression spatio-temporelle de la DNF. Six stades résumés en trois principaux peuvent être distingués (**Figure 7**) :

- le stade transentorhinal où la DNF va émerger dans la région transentorhinale du cortex périrhinal

- le stade limbique correspondant à un stade où le cortex entorhinal est également touché tout comme la région CA1 et le subiculum de l'hippocampe. L'amygdale et le thalamus vont également présenter des DNFs.

- le stade néocortex (ou isocortical) qui lui correspond au stade terminal où l'ensemble du néocortex est touché en plus des précédentes structures.

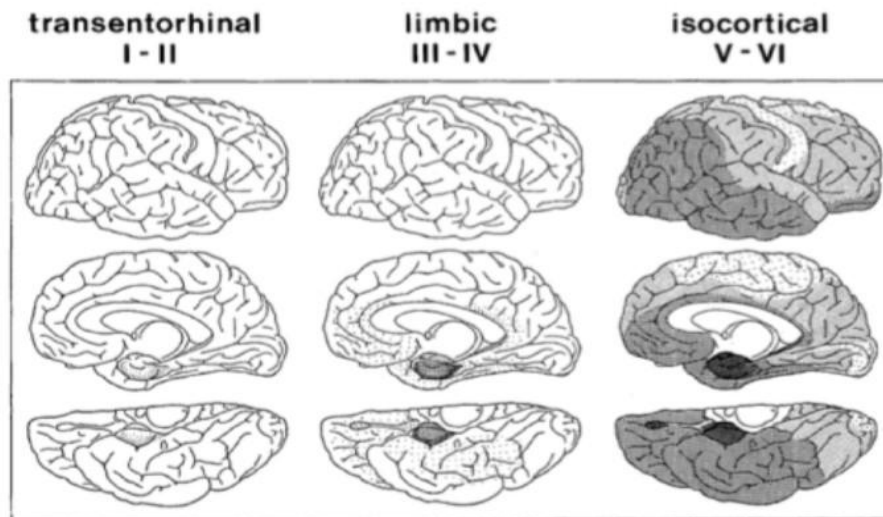


Figure 7: Progression spatio-temporelle de la DNF (Braak et al. 1991)

La répartition spatiale et temporelle des DNFs au cours du temps, où le néocortex est touché tardivement (centrifuge), est donc différente de celle des plaques amyloïdes où le néocortex est cette fois-ci touché précocement (centripète). Des études ont par ailleurs montré que **la progression des DNFs corrèle avec la progression et la sévérité de la maladie**, et ce à la différence de la charge amyloïde comme nous l'avons précisé précédemment.

ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ

«Τί είναι μετάφραση;» Στην πραγματικότητα, δεν μπορούμε να δώσουμε μία καθολικά αποδεκτή επιστημονική απάντηση. Πρόκειται για μία περίπλοκη διαδικασία που απαιτεί την πλήρη αφοσίωση και συγκέντρωση του μεταφραστή. Πρώτο βήμα ενός επαγγελματία μεταφραστή είναι να αναγνωρίσει τις κειμενικές λειτουργίες του κειμένου υποδοχής που του δίνεται. Αυτό επιτυγχάνεται με βάση τη λειτουργική προσέγγιση της Katarina Reiss, η οποία *δανείστηκε την κατηγοριοποίηση του Bühler για τις τρεις λειτουργίες της γλώσσας ενώ τις συνδέει με τις αντίστοιχες διαστάσεις της γλώσσας και με τα είδη των κειμένων ή τις επικοινωνιακές καταστάσεις που χρησιμοποιούνται* (Munday, 2004:124). Η Reiss αναφέρεται σε τρεις κειμενικές λειτουργίες, πληροφοριακή, εκφραστική, κλητική, ενώ αργότερα η Nord προσθέτει άλλη μια λειτουργία, τη φατική.

Με βάση το μοντέλο της Reiss, το κείμενο κατατάσσεται στο πληροφοριακό είδος με την επικοινωνία να εστιάζει στο περιεχόμενο και όχι στη μορφή. Επικρατεί η λογική διάσταση της γλώσσας ενώ το ύφος είναι επίσημο και αυστηρό όπως αρμόζει σε ένα επιστημονικό κείμενο. Το ειδικό λεξιλόγιο που χαρακτηρίζεται από ειδική ορολογία, η περίτεχνη σύνταξη με την πληθώρα δευτερευουσών και επεξηγηματικών προτάσεων και η αυστηρή οργάνωση και έκφραση εντείνουν την δυσκολία της μεταφραστικής διεργασίας.

Το παρόν κείμενο μεταφράστηκε με βάση τις μεταφραστικές εντολές που δόθηκαν. Κατά το πρότυπο της Nord (Munday, 2004:141), αναφερόμαστε στις κειμενικές λειτουργίες, στους δέκτες-χρήστες, στον χρόνο και την τοποθεσία, το μέσο και το κίνητρο. Αρχικά, οι χρήστες-δέκτες του κειμένου υποδοχής είναι ένα ειδικό επιστημονικό κοινό· ενδεχομένως επιστήμονες που επιθυμούν να ενημερωθούν σχετικά με το θέμα, καθηγητές για λόγους διδακτικής, σπουδαστές Ιατρικής, Νοσηλευτικής κ.λπ. που κάνουν τα πρώτα βήματά τους στο χώρο ακόμη και φοιτητές άλλων σχολών που θα χρησιμοποιήσουν το κείμενο-στόχο ως βιβλιογραφική πηγή. Η μετάφραση που διεξάχθηκε, πραγματοποιείται στα πλαίσια εκπόνησης πτυχιακής εργασίας στο Τμήμα Ξένων Γλωσσών, Μετάφρασης και Διερμηνείας ενώ το έγγραφο βρίσκεται σε ηλεκτρονική μορφή. Ωστόσο, οι μεταφραστικές εντολές δεν μας υποδεικνύουν τον τρόπο μετάφρασης του κειμένου-πηγή. Αυτό εξαρτάται από την

ευχέρεια και την ικανότητα του εκάστοτε μεταφραστή και ξεκινάει με την ανάλυση του κειμένου αφετηρίας.

Η εν λόγω ανάλυση, αρχίζει με την κατανόηση του περιεχομένου του κειμένου-πηγή και την άμεση απόκτηση γνώσεων της θεματικής του. Αυτό επιτυγχάνεται με την χρήση των λεγόμενων *παράλληλων κειμένων* τόσο στην γλώσσα αφετηρίας όσο και στην γλώσσα υποδοχής. Με ικανοποιητικό πλέον υπόβαθρο γνώσεων, ο μεταφραστής καλείται να εντοπίσει τα μεταφραστικά προβλήματα και να τα κατατάξει σε κατηγορίες. Παραδειγματικά, η Nord κατατάσσει τα προβλήματα αυτά σε τέσσερις κατηγορίες: πραγματολογικά, διαπολιτισμικά, διαγλωσσικά και κειμενοϊδιομορφικά. (Munday, 2004:141)

Με βάση τα παραπάνω, ο μεταφραστής καταλήγει σε λύσεις σε επίπεδο μακροδομής ενώ παράλληλα δουλεύει και τις λύσεις σε επίπεδο μικροδομής. Στο σημείο αυτό, διαπιστώνεται πρώτα η διακειμενική συνεκτικότητα του μεταφράσματος και του πρωτοτύπου με στόχο την νοηματική συνάφεια και έπειτα η ενδοκειμενική συνοχή του μεταφράσματος, το οποίο αξιολογείται πλέον ως αυτόνομο κείμενο. Εν προκειμένω το μετάφρασμα είναι προσανατολισμένο στο κείμενο-στόχο· πρόκειται για τη λεγόμενη *εργαλειακή μετάφραση* της Nord, σύμφωνα με την οποία «*οι δέκτες του κειμένου-στόχου διαβάζουν το κείμενο-στόχο σαν να ήταν ένα κείμενο-πηγή γραμμένο στη δική τους γλώσσα*» (Munday, 2004:137). Η εργαλειακή μετάφραση «*χρησιμεύει ως ανεξάρτητο εργαλείο μετάδοσης του μηνύματος με μια νέα επικοινωνιακή δράση στη κουλτούρα-στόχο και αποσκοπεί να εκπληρώσει τον επικοινωνιακό του σκοπό χωρίς ο δέκτης να συνειδητοποιεί ότι διαβάζει ή ακούει ένα κείμενο που, με διαφορετική μορφή, είχε χρησιμοποιηθεί προηγουμένως σε διαφορετική επικοινωνιακή κατάσταση*» (Munday, 2004:137).

Ενώ το μοντέλο της μεταφραστικής δράσης της Holz-Mänttari εστιάζει στο κείμενο-στόχο και την λειτουργικότητά του στην κουλτούρα στόχο, η Nord επισημαίνει την αναγκαιότητα της ύπαρξης μίας σχέσης ανάμεσα στο κείμενο-πηγή και στο κείμενο-στόχο, η φύση της οποίας καθορίζεται από τον σκοπό της μετάφρασης.

Αναφέρομαι φυσικά στην θεωρία του σκοπού των λειτουργιστών Vermeer και Reiss, η οποία υποδεικνύει τον επικοινωνιακό σκοπό του πρωτότυπου και στην συνέχεια του μεταφράσματος. Ο επικοινωνιακός σκοπός ενδέχεται να μην είναι ο ίδιος και για τα δύο κείμενα. Παρόλο που η θεωρία του σκοπού προηγείται της θεωρίας για τη

μεταφραστική δράση, θεωρείται μέρος της ίδιας της θεωρίας (Munday, 2004:133). «Η θεωρία του σκοπού εστιάζεται στον στόχο της μετάφρασης, ο οποίος καθορίζει τις μεταφραστικές μεθόδους και στρατηγικές [...], για να επιτευχθεί ένα λειτουργικά επαρκές αποτέλεσμα» (Munday, 2004:133). Συνεπώς, το νέο κείμενο θα πρέπει να αντιμετωπίζεται και να αξιολογείται ως αυτόνομο με συγκεκριμένο σκοπό και στόχευση.

Μεταφραστικά Προβλήματα

Όσον αφορά την παρούσα πτυχιακή, τα μεταφραστικά προβλήματα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, λεξιλογικά και συντακτικά-νοηματικά.

Λεξιλογικά Προβλήματα

Γενικότερα, ως γλώσσα για ειδικούς σκοπούς ή ειδική γλώσσα (LSP) περιγράφεται η γλώσσα των εξειδικευμένων κειμένων, η οποία περιγράφει συγκεκριμένα μη-γλωσσικά στοιχεία (Κεραμίδας, 2015) ή αλλιώς το κοινό σύστημα επικοινωνίας μέσα σε μία συγκεκριμένη γλωσσική κοινότητα με προαποφασισμένους κανόνες (Stolze, 1992: 225 στο Κελάνδριας & Παριανού, 2001). Στην συνέχεια, πρέπει να διαχωρίσουμε δύο έννοιες, οι οποίες συχνά συγχέονται και ταυτίζονται, τον «όρο» και την «ορολογία».

Όρος θεωρείται ένα όνομα με το οποίο δηλώνεται μια έννοια σε μία ή περισσότερες γλώσσες. Χαρακτηρίζεται από τη μορφή που διακρίνεται σε εσωτερική και εξωτερική. Η εξωτερική είναι η διάταξη των φθόγγων ή των φωνημάτων που αποτελούν τον όρο, ενώ η εσωτερική μορφή ταυτίζεται με την κυριολεκτική σημασία του. (Κεραμίδας, 2015)

Ορολογία ονομάζεται το ειδικό λεξιλόγιο της εν λόγω γλώσσας, δηλαδή το σύνολο των προϋποθέσεων, των επιχειρημάτων και των συμπερασμάτων που απαιτούνται για την ερμηνεία των σχέσεων μεταξύ των εννοιών και όρων και εν τέλει, η τέχνη ή η τεχνική του εντοπισμού, της ανάλυσης και της δημιουργίας ειδικού λεξιλογίου για έναν συγκεκριμένο τομέα (Παπαβασιλείου, 2001).

I. Απουσία Ορολογίας

- **Pré-MCI:** ασθενείς σε προ-ανοϊκή φάση της ασθένειας. Η συντομογραφία “MCI” αποδίδεται στα ελληνικά ως «Ηπια Γνωστική Διαταραχή». Ωστόσο, δεν μπόρεσα να βρω τον όρο “pré-MCI” -πέρα από την αγγλική γλώσσα- σε κανένα λεξικό ή άλλη επιστημονική πηγή (π.χ. διδακτορική διατριβή,

ημερίδα) που να τον αποδίδει στα ελληνικά. Αρχικά, μελέτησα αντίστοιχες ξενόγλωσσες βιβλιογραφικές πηγές προκειμένου να τον κατανοήσω και έπειτα με βάση την σημασία του όρου “MCI”, αποπειράθηκα να κάνω μόνη μου μία πρώτη περιφραστική μετάφραση στα ελληνικά. Στην συνέχεια, καθώς δεν ήμουν σίγουρη για το αποτέλεσμα, συμβουλευτήκα έναν φοιτητή της Νοσηλευτικής Σχολής της Αθήνας, ο οποίος μου επιβεβαίωσε πως δεν υπάρχει ακριβής μετάφραση του όρου και πως καλό θα ήταν να αποδοθεί περιφραστικά, όπως και έγινε.

- **Plaque-only type:** συσσώρευση μόνο πλακών β- αμυλοειδούς πρωτεΐνης. Πρόκειται για αντίστοιχη περίπτωση με το παραπάνω παράδειγμα. Εντύπωση, μάλιστα, προκαλεί το γεγονός ότι ο όρος βρίσκεται στην αγγλική και όχι την γαλλική γλώσσα. Δεν κατάφερα να βρω καμία μετάφραση του παραπάνω όρου γι’ αυτό και αναγκάστηκα να δημιουργήσω, με βάση το συγκεκριμένο, μία φράση που περιγράφει την κατάσταση που θέλει να αποδώσει ο συγγραφέας.
- **Striatum:** Ο εν λόγω όρος με δυσκόλεψε αρκετά διότι σε πολλές διατριβές, ημερίδες και επιστημονικά άρθρα διατηρείται ως έχει. Μη ικανοποιημένη από αυτή την απόδοση, πρώτα, προσπάθησα να καταλάβω την δομή και την λειτουργία του ιππόκαμπου, ώστε να μπορέσω να αποδώσω την σημασία του. Στην συνέχεια, την λύση έδωσε μία συγκεκριμένη παρουσίαση για τα βασικά γάγγλια του Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Εγκέφαλος και Νους», όπου το “striatum” αποδίδεται ως «ραβδωτό σώμα». Έτσι αποδόθηκε και στο μετάφρασμά μου.
- (le stade) **Isocortical:** Στο μετάφρασμα αποδόθηκε ως (το στάδιο του) «ισοφλοιού», παρόλο που δεν μπόρεσα να βρω την συγκεκριμένη απόδοση σε κανένα ελληνικό είτε έντυπο είτε ηλεκτρονικό κείμενο. Θεώρησα πως ο συγγραφέας επιθυμεί να περιγράψει τα στάδια περιγραφικά και όχι με ορισμό και γι’ αυτό το λόγο ακολούθησα την συμβουλή του νευροχειρουργού κ. Γώγου. Μάλιστα, η απόδοση του όρου μπορεί να επιβεβαιωθεί και ετυμολογικά μέσω συμφυμάτων, τα οποία αναλύονται παρακάτω: “iso” + “cortex”= «ίσος» + «φλοιός».

II. Πολλαπλή Απόδοση

Η ιατρική γλώσσα χαρακτηρίζεται συχνά από πολλαπλότητα αποδόσεων. Αυτό σημαίνει ότι ορισμένοι όροι της ειδικής αυτής γλώσσας διαθέτουν περισσότερες από μία αποδόσεις με διαφορετικούς ορισμούς ενώ μπορούν να αντικατασταθούν στο κείμενο χωρίς να αλλάξει ιδιαίτερα το νόημα του. Οι αποδόσεις των όρων που παρατίθενται παρακάτω έχουν εντοπιστεί με την βοήθεια ηλεκτρονικών και έντυπων πηγών, οι οποίες έχουν ελεγχθεί ως προς την αξιοπιστία τους. Χαρακτηριστικά παραδείγματα πολλαπλής ορολογίας είναι:

- **Prévalence:** ο συγκεκριμένος όρος άλλοτε αποδίδεται ως «επιπολασμός» άλλοτε ως «συχνότητα εμφάνισης». Ως προς την απόδοση του όρου, σε ιατρικά κείμενα, συναντώνται και οι δύο με την ίδια συχνότητα. Ωστόσο, θεώρησα πως ο όρος «επιπολασμός» ταιριάζει περισσότερο στο ύφος του κειμένου και προσδίδει άλλη βαρύτητα· πρόκειται για το συνολικό αριθμό κρουσμάτων ορισμένης νόσου σε δεδομένο πληθυσμό και χρόνο.
- **Paired Helical Filament (PHF):** ο όρος αυτός απαντάται με πολλές μορφές. Μπορεί να εντοπιστεί ως «ζεύγη ελικοειδώς περιελιγμένων ινιδίων», «ζευγαρωμένα ελικοειδή νημάτια», «ζευγαρωμένα ελικοειδή ινίδια». Ωστόσο, καθώς οι πολλαπλές αποδόσεις δεν επηρεάζουν την νοηματική σύνδεση του κειμένου -και πάντα σύμφωνα με βιβλιογραφικές πηγές- επιλέχθηκε ο όρος «ζευγαρωμένα ελικοειδή ινίδια» σε όλο το φάσμα του κειμένου.
- **Démence présénile:** στην ελληνική βιβλιογραφία, απαντάται τόσο ως «Άνοια με πρόωμη έναρξη» όσο και ως «προγεροντική άνοια». Με σκοπό την καλύτερη ροή του κειμένου, επιλέχθηκε η δεύτερη μορφή, «προγεροντική άνοια» καθώς ήταν εκείνη που χρησιμοποιείται συχνότερα σε επιστημονικά και πανεπιστημιακά συγγράμματα, τα οποία θεωρώ και απολύτως αξιόπιστες πηγές.
- **Tangles:** Συναντάται ως «τολύπια», «δεμάτια», «τυλώματα», «πλέγματα». Προτιμήθηκε ο όρος «τολύπια» διότι είναι πρώτος σε προτίμηση από ισότοπους που ειδικεύονται σε θέματα εγκεφάλου.
- Παρόμοιες περιπτώσεις είναι οι παρακάτω όροι, οι οποίοι μεταφράστηκαν με την πρώτη τους απόδοση, αφού πρώτα ελέγχθηκαν σε βιβλία ιατρικής και διδακτορικές διατριβές:

❖ **Voie amyloïdogénique:** «αμυλοειδές μονοπάτι», «αμυλοειδής οδός»

- ❖ **Couche moléculaire:** «μοριώδη στιβάδα», «μοριακό στρώμα», «μοριακή στρώση»
- ❖ **Clivage de l'APP:** «διάσπαση της APP», «πρωτεόλυση της APP». Σε αυτή την περίπτωση, απέφυγα την χρήση του όρου «πρωτεόλυση» καθώς χρησιμοποιείται περισσότερο στον τομέα της Βιοχημείας και δεν γνωρίζω εκτενώς το φάσμα του ίδιου του όρου.

III. Ορολογική Αβεβαιότητα

Στην Ελλάδα, υπάρχουν ορισμένες ορολογικές εταιρείες (όπως η Ελληνική Εταιρεία Ορολογίας (ΕΛΕΤΟ), το Ινστιτούτο Επεξεργασίας του Λόγου κ.λπ.) που ασχολούνται με θέματα ορολογίας. Ωστόσο, απουσιάζει ένα κεντρικό Ίδρυμα, το οποίο θα συντονίζει τις προσπάθειες αυτών ενώ παράλληλα θα ρυθμίζει και θα παρέχει τις κατάλληλες λύσεις για τα θέματα αυτά. Ως αποτέλεσμα του γεγονότος αυτού, προκύπτει η *ορολογική αβεβαιότητα*. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής:

- **Dégénérescences neurofibrillaires (DNF ή NFTστα αγγλικά) :** Ο όρος αυτός, κατά λέξη, σημαίνει «νευροϊνδιακοί εκφυλισμοί» καθώς η λέξη “dégénérescence” σημαίνει «εκφυλισμός». Ωστόσο, με γνώμονα το περιεχόμενο του κειμένου και αυτό που θέλει να αποδοθεί, ο όρος αυτός δεν είναι σωστός. Ο συγγραφέας αναφέρεται στις αμυλοειδείς πλάκες και τα νευροϊνδιακά τούλπια, εναποθέσεις που σηματοδοτούν την εμφάνιση της νόσου του Alzheimer. Έτσι, ο όρος αποδίδεται ως «νευροϊνδιακά τούλπια» ενώ μπαίνει σε παρένθεση η συντομογραφία του, ώστε να αποφευχθούν συγχύσεις στους αναγνώστες. Μάλιστα, στην αγγλική συντομογραφία του όρου, το τελευταίο αρχικό γράμμα και συνεπώς η τελευταία λέξη είναι ο όρος “tangles” στον οποίο αναφέρθηκα παραπάνω.

IV. Ακρωνύμια – Συντομογραφίες

- i. **Ακρωνύμια** είναι βραχυγραφίες, οι οποίες διαφέρουν από τις συντομογραφίες ως προς τη φωνολογική αντιμετώπισή τους, δηλαδή μπορούν να διαβαστούν ως ολοκληρωμένη λέξη (Κελάνδριας, 2007).

Παραδείγματα:

- **RAM** (Random Access Memory): Μνήμη τυχαίας προσπέλασης
- **Inserm**: Γαλλικό Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας & Ιατρικής Έρευνας

ii. Συντομογραφίες είναι μορφές που απαρτίζονται από τα αρχικά γράμματα των λέξεων, περιλαμβάνουν τα αρχικά γράμματα κάθε συντάγματος και κάθε αρχικό γράμμα προφέρεται ξεχωριστά (Bauer, 1989:177 στο Κελάνδριας, 2007). Μερικά παραδείγματα:

- **APP** (amyloid precursor protein)-στα αγγλικά και (protéine précurseur de l'amyloïde)-στα γαλλικά: πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς
- **MA** (Maladie d' Alzheimer): νόσος του Alzheimer (AD). Σε αυτή την περίπτωση διατήρησα την αγγλική συντομογραφία “AD” καθώς, σε παράλληλα κείμενα, προτιμάται έναντι της ελληνικής συντομογραφίας “ΝΑ”.
- **PIB** (Produit Intérieur Brut): ΑΕΠ (Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν). Στην ελληνική οικονομική ορολογία, η συντομογραφία αυτή είναι διττή (Ακαθάριστο Εθνικό Προϊόν και Ακαθάριστο Εγχώριο Προϊόν).

Το εθνικό προϊόν είναι η συνολική αξία των τελικών αγαθών και υπηρεσιών που παράγονται κατά τη διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου (έτος), από συντελεστές παραγωγής που ανήκουν σε μόνιμους κατοίκους της χώρας, ανεξάρτητα από τη χώρα όπου βρίσκονται οι συντελεστές παραγωγής. Το εθνικό προϊόν ταυτίζεται με το εθνικό εισόδημα (αν αφαιρεθούν οι καθαροί έμμεσοι φόροι) και προκύπτει από το άθροισμα των επιμέρους αμοιβών των συντελεστών παραγωγής για τη συμμετοχή τους στην παραγωγική διαδικασία. Το ακαθάριστο εγχώριο προϊόν (ή ΑΕΠ) (αγγλ. Gross Domestic Product - GDP) είναι το σύνολο όλων των προϊόντων και αγαθών που παράγει μια οικονομία, εκφρασμένο σε χρηματικές μονάδες. Με άλλα λόγια είναι η συνολική αξία όλων των τελικών αγαθών (υλικών και άυλων) που παρήχθησαν εντός μιας χώρας σε διάστημα ενός έτους, ακόμα και αν μέρος αυτού παρήχθη από παραγωγικές μονάδες που ανήκουν σε κατοίκους του εξωτερικού. (Πηγή: www.euretario.com). Με βάση το συγκεκριμένο, κατέληξα στο ότι πρόκειται για το Εγχώριο Προϊόν.

V. Συμφύματα

Τα συμφύματα είναι λεξικά στοιχεία –και όχι αυτοτελείς λέξεις- που συνδυάζονται με λέξεις για να κατονομάσουν νέα επιστημονικά δεδομένα (Apostolou-Panara,1997:157 στο Κελάνδριας,2007). Διακρίνονται σε προθήματα, ενθήματα και επιθήματα. Στην προκείμενη έχουμε τα εξής προθήματα:

- Εν- : Entorhinal cortex = ενδορινικός φλοιός
- Περι- : Périrhinal cortex = περιρινικός φλοιός
- Μετα : Transentorhinal stade = μεταρινικό στάδιο

Ιδιαίτερο πρόβλημα μου δημιούργησαν οι ονομασίες των φλοιών κυρίως γιατί υπάρχουν πολλές κοντινές αποδόσεις. Ωστόσο, με την βοήθεια των συμφυμάτων, κατάφερα να βρω την σημασία τους.

VI. Ασυνέπεια στη χρήση ταυτόσημων όρων

Πρόκειται για την απόδοση ξενόγλωσσων όρων με διάφορους εναλλακτικούς όρους, οι οποίοι έχουν ταυτόσημη έννοια. Χαρακτηριστικά παραδείγματα:

- **Cas:** Ο όρος αυτός συναντάται με πολλές μορφές και συνήθως χαρακτηρίζεται από την λέξη που είτε προηγείται είτε έπεται. Θα μπορούσε να αποδοθεί ως «υπόθεση», «περίπτωση», «περιστατικό». Στην περίπτωση ιατρικού κειμένου και με βάση τις βιβλιογραφικές αναφορές που μελέτησα εκτενώς, ο όρος συνηθίζει να αποδίδεται ως «περίπτωση», «περιστατικό» καθώς μιλάμε για ασθενείς, εξάπλωση μίας νόσου κ.λπ. Επομένως, προκειμένου να διατηρηθεί η ομαλή ανάγνωση του κειμένου και με γνώμονα πάντα το εννοιολογικό πλαίσιο, χρησιμοποιήθηκαν και οι δύο όροι χωρίς βέβαια αυτό να επηρεάζει το νοηματικό υπόβαθρο του ίδιου του κειμένου, καθώς πρόκειται για ταυτόσημους όρους.
- **Maladie:** Στο μετάφρασμα, ο όρος αυτός αποδίδεται με περισσότερες από μία ερμηνείες. Χαρακτηριστικά συναντάται ως:
 - ❖ «νόσος»: συχνότερα, καθώς μιλάμε για την νόσο του Alzheimer
 - ❖ «ασθένεια»: π.χ. «νευροεκφυλιστικές ασθένειες» - “maladies neurodégénératives”

- ❖ «πάθηση» : π.χ. «νευροεκφυλιστικές παθήσεις» - “maladies neurologiques”

VII. Ελληνοποίηση

Η πλειονότητα των χημικών ουσιών αποδίδεται με την ελληνοποιημένη φωνητική απόδοση του ξένου όρου. Αν και σε πρώτο επίπεδο, το γεγονός αυτό θα διευκόλυνε το έργο του Έλληνα μεταφραστή, στην πραγματικότητα, δημιουργούνται συγχύσεις και πολλαπλές αποδόσεις λόγω ακριβώς αυτής της προσπάθειας. Στο κείμενό μας, υπάρχει η ουσία “**Préséniline 1**”, η οποία αποδίδεται είτε ως «Πρεσενιλίνη 1» είτε ως «Προσενιλίνη 1». Παρόλο που οι διαδικτυακές ιστοσελίδες προτιμούν την πρώτη μορφή, εντόπισα πληθώρα διαδικτυακών εργασιών και διατριβών όπου χρησιμοποιείται η δεύτερη μορφή. Τελικά, επέλεξα να διατηρήσω την ελληνοποιημένη μορφή του όρου (Πρεσενιλίνη 1) καθώς εκείνη απαντάται σχεδόν πάντα και στις έντυπες μορφές.

Συντακτικά-Νοηματικά Προβλήματα

VIII. Μακροπερίοδος Λόγος

Σε γενικές γραμμές, το γαλλικό πρωτότυπο χαρακτηρίζεται από μακροπερίοδο λόγο και σύνθετες προτάσεις. Παρόλο που η ελληνική γλώσσα χαρακτηρίζεται από την ευελιξία της όσον αφορά την δομή, στην περίπτωση αυτή προτιμήθηκε η απλοποίηση του λόγου και τα απλά σχήματα. Οι περίοδοι είτε διαχωρίστηκαν σε περισσότερες προτάσεις είτε χωρίστηκαν με τη βοήθεια της άνω τελείας. Παράδειγμα απλοποίησης είναι:

➤ Il suffit d'un simple jeu de société ou d'une absence de quelques secondes dans la salle de bain d'un patient pour que ce dernier ne vous reconnaisse plus et vous confirme par la même occasion une mémoire de travail	➤ Για έναν ασθενή, ένα επιτραπέζιο παιχνίδι ή λίγα δευτερόλεπτα αποπροσανατολισμού στο μπάνιο, αρκούν για να μην αναγνωρίζει τα οικεία του πρόσωπα. Με αυτό τον τρόπο
---	---

et donc une MCT très altérée.	επιβεβαιώνεται η εργαζόμενη μνήμη και συνεπώς μια αρκετά αλλοιωμένη STM.
-------------------------------	--

IX. Αλλαγή Σύνταξης

Αναγκαίες για τη συνοχή και την ορθή νοηματική απόδοση του κειμένου ήταν επίσης και οι αλλαγές σύνταξης. Ολόκληρο το κείμενο βασίζεται στα βιώματα, τις ενέργειες και τις εμπειρίες του συγγραφέα που σχετίζονται με τη νόσο, γεγονός που δικαιολογεί τη συχνή χρήση του πρώτου ενικού προσώπου. Για τη λύση αυτού του θέματος κατά την μεταφραστική διαδικασία και, σύμφωνα με το λειτουργικό μοντέλο της εργαλειακής μετάφρασης της Nord, προσπάθησα να αφαιρέσω κάθε ίχνος που υποδεικνύει την παρουσία του συγγραφέα, γενικεύοντας τις αναφορές του. Χαρακτηριστικά παραδείγματα συναντάμε κυρίως στην πρώτη παράγραφο αλλά και σε ολόκληρη την έκταση του κειμένου:

➤ Pour introduire mes travaux, je commencerai par présenter la maladie... ➤ Mon expérience d'aide-soignant dans différents services de gériatrie m'a confirmé qu'il existe... ➤ C'est pourquoi dans les différentes parties du manuscrit où je décrirai les caractéristiques classiques de la MA (en anglais « hallmarks »), j'essaierai d'apporter des arguments reflétant cette complexité	➤ Για την παρουσίαση της διατριβής, θα αναλυθεί πρώτα η ασθένεια... ➤ Η εμπειρία του Mickaël Audrain ως φροντιστή σε διάφορες υπηρεσίες της γηριατρικής επιβεβαιώνει ότι υπάρχει... ➤ Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο στα διάφορα μέρη της διατριβής, περιγράφονται τα κλασικά χαρακτηριστικά της AD (στα αγγλικά αναγνωρίζονται ως “Hallmarks”) και διατυπώνονται επιχειρήματα που αντικατοπτρίζουν αυτή την πολυπλοκότητα.
---	---

X. Μεταφορικός Λόγος

Ένα ακόμη πρόβλημα ήταν η χρήση μεταφορικού λόγου, η οποία δεν συνηθίζεται σε επιστημονικά κείμενα. Παράδειγμα:

- **Cascade de signalisation:** μεταφράστηκε ως «σειρά σηματοδότησης» διότι η αυτολεξεί μετάφραση του όρου θα ήταν είτε «τσούρμο», είτε «σωρός», είτε «βροχή», είτε «καταρράκτης» σηματοδότησης, καθώς αυτό αποδίδει η λέξη “cascade”. Ωστόσο, μία τέτοια έκφραση δεν θα αποτύπωνε ορθά το αυστηρό ύφος ενός ιατρικού κειμένου.

XI. Μονάδες μέτρησης

Όλες οι μονάδες μέτρησης στο κείμενο (kg, g, nm) διατηρήθηκαν ως έχουν, διότι σε όλα τα ελληνικά πανεπιστημιακά συγγράμματα που συμβουλευτήκα, εμφανίζονται με την συντετμημένη μορφή τους στο Διεθνές Σύστημα Μονάδων. Εξαιρείται η μονάδα μέτρησης του χρόνου (sec, ms) διότι στα ελληνικά συνηθίζουμε να χρησιμοποιούμε τον όρο «δευτερόλεπτο» και τις υπομονάδες του.

XII. Σχόλια

- **Phase 1 de Thal:** Φάση 1 του Thal. Στο συγκεκριμένο σημείο χρειάστηκε να δημιουργήσω υποσημείωση και να αναφερθώ στις φάσεις του Thal διότι θα δημιουργούνταν κενό στην νοηματική σύνδεση του κειμένου καθώς ο συγγραφέας αρκείται σε απλή νύξη της ταξινόμησης.
- La **progression** des DNFs corrèle avec la **progression** et la sévérité de la maladie: η εξέλιξη των NFTs συσχετίζεται με την πρόοδο και τη σοβαρότητα της νόσου. Η επανάληψη της λέξης “progression” δεν διευκολύνει το έργο του μεταφραστή. Προσωπικά, διατήρησα την αυτολεξεί μετάφραση «εξέλιξη» για τα NFTs και βρήκα μία λέξη που αποδίδει το νόημα, «πρόοδος», για να περιγράψω την εξέλιξη της νόσου.
- **Ponctiforme:** η συγκεκριμένη λέξη με δυσκόλεψε ιδιαίτερα διότι δεν μπορούσα αρχικά να καταλάβω τι σημαίνει. Στην συνέχεια και με βάση το κείμενο, συνειδητοποίησα ότι περιγράφει μία κατάσταση, μία πρωτεϊνική μορφή. Ουσιαστικά, αναφέρεται σε «ποσότητα μικρότερη μιας καρφίτσας», συνεπώς αποφάσισα να αποδώσω το συγκεκριμένο σημείο ως «σημειακό σήμα».

ΓΛΩΣΣΑΡΙ

agrégation	συσσωμάτωση
aires cérébrales	εγκεφαλικές περιοχές
altérations cognitives	γνωστικές αλλοιώσεις
amygdale	αμυγδαλή
amyloïd et bêta	αμυλοειδές βήτα
analyse histologique	ιστολογική ανάλυση
anticorps	αντισώματα
apraxie	απραξία
aspect fibrillaire	ινιδική μορφή
atrophie cérébrale	εγκεφαλική ατροφία
autonomie	αυτονομία
autopsie	αυτοψία
capitalisation boursière	κεφαλαιοποίηση αγοράς
cerveau	εγκέφαλος
cervelet	παρεγκεφαλίδα
charge amyloïde	αμυλοειδές φορτίο
circonvolutions	εγκεφαλικές περιελίξεις
clinique psychiatrique	ψυχιατρική κλινική
clivage de l' APP	διάσπαση της APP
colorant	χρωστική ουσία
coloration	χρώση
corne d' Ammon	κέρας του Άμμωνα
cortex entorhinal	ενδορινικός φλοιός
cortex périrhinal	περιρινικός φλοιός
cortex préfrontal	προμετωπιαίος φλοιός
couche moléculaire	μοριώδη στιβάδα
cytoplasme	κυτταρόπλασμα
cytosquelette	κυτταροσκελετός
dégénérescences neurofibrillaires	νευροϊνιδιακά πλέγματα
démence à corps de Lewy	άνοια με σωμάτια του Lewy
démence fronto-temporale	μετωποκροταφική άνοια

démence présénile	προγεροντική άνοια
dendrites	δενδρίτες
dépôts anormaux	ασυνήθιστες εναποθέσεις
désorientation	αποπροσανατολισμός
dilatation	διαστολή
économie	οικονομία
élargissement	διεύρυνση
enchevêtrement	σύμπλεγμα
épilepsie	επιληψία
essais cliniques	κλινικές δοκιμές
examen post-mortem	μετά θάνατον εξέταση
extracellulaire	εξωκυττάριος
feuillets bêta plissé	β-πτυχωμένα φύλλα
filaments	νημάτια
formes familiales	πρώιμες εμφανίσεις της νόσου με οικογενειακό ιστορικό
frontal	μετωπιαίος
gène	γονίδιο
généalogie	γενεαλογία
gériatrie	γηριατρική
hallucinations	ψευδαισθήσεις
hippocampe	ιππόκαμπος
hyperphosphorylation	υπερφωσφορυλίωση
hypothèse de la cascade amyloïde	υπόθεση αμυλοειδούς καταρράκτη
immunomarquage	ανοσοεπισήμανση
industrie textile	κλωστοϋφαντουργία
Inserm	Γαλλικό Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Ιατρικής Έρευνας
IRM	μαγνητική τομογραφία (MRI)
ischémie	ισχαιμία
lésions anatomiques	ανατομικές αλλοιώσεις
lobe	λοβός

maladie d' Alzheimer	νόσος του Alzheimer
maladies neurodégénératives	νευροεκφυλιστικές ασθένειες
maladies neurologiques	νευρολογικές παθήσεις
matière cérébrale	εγκεφαλική φαιά ουσία
MCI	Ήπια Γνωστική Εξασθένηση
médecin	ιατρός
médecine	ιατρική
médicaments	φάρμακα
mémoire à court	βραχυπρόθεσμη μνήμη
mémoire à long terme	μακροπρόθεσμη μνήμη
mémoire de travail	εργαζόμενη μνήμη
mémoire déclarative	δηλωτική μνήμη
mémoire épisodique	επεισοδιακή μνήμη
mémoire procédurale	διαδικαστική μνήμη
mémoire sémantique	σημασιολογική μνήμη
mémoire sensorielle	αισθητηριακή μνήμη
mémoire vive	μνήμη τυχαίας προσπέλασης
microscope électronique	ηλεκτρονικό μικροσκόπιο
microtubule	μικροσωληνίσκος
néocortex	νεοφλοιός
neurone	νευρώνας
neuropathologie	νευροπαθολογία
noyaux denses	πυκνοί πυρήνες
occipital	ινιακός
Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ)
Paired Helical Filaments	ζευγαρωμένα ελικοειδή ινίδια
pariétal	βρεγματικός
pathologie	παθολογία
patient	ασθενής
peptide	πεπτίδιο
peptide A bêta	πεπτίδιο Αβ

perte de mémoire	απώλεια μνήμης
PIB mondial	παγκόσμιο ΑΕΠ
plaque-only type	συσσώρευση πλακών β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης
plaques amyloïdes	αμυλοειδείς πλάκες
prédisposition familiale	κληρονομική προδιάθεση
préséniline 1	πρεσενιλίνη 1
prévalence	επιπολασμός
protéine précurseur du peptide Aβ	πρόδρομη πρωτεΐνη του πεπτιδίου Αβ
protéine Tau	πρωτεΐνη Tau
psychiatre	ψυχίατρος
psychoses	ψυχώσεις
rétrécissement	στένωση
rouge Congo	ερυθρό του Κονγκό
signes cliniques	κλινικά σημεία
signes d'alerte	προειδοποιητικά σημάδια
signes de diagnostic	διαγνωστικά χαρακτηριστικά
sillons corticaux	εγκεφαλικοί αύλακες
stade isocortical	στάδιο ισοφλοιού
stade limbique	στάδιο μεταιχμιακού συστήματος
stade transentorhinal	μεταρινικό στάδιο
striatum	ραβδωτό σώμα
structures neuronales	νευρικές δομές
subiculum	υπόθεμα
syndrome	σύνδρομο
tangles	τολύπια
technique imprégnation argentique	τεχνική εμποτισμού με άργυρο
techniques d'imagerie	τεχνικές εγκεφαλικής απεικόνισης
temporal	κροταφικός
thalamus	θάλαμος
thioflavine S	θειοβλαβίνη S
transfert	μεταφορά

troubles de la mémoire	διαταραχές μνήμης
troubles du langage	διαταραχές γλώσσας
ventricules cérébraux	εγκεφαλικές κοιλίες
vésicule	κυστίδιο
vieillesse	γήρανση
voie amyloïdogénique	αμυλοειδές μονοπάτι
volume cérébral	εγκεφαλικός όγκος
β-sécrétase	β-σεκρετάση

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία

- Αδαμοπούλου, Π. (2004). *Μελέτη της συναπτικής διεγερσιμότητας των CA1 πυραμιδικών νευρώνων της ραχιαίας και της κοιλιακής μοίρας του ιππόκαμπου* (Διπλωματική Εργασία), Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Αναστασιάδης Ι. & Γαρύφαλλος Γ. (2015). *Ο ιππόκαμπος, η νευρωνική πλαστικότητα και η έκθεση στο stress (Ανασκόπηση)*, στο Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής 32(3), σελ. 280-294
- Γιαννόπουλος, Π. (2009). *Φαρμακολογικές επιδράσεις επί των in vitro Οξέων Κυμάτων σε λεπτές τομές ιπποκάμπου επίμυος* (Διπλωματική Εργασία), Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών
- Colette L. (2004). Γαλλο-ελληνικό λεξικό, Kauffmann
- Επιτρόπου, Α. (2014). *Δευτερογενής Διατροφική Πρόληψη της νόσου Alzheimer: στη Θεωρία & στην Πράξη* (Πτυχιακή Εργασία), Τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης
- Holton D., Mackridge P., Φιλιππάκη-Warburton Eι. (1999), Γραμματική της ελληνικής γλώσσας, Αθήνα, Πατάκη.
- Κελάνδριας, Π. (2007). *Η Μετάφραση των Οικονομικών Κειμένων: μια λειτουργική προσέγγιση*, Αθήνα: Δίαυλος
- Κελάνδριας, Π. (2016). *Λειτουργική Διδακτική της Μετάφρασης*, Αθήνα: Δίαυλος
- Κεραμίδας, Σ. (2015). *Ζητήματα Ορολογίας στην Τεχνική Μετάφραση*, Αθήνα: Δίαυλος
- Κήτα, Δέσποινα. (2017). *Μελέτη των διαταραχών προσωδίας στην άνοια της νόσου Alzheimer (AD) και στην ήπια γνωστική διαταραχή (MCI)* (Πτυχιακή Εργασία), Τμήμα Λογοθεραπείας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Ηπείρου

- Λάμπας, Ε. (2009). *Ανίχνευση του μεταφορέα της ντοπαμίνης στην παρεγκεφαλίδα μύος* (Μεταπτυχιακή Διατριβή), Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών
- Larousse-Πατάκης. (2012), Γαλλο-ελληνικό λεξικό, επιμελητής : Γαλάνης Γιώργος Φ, Αθήνα: Πατάκης
- Mandeson, A. (1972). *Τέλειον γαλλοελληνικό λεξικό*, Αθήνα: Διαγόρας
- Mandeson, A. (1972). *Τέλειον ελληνογαλλικό λεξικό*, Αθήνα: Διαγόρας
- Μπαμπινιώτης, Γ. (2008) , *Λεξικό της Νέας Ελληνικής Γλώσσας Γ' Έκδοση* , Αθήνα, Κέντρο Λεξικολογίας
- Munday, J. (2002). *Μεταφραστικές Σπουδές. Θεωρίες και εφαρμογές* (Μετάφραση Άγγελος Φιλιππάτος) Αθήνα: Μεταίχμιο
- Παπαγεωργίου, Σ. *Άνοιες*, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Διαθέσιμο:<http://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/MED742/ANOIEΣ%20ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ.pdf> (τελευταία πρόσβαση 26/01/2018)
- Παπαθεοδωρόπουλος, Κ. *Νευροβιολογία των Μνημονικών Λειτουργιών Ενότητα 8: Γήρας & Νόσος του Alzheimer*, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών
- Παπανδρέου, Μ. (2010). *Μελέτη του ρόλου συστατικών των στύλων του φυτού *Crocus Sativus* και άλλων ενδημικών ειδών *Crocus* σε νευροπροστατευτικούς μηχανισμούς με έμφαση στη νόσο του Alzheimer* (Διδακτορική Διατριβή), Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών
- Παριανού, Α. (2004). «*διαπολιτισμική ειδική επικοινωνία*» στην Επιστημονική εφημερίδα 1999-2003, Κέρκυρα: Ιόνιο Πανεπιστήμιο, Τμήμα Ξένων Γλωσσών, Μετάφρασης και Διερμηνείας
- Τέγος, Σ. *Η Νευρογένεση στον Ιππόκαμπο του Ενήλικα Εγκεφάλου και ο Ρόλος της στις Διαδικασίες Μνήμης-Μάθησης*, Διαθέσιμο στο: http://www.neurocare.gr/gr/03_subpages/neurogenesis.pdf (τελευταία πρόσβαση 26/01/2018)

- Τσολάκη, Μ. (2002). *Άνοια τύπου Alzheimer: η πρόκληση του 21ου αιώνα*, στο Κοινωνία και υγεία: επίκαιρα προβλήματα υγείας και η αντιμετώπισή τους, σελ. 105-137

Διαδικτυακοί Πόροι

- 20. *Ιππόκαμπος*, Διαθέσιμο στο:
<https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/3259/3/Kef.%202020.pdf>
 (τελευταία πρόσβαση 26/01/2018)
- *Εσωτερική Κατασκευή των Εγκεφαλικών Ημισφαιρίων – Μεταχμιακό Σύστημα*, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Διαθέσιμο στο:
<https://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/MED740/Διαλέξεις%20ΚΝΣ/7%20Μεταχμιακο%20συστημα.pdf> (τελευταία πρόσβαση 26/01/2018)
- *Νευροφυσιολογία 2*, ΤΕΙ Αθήνας, Διαθέσιμο στο:
<https://eclass.teiath.gr/modules/document/file.php/.../ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ%202.ppt>. (τελευταία πρόσβαση 26/01/2018)
- *Τα Βασικά Γάγγλια*, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Διαθέσιμο στο: http://brain-mind.med.uoc.gr/sites/default/files/BasalGanglia2012forstudents_1.pdf
 (τελευταία πρόσβαση 26/01/2018)