



ΙΟΝΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΑΝΘΡΩΠΙΣΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΞΕΝΩΝ ΓΛΩΣΣΩΝ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΕΡΜΗΝΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Μετάφραση του κειμένου «Impact of Cardiovascular Hemodynamics on Cognitive Aging» και μεταφραστικός σχολιασμός

Topic: Translation of the text “Impact of Cardiovascular Hemodynamics on Cognitive Aging” and translation commentary

Ονοματεπώνυμο: ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΧΑΣΙΩΤΗΣ

Αρ. Μητρώου: Ξ2020073

Επιτροπή Εποπτείας:

Σωτήριος Κεραμίδας

Σταύρος Κοζομπόλης

Θέμα: Μετάφραση του κειμένου «Impact of Cardiovascular Hemodynamics on Cognitive Aging» και μεταφραστικός σχολιασμός

Topic: Translation of the text “Impact of Cardiovascular Hemodynamics on Cognitive Aging” and translation commentary

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	6
1. ΜΕΤΑΦΡΑΣΜΑ.....	7
2. ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ.....	17
3. ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ	25
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	25
3.1 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ	25
3.2 ΥΦΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	26
3.3 ΛΕΞΙΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	27
3.4 ΠΡΑΓΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	27
3.5 ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	29
3.6 ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΓΛΩΣΣΑΡΙΟΥ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ.....	30
3.7 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ	30
3.7.1 ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑ	31
3.7.2 ΑΠΟΥΣΙΑ ΑΠΟΔΟΣΕΩΝ ΣΤΗ ΓΛΩΣΣΑ-ΣΤΟΧΟ	32
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	33
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	35

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στους δύο επόπτες της πτυχιακής μου εργασίας. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Σωτήριο Κεραμίδα για την πολύτιμη καθοδήγηση και τις γνώσεις που πρόσφερε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας αυτής. Επίσης, ευχαριστώ τον καθηγητή κ. Σταύρο Κοζομπόλη για τις χρήσιμες παρατηρήσεις του και τη συνεχή βοήθειά του. Ευχαριστώ και τους δύο για τις γνώσεις και την καθοδήγηση που μου πρόσφεραν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου, οι οποίες συνέβαλαν σημαντικά στην ακαδημαϊκή και προσωπική μου εξέλιξη.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου και τους φίλους μου για την αμέριστη στήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στους γονείς μου, οι οποίοι με στήριξαν τόσο ψυχολογικά όσο και οικονομικά σε κάθε στάδιο αυτής της διαδρομής. Η εμπιστοσύνη, η υπομονή και η αδιάκοπη βοήθειά τους υπήρξαν ανεκτίμητες και καθοριστικές όχι μόνο για την ολοκλήρωση των σπουδών μου, αλλά και για την επιτυχή περάτωση της παρούσας εργασίας.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μετάφραση ειδικών κειμένων, και συγκεκριμένα των ιατρικών κειμένων, αποτελεί μια ιδιαίτερα σημαντική πρακτική για τη διασφάλιση της ακριβούς επικοινωνίας μεταξύ επιστημόνων, ιατρικού προσωπικού και ασθενών, καθώς και για την ορθή κατανόηση σύνθετων ιατρικών θεμάτων. Στο πλαίσιο της πτυχιακής μου εργασίας, προχώρησα στη μετάφραση ενός επιστημονικού άρθρου της American Heart Association (AHA), ενός οργανισμού που επικεντρώνεται στην προώθηση της καρδιαγγειακής υγείας και την καταπολέμηση καρδιαγγειακών νοσημάτων, μέσω της έκδοσης ερευνών, άρθρων και ενημερωτικών δελτίων. Το επιστημονικό άρθρο που επέλεξα να μεταφράσω έχει τον τίτλο «Impact of Cardiovascular Hemodynamics on Cognitive Aging» και εστιάζει στον τρόπο με τον οποίο η καρδιαγγειακή υγεία, η καρδιακή λειτουργία και η αρτηριακή σκληρία επηρεάζουν την υγεία του εγκεφάλου και τη γνωστική γήρανση. Συγγραφείς του κειμένου είναι οι Elizabeth E. Moore και Angela L. Jefferson, και δημοσιεύτηκε τον Απρίλιο του 2021 στο περιοδικό *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (ATVB)* της AHA.

Το άρθρο απευθύνεται τόσο σε ειδικούς όσο και στο ευρύ κοινό, καθιστώντας την ορθή μετάφρασή του κρίσιμη για τη σωστή ενημέρωση και καθοδήγηση αυτών. Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η παροχή μιας ακριβούς και έγκυρης μετάφρασης του εν λόγω κειμένου από την αγγλική στην ελληνική γλώσσα. Παράλληλα, δημιούργησα ένα γλωσσάρι που περιλαμβάνει τους ιατρικούς όρους του κειμένου, το οποίο θα χρησιμεύσει ως εργαλείο αναφοράς για την ορθή απόδοσή τους. Μετά τη μεταφραστική διαδικασία, προχώρησα στη σύνταξη ενός μεταφραστικού σχολιασμού, όπου αναλύω τη μεταφραστική στρατηγική που ακολούθησα και τα προβλήματα και τις προκλήσεις που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της μετάφρασης, καθώς και τους τρόπους επίλυσής τους.

Λέξεις κλειδιά: Ιατρική Μετάφραση, Καρδιαγγειακή Νόσος, Γνωστική Γήρανση, Ορολογία, Γλωσσάρι Ορολογίας, Μεταφραστικός Σχολιασμός

1. ΜΕΤΑΦΡΑΣΜΑ

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

ATVB IN FOCUS:

Αγγειακά Στοιχεία των Γνωστικών Αναπηριών

Επιμελητής σειράς: Mat Daemen

Η Επίδραση της Καρδιαγγειακής Αιμοδυναμικής στη Γνωστική Γήρανση

Elizabeth E. Moore, Angela L. Jefferson 

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Είναι ευρέως γνωστό ότι η καρδιαγγειακή νόσος και οι συναφείς καρδιακοί παράγοντες κινδύνου συνδέονται με τη νοητική έκπτωση και έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του εγκεφάλου στους ηλικιωμένους. Πρόσφατα, οι σχετιζόμενες με την ηλικία διακριτικές μεταβολές στην καρδιακή αιμοδυναμική έχουν αναγνωριστεί ως αναδυόμενοι παράγοντες κινδύνου για τη μη ομαλή γήρανση του εγκεφάλου, ακόμη και στην απουσία καρδιαγγειακής νόσου. Οι μεταβολές στην καρδιακή λειτουργία, που είναι καθοριστικές για τον προσδιορισμό της συνολικής ποσότητας διαθέσιμου αίματος για την αιμάτωση του σώματος, καθώς και η αρτηριακή σκληρία, η οποία επηρεάζει σημαντικά τη ρύθμιση της παροχής αιματικής ροής, έχουν συσχετιστεί με την επιδείνωση της δομής και λειτουργίας του εγκεφάλου στους ηλικιωμένους ανθρώπους. Οι μεταβολές αυτές στην καρδιακή παροχή και την αρτηριακή σκληρία ενδέχεται να επηρεάσουν άμεσα την υγεία του εγκεφάλου μέσω της διάσπασης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ή της υπογκαιμίας. Επιπλέον, είναι πιθανό να αλληλεπιδρούν με τη νόσο του Αλτσχάιμερ και τις συναφείς παθολογικές καταστάσεις, που αποτελούν συχνό φαινόμενο σε ηλικιωμένους, επιταχύνοντας τη νοητική έκπτωση. Η παρούσα ανασκόπηση διερευνά τον τρόπο με τον οποίο οι σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές στην καρδιαγγειακή ακεραιότητα συμβάλλουν στη μη ομαλή εγκεφαλική γήρανση, τονίζοντας ότι οι αλλαγές στη συστηματική αιμοδυναμική μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο την υγεία του εγκεφάλου πριν ή παράλληλα με την εμφάνιση νευροεκφυλιστικών διαδικασιών, οι οποίες είναι συχνές στην προχωρημένη ηλικία.

ΓΡΑΦΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Για το παρόν άρθρο είναι διαθέσιμη μια γραφική περίληψη.

Λέξεις κλειδιά: Νόσος Αλτσχάιμερ  αιματοεγκεφαλικός φραγμός  καρδιακή παροχή  καρδιαγγειακή νόσος  γνωστική γήρανση  αιμοδυναμική  αγγειακή δυσκαμψία

Η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία αναδεικνύεται ως ένας σημαντικός, αλλά τροποποιήσιμος, παράγοντας κινδύνου για τη μη φυσιολογική γνωστική γήρανση και την άνοια.¹ Μέχρι πρόσφατα, επικρατούσε η άποψη ότι η καρδιαγγειακή νόσος και οι συναφείς καρδιακοί παράγοντες κινδύνου συνδέονται με τα αρνητικά αποτελέσματα στον εγκέφαλο (βλ. Tariq et al²). Ωστόσο, νέα στοιχεία φανερώνουν ότι οι σχετιζόμενες με την ηλικία αλλαγές στην καρδιαγγειακή ακεραιότητα επηρεάζουν επίσης

την υγεία του εγκεφάλου (η εγκεφαλική ακεραιότητα καθορίζεται ως η ικανότητα της καρδιάς και της αγγείωσης να ρυθμίζουν την αιματική ροή και την αρτηριακή πίεση στα κατάντη όργανα).

Μη τυποποιημένες συντομογραφίες και ακρωνύμια

NA	Νόσος Αλτσχάιμερ
Αβ	β-αμυλοειδές
ΑΕΦ	Αιματοεγκεφαλικός φραγμός
ΕΑΡ	Εγκεφαλική αιματική ροή
κμ-ΤΜΣΚ	Καρотиδο-μηριαία ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
ΚΕΑΚ	Κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας
ΗΓΔ	Ήπια γνωστική διαταραχή
ΤΣΚ	Ταχύτητα σφυγμικού κύματος
ΣΑΑ	Συστηματική αγγειακή αντίσταση

Οι σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές στην καρδιαγγειακή λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της υποκλινικής καρδιακής δυσλειτουργίας, καθώς και μεταβολές στην αρτηριακή μορφή, συσχετίζονται με την επιδεινωμένη υγεία του εγκεφάλου³⁻⁶ και ενδέχεται να παίζουν μεγαλύτερο ρόλο στην επιτάχυνση της μη φυσιολογικής γνωστικής γήρανσης από ό,τι είχε γίνει αντιληπτό. Ειδικότερα, μια πρόσφατη κλινική μελέτη απέδειξε ότι η διαχείριση της υψηλής αρτηριακής πίεσης μειώνει τα ποσοστά της ήπιας γνωστικής διαταραχής (ΗΓΔ),⁷ πράγμα που υποδηλώνει ότι η θεραπεία των αγγειακών παραγόντων κινδύνου ή των μεταγενέστερων συνεπειών τους, ενδέχεται να αποτελέσει μια εφικτή θεραπευτική προσέγγιση για τη νόσο του Αλτσχάιμερ (NA) και τα συναφή είδη ανοιών.

Μπορείτε να ανατρέξετε στη διεύθυνση www.ahajournals.org/atvb/atvb-focus για όλα τα άρθρα που έχουν δημοσιευθεί σε αυτή τη σειρά επιστημονικών περιοδικών.

Λαμβάνοντας υπόψη την όλο και αυξανόμενη επικράτηση της NA συνοδευόμενη από την έλλειψη αποτελεσματικών θεραπειών,⁸ η καλύτερη κατανόηση της συμβολής της συστηματικής αιμοδυναμικής στον κίνδυνο εμφάνισης της άνοιας μπορεί να έχει σημαντικές αλλαγές στη δημόσια υγεία. Ο χαρακτηρισμός των μονοπατιών μέσω των οποίων η καρδιαγγειακή λειτουργία επηρεάζει την εγκεφαλική δομή και λειτουργία, ενδέχεται να αποτελέσει μια ακόμη δυνατότητα ανακάλυψης νέων θεραπευτικών στόχων, εστιάζοντας σε παράλληλα μονοπάτια στη NA που επιταχύνουν

Επισημάνσεις

- Οι σχετιζόμενες με την ηλικία διακριτικές αλλαγές στην καρδιακή αιμοδυναμική έχουν παρουσιαστεί ως αναδυόμενος παράγοντας κινδύνου για τη μη ομαλή εγκεφαλική γήρανση, ακόμη και στην απουσία της καρδιαγγειακής νόσου.
- Η μειωμένη καρδιακή παροχή και αυξημένη αρτηριακή σκληρία μπορούν να προκαλέσουν υπογκαιμία και διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, πράγμα που οδηγεί σε νευροεκφύλιση, νόσο των μικρών αγγείων και νοητική έκπτωση.
- Η σχετιζόμενη με την ηλικία καρδιακή δυσλειτουργία και η αρτηριακή σκληρία δείχνουν να ασκούν τη μεγαλύτερη επίδραση πριν από την έναρξη της γνωστικής αναπηρίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι καρδιαγγειακές αλλαγές μπορεί να διαδραματίζουν μεγαλύτερο ρόλο στην επιτάχυνση της νευροπαθολογίας και την επακόλουθη νοητική έκπτωση από ό,τι είχε γίνει αντιληπτό.

την κλινική πορεία ή την εξέλιξη των συμπτωμάτων. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζεται η αναδυόμενη σχέση που συνδέει την καρδιαγγειακή ακεραιότητα και τη συστηματική αιμοδυναμική με τη μη ομαλή εγκεφαλική γήρανση, τονίζοντας τις σχετιζόμενες με την ηλικία διακριτικές μεταβολές στην καρδιακή δυσλειτουργία και την αρτηριακή σκληρία. Επιπλέον, εξετάζονται τα πιθανά μονοπάτια που ευθύνονται για τις σχέσεις αυτές, εστιάζοντας στον τρόπο με τον οποίο οι μεταβολές στη συστηματική αιμοδυναμική μπορούν να επηρεάσουν την ακεραιότητα του εγκεφάλου με γνωστικές συνέπειες πριν από την έναρξη της άνοιας.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Σοβαρή Καρδιακή Δυσλειτουργία και Μη Ομαλή Εγκεφαλική Γήρανση

Ο όγκος του αίματος που εξέρχεται από την καρδιά και η συστηματική αγγειακή αντίσταση (ΣΑΑ) συμφέρουν από κοινού στη διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ), έτσι ώστε να αυξάνεται η ΣΑΑ όσο μειώνεται η καρδιακή παροχή. Τα αρτηρίδια συστέλλονται και διαστέλλονται, ώστε να χειριστούν τη ΣΑΑ και να διανέμουν το αίμα ανάλογα με τη μεταβολική απαίτηση. Έτσι, οι μεταβολές στην καρδιακή παροχή και τη συστηματική καρδιακή αντίσταση είναι πιθανό να έχουν τα μεγαλύτερα αποτελέσματα στα μεταβολικά πιο ενεργά όργανα, πράγμα που απαιτεί μεγαλύτερα

ποσοστά συστηματικού όγκου αίματος. Για παράδειγμα, ο εγκέφαλος αναλογεί μόνο στα 2% του συνολικού σωματικού βάρους, ωστόσο, λαμβάνει το 12% της καρδιακής παροχής λόγω της υψηλής μεταβολικής απαίτησής του.⁹ Επομένως, θεωρητικά ο εγκέφαλος μπορεί να είναι πιο ευαίσθητος στις αλλαγές στη συστηματική αιμάτωση και την παροχή αιματικής ροής. Παρά τις μακροχρόνιες ενδείξεις συντήρησης της εγκεφαλικής αιματικής ροής (EAP) μέσω των έμφυτων αυτορρυθμιζόμενων διαδικασιών,¹⁰ οι ενδείξεις των τελευταίων 15 ετών, που αξιοποιούν εξελιγμένες μεθόδους αιμάτωσης του εγκεφάλου, δείχνουν ότι η EAP δεν διατηρείται πάντοτε πλήρως.^{3,4,11,12} Συγκεκριμένα, η γήρανση³ και η εγκεφαλική νόσος των μικρών αγγείων (ENMA),¹³ ενδέχεται να διαταράζουν τις αυτορρυθμιζόμενες διαδικασίες (π.χ. αγγειοσύσπαση, σηματοδότηση ενδοθηλιακών κυττάρων), θέτοντας σε κίνδυνο τον εγκέφαλο σε συνθήκες μειωμένης συστηματικής αιμάτωσης.

Η διαδεδομένη καρδιαγγειακή νόσος, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, έχει συσχετιστεί με την επιδεινωμένη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου στην προχωρημένη ηλικία. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν πολύ πιο εκτεταμένες δομικές αλλαγές στην φαιά και τη λευκή ουσία (βλ. Alosco et al¹⁴), καθώς και γνωστική αναπηρία, ιδίως στην επεισοδιακή μνήμη και τους τομείς της εκτελεστικής λειτουργίας (βλ. Leto et al¹⁵), σε σύγκριση με τους καρδιακά υγιείς συνομήλικούς τους. Επιπλέον, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (βλ. Kim et al¹⁶). Ακόμη και στη μέση ηλικία, οι ενήλικες με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν αλλοιωμένη ακεραιότητα της λευκής ουσίας¹⁷ και μικρότερο όγκο της φαιάς ουσίας¹⁸ σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, παρουσιάζουν βελτίωση στη γνωστική απόδοση με την αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας μετά από μεταμόσχευση καρδιάς.¹⁹ Σε ασθενείς με διαδεδομένη καρδιαγγειακή νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) συσχετίζεται με το συνολικά μικρότερο μέγεθος του εγκεφάλου²⁰ και την επιδεινωμένη επεισοδιακή μνήμη,²¹⁻²³ εκτελεστική λειτουργία²² και γενική γνωστική λειτουργία.²² Το ΚΕΑΚ αντικατοπτρίζει το κλάσμα

του αίματος που αντλείται από την αριστερή κοιλία με κάθε συστολή. Σε άτομα με διαδεδομένη καρδιακή νόσος ή καρδιακή ανεπάρκεια, η χαμηλή καρδιακή παροχή (δηλαδή η συνολική ποσότητα αίματος σε λίτρα που εξέρχεται από την καρδιά κάθε λεπτό) συσχετίζεται με δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο^{20,24} και επιδεινωμένη γνωστική απόδοση.^{22,25,26} Επομένως, είναι σίγουρο πλέον ότι οι συναφείς κλινικές αλλαγές στην καρδιακή λειτουργία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη μη ομαλή εγκεφαλική και γνωστική γήρανση, ανεξάρτητα από την εμφάνισή τους στη μέση ή προχωρημένη ηλικία. Ωστόσο, οι μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από αυτές τις συσχετίσεις παραμένουν ασαφείς. Η καρδιακή ανεπάρκεια συχνά συνυπάρχει παράλληλα με τη χρονική υπέρταση ή άλλους καρδιαγγειακούς κινδύνους. Επιπλέον, οι αρχικές μειώσεις στην καρδιακή παροχή στο πρώιμο στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της ΣΑΑ για τη διατήρηση της παροχής του περιφερικού αίματος. Όσο πιο πολύ επιδεινώνεται η καρδιακή ανεπάρκεια, τόσο περισσότερο μειώνονται η καρδιακή παροχή και η ΣΑΑ. Συνεπώς, δεν είναι σαφές εάν οι συσχετισμοί μεταξύ της καρδιακής ανεπάρκειας και της υγείας του εγκεφάλου οφείλονται κυρίως στη μείωση της καρδιακής παροχής ή σε αλλαγές στη ΣΑΑ. Όλο και περισσότερα στοιχεία αποκαλύπτουν ότι η μείωση της καρδιακής παροχής και οι αλλαγές στην αγγειακή δυσκαμψία επηρεάζουν το καθένα ξεχωριστά την υγεία του εγκεφάλου μέσω αλληλοεπικαλυπτόμενων μονοπατιών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπόταση μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στη διαμεσολάβηση των συσχετίσεων μεταξύ της καρδιακής και εγκεφαλικής υγείας, ιδίως στο πλαίσιο της καρδιακής ανεπάρκειας. Η υπόταση είναι σχετικά συχνό φαινόμενο στην καρδιακή ανεπάρκεια²⁷ και πολλές φορές αποτελεί συνέπεια της μακροχρόνιας χρήσης αντιυπερτασικών φαρμάκων.²⁸⁻³⁰ Στους ηλικιωμένους ανθρώπους η υπόταση συσχετίζεται με τη μειωμένη γνωστική λειτουργία³¹⁻³³ και τη μετατροπή της σε άνοια.³⁴ Πιστεύεται ότι οι συσχετίσεις αυτές οφείλονται στην υποαιμάτωση και την επακόλουθη ENMA, καθώς η υπόταση σχετίζεται με τα μειωμένα ποσοστά EAP³⁵ και τον αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο,³⁶ εγκεφαλικό έμφρακτο,³⁷ και υπερπυκνώσεις στη λευκή ουσία.³⁷ Παρ' όλο που η παρούσα ανασκόπηση θα επικεντρωθεί

κυρίως στις επιδράσεις της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής σκληρίας στην υγεία του εγκεφάλου, αξίζει να σημειωθεί η σημασία της υπότασης ως μηχανισμός όταν εξετάζονται οι συσχετίσεις μεταξύ της καρδιακής και εγκεφαλικής υγείας.

Η Συμβολή της Υποκλινικής Καρδιακής Δυσλειτουργίας στην Υγεία του Εγκεφάλου

Πρόσφατα, ακόμα και οι μη βέλτιστες αλλαγές στην καρδιακή παροχή, χωρίς σημαντικές αλλαγές στην ΣΑΑ, έχουν συσχετιστεί με τη μη ομαλή εγκεφαλική γήρανση, πράγμα που υποστηρίζει την πιθανότητα ότι ο εγκέφαλος είναι ευάλωτος σε διακριτικές αλλαγές στην καρδιακή παροχή. Σύμφωνα με επιδημιολογικά στοιχεία από τη μελέτη του Framingham (Framingham Heart Study Offspring Cohort), το ένα τρίτο του ενήλικου πληθυσμού πληροί τα κριτήρια μειωμένης καρδιακής παροχής.¹ Η παρατήρηση αυτή δεν μπορούσε να εξηγηθεί από τη διαδεδομένη καρδιαγγειακή νόσο. Στην απουσία της καρδιαγγειακής νόσου, η χαμηλή καρδιακή παροχή συσχετίζεται με μικρότερο όγκο της φαιάς ουσίας σε ανθρώπους μέσης ηλικίας, αλλά και σε ηλικιωμένους^{5,6,38}. Ωστόσο, δεν συσχετίζεται με τους δείκτες της ENMA, συμπεριλαμβανομένου των υπερπυκνώσεων της λευκής ουσίας,⁵ τα εμφράγματα,⁶ ή τις μικροαιμορραγίες.⁶ Επιπλέον, η χαμηλή καρδιακή παροχή συσχετίζεται με την επιδεινωμένη γνωστική απόδοση,^{6,39} και ενώ τα ευρήματα δεν είναι πάντα συνεπείς, μερικά επιδημιολογικά στοιχεία φανερώνουν ότι η χαμηλή καρδιακή παροχή συσχετίζεται με σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης κλινικής άνοιας σε μια περίοδο παρακολούθησης 7,7 χρόνων.¹ Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι οι συσχετίσεις μεταξύ της χαμηλής καρδιακής παροχής και των επιδεινωμένων κλινικών αποτελεσμάτων οφείλονται στις νευροεκφυλιστικές αλλαγές αντί για την ENMA. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη περισσότερων δεδομένων ώστε να καθοριστεί ο τρόπος με τον οποίον οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως ο διαβήτης ή η στεφανιαία νόσος, θολώνουν τις συσχετίσεις μεταξύ της καρδιακής λειτουργίας και την ENMA. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι συσχετίσεις μεταξύ της χαμηλής καρδιακής παροχής και του μικρότερου όγκου φαιάς ουσίας οφείλονται στα άτομα με

φυσιολογική γνωστική λειτουργία και χωρίς ΗΓΔ,⁴⁰ γεγονός που υποδηλώνει ότι η υποκλινική καρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να παίζει μεγαλύτερο ρόλο στην επιτάχυνση της νευροπαθολογίας και τις επακόλουθες νοητικές εκπτώσεις από ό,τι είχε γίνει αντιληπτό.

Περαιτέρω στοιχεία αποδεικνύουν ότι και άλλα μέτρα υποκλινικής καρδιακής δυσλειτουργίας συσχετίζονται με τις αλλαγές στον εγκέφαλο. Στην απουσία καρδιακής ανεπάρκειας, τα μειωμένα ποσοστά ΚΕΑΚ συσχετίζονται με τις δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο⁴¹ και την επιδεινωμένη γνωστική απόδοση^{23,42}, σε άτομα της μέσης ηλικίας, αλλά και σε ηλικιωμένους.^{23,41} Η καρδιακή παραμόρφωση, η οποία μετράει την ποσοστιαία μείωση των ινών του Purkinje κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου,⁴³ έχει αποδειχθεί ως ένας δυνητικά πιο ευαίσθητος δείκτης της καρδιακής συσταλτικότητας από το ΚΕΑΚ.⁴⁴⁻⁴⁶ Καινούργια στοιχεία φανερώνουν ότι στην απουσία καρδιακής ανεπάρκειας η επιδεινωμένη παραμόρφωση συνδέεται με την επιδεινωμένη γνωστική απόδοση⁴²⁻⁴⁶ και την ENMA, συμπεριλαμβανομένου των υπερπυκνώσεων όγκου της λευκής ουσίας και των εμφραγμάτων,⁴⁵ στην απουσία παρόμοιων συσχετισμών με το ΚΕΑΚ. Επιπροσθέτως, οι ηλικιωμένοι άνθρωποι με ΗΓΔ, μιας πρόδρομης φάσης της άνοιας, παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά επιδεινωμένης παραμόρφωσης συγκριτικά με τα άτομα που δεν έχουν κάποια γνωστική αναπηρία.⁴⁷ Η επιδεινωμένη παραμόρφωση συσχετίζεται με τις δυσμενείς δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο⁴⁸ και την επιδεινωμένη γνωστική λειτουργία⁴², ακόμη και στη νεαρή ή μέση ηλικία. Επομένως, οι υποκλινικές αλλαγές στην καρδιακή συσταλτικότητα και την απόδοση άντλησης ενδέχεται να επηρεάσουν την υγεία του εγκεφάλου ακόμη και των νεότερων σε ηλικία ανθρώπων, πριν από την εμφάνιση της σχετιζόμενης με την ηλικία γνωστικής αναπηρίας ή νευροεκφύλισης.

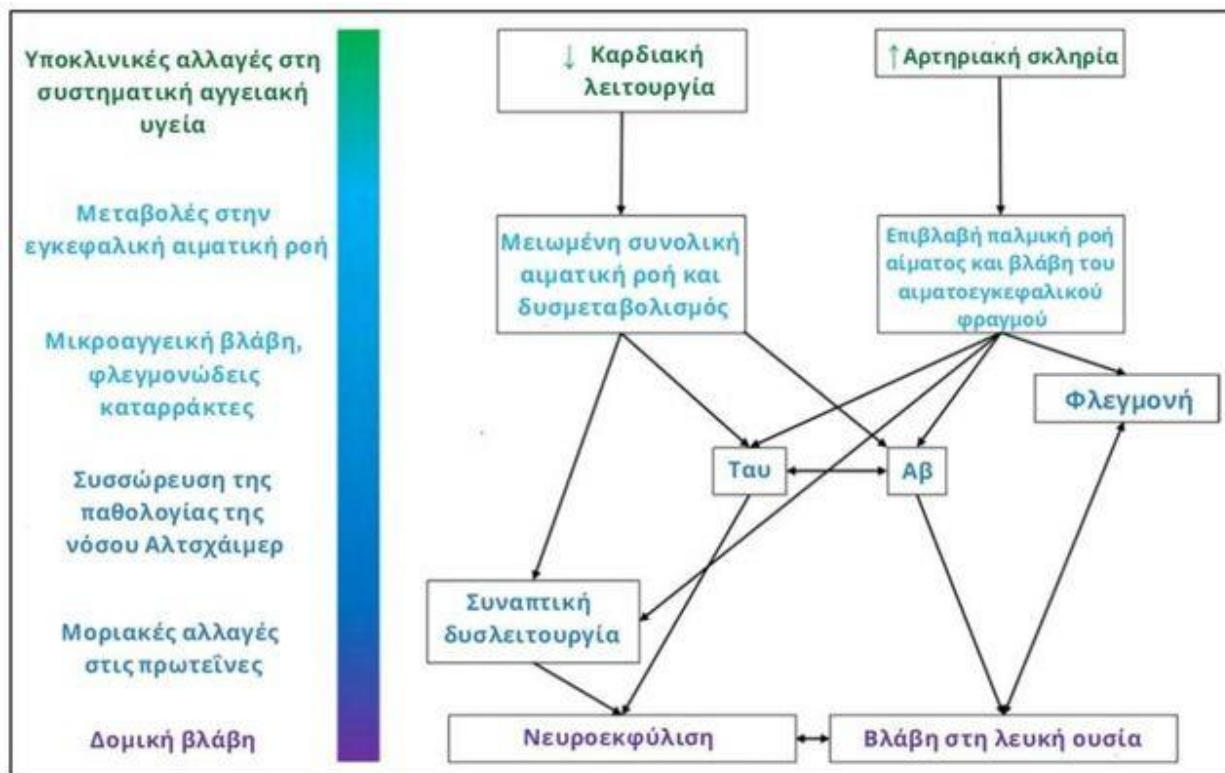
Νευροβιολογικά Μονοπάτια

Τα μονοπάτια μέσω των οποίων επηρεάζει η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία την υγεία του εγκεφάλου παραμένουν ασαφή, ωστόσο, οι συσχετίσεις μπορεί να διαμεσολαβούνται εν μέρη από αλλαγές στην παροχή ΕΑΡ (βλ. σχήμα). Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν μειωμένα

ποσοστά ΕΑΡ σε σύγκριση με τους ενήλικες χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια. Η συσχέτιση αυτή πιθανώς να οφείλεται στη μειωμένη συσταλτικότητα, καθώς τα μειωμένα επίπεδα ΚΕΑΚ συσχετίζονται με μειωμένα ποσοστά ΕΑΡ σε ηλικιωμένους με καρδιακή ανεπάρκεια, τα οποία όμως επανέρχονται σε κανονικά επίπεδα μετά από την επιτυχημένη μεταμόσχευση καρδιάς και την αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας.⁵¹ Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι η μη βέλτιστη καρδιακή παροχή συσχετίζεται και με τα μειωμένα ποσοστά ΕΑΡ σε ηλικιωμένους ανθρώπους όταν δεν πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. Η μη βέλτιστη καρδιακή παροχή και οι επακόλουθες αλλαγές στην ΕΑΡ ενδέχεται να μην είναι αρκετά ισχυρές ώστε να προκαλέσουν ισχαιμία κατά Frank, πράγμα το οποίο υποστηρίζεται από την προαναφερθείσα απουσία συσχετισμών μεταξύ της καρδιακής παροχής και τις αλλαγές στη λευκή ουσία.^{5,6} Ωστόσο, καθώς η χαμηλή καρδιακή παροχή σχετίζεται συχνά με τον όγκο της φαιάς ουσίας, ένας δείκτης της νευροεκφύλισης, η υποκλινική καρδιακή δυσλειτουργία, και οι αντίστοιχες μειώσεις στην ΕΑΡ μπορεί να είναι επαρκείς για την έναρξη του δυσμεταβολισμού και της απόπτωσης εντός των νευρώνων. Μικρές μειώσεις στην ΕΑΡ μπορούν να οδηγήσουν στην διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ),⁵² στην αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας μήτρας⁵³ και στη συναπτική δυσλειτουργία.⁵⁴ Σε μοντέλα εγκεφαλικής ισχαιμίας με πειραματόζωα αυξάνεται η μεταφορά μέσω του ΑΕΦ,⁵² επιβαρύνονται οι πρωτεάσες που προκαλούν τον νευρωνικό θάνατο⁵³ και καταπιέζεται η νευρική μεταβίβαση.⁵⁴ Αυτές οι διεργασίες μπορούν να οδηγήσουν στη συσσώρευση τοξινών και σε νευρωνικό θάνατο, πράγμα που τις

ευθυγραμμίζει με τις αναφερθείσες συσχετίσεις μεταξύ την καρδιακής παροχής και των νευροαπεικονιστικών δεικτών της νευροεκφύλισης.^{5,6} Επιπλέον, είναι χρήσιμο να επισημανθεί ότι οι συσχετίσεις μεταξύ της καρδιακής παροχής, του μειωμένου ποσοστού ΕΑΡ⁴ και του μικρού όγκου της φαιάς ουσίας⁴⁰ προέρχονται από άτομα με φυσιολογική γνωστική λειτουργία και ότι η διάσπαση του ΑΕΦ στον ιππόκαμπο προκαλείται πριν από τη συσσώρευση του β-αμυλοειδούς (Αβ) και της παθολογίας της πρωτεΐνης του.⁵⁵ Επομένως, η διαταραχή του ΑΕΦ, που προκαλείται από μη βέλτιστη καρδιακή παροχή, μπορεί να αποτελεί ένα μονοπάτι μέσω του οποίου η μειωμένη καρδιακή παροχή να επιταχύνει την εγκεφαλική γήρανση πριν από την εμφάνιση γνωστικής αναπηρίας. Ωστόσο, σημαντικό είναι να σημειωθεί ότι οι υποκλινικές μειώσεις στην καρδιακή συσταλτικότητα, όπως η μειωμένη καρδιακή παραμόρφωση, ενδέχεται να μην είναι αρκετά σοβαρές ώστε να προκαλέσουν εγκεφαλική υποαιμάτωση. Παρ' όλο που τα μονοπάτια που συνδέουν τις διακριτικές μεταβολές της συσταλτικότητας με την εγκεφαλική υγεία παραμένουν άγνωστα, είναι πιθανό οι σοβαρές μειώσεις στην καρδιακή συσταλτικότητα να είναι σε θέση να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμόστασης εντός της καρδιάς, καθώς και επακόλουθα μικροέμβολα,⁵⁶ πράγμα που οδηγεί στη βλάβη της μικροκυκλοφορίας⁵⁷ και στη νοητική έκπτωση.⁵⁸

Η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία θα μπορούσε να συμβάλει στη νευροεκφύλιση και τα γνωστικά αποτελέσματα μέσω της παθολογίας του (βλ. σχήμα). Στους ηλικιωμένους ανθρώπους με φυσιολογική γνωστική λειτουργία το χαμηλό ΚΕΑΚ συσχετίζεται με την αυξημένη



Σχήμα. Τα νευροβιολογικά μονοπάτια που ευθύνονται για τις συσχετίσεις μεταξύ της καρδιακής λειτουργίας, της αρτηριακής σκληρίας και της υγείας του εγκεφάλου. Οι υποκλινικές μειώσεις της καρδιακής λειτουργίας προκαλούν μείωση της συνολικής εγκεφαλικής αιματικής ροής (ΕΑΡ). Η μείωση αυτή μπορεί να μην αρκεί για να προκαλέσει ισχαιμία κατά Frank, ωστόσο, ενδέχεται να είναι σε θέση να προκαλέσει διαταραχές στη μεταφορά και την κάθαρση των μεταβολιτών, με αποτέλεσμα τον νευρωνικό δυσμεταβολισμό. Η λανθασμένη νευρωνική πυροδότηση και η μεταβολική ανεπάρκεια ενδέχεται να ωθήσουν την ανάπτυξη της πρωτεΐνης ταυ και τη συναπτική δυσλειτουργία, προκαλώντας νευροεκφύλιση η οποία είναι ανιχνεύσιμη μέσω της νευροαπεικόνισης. Όταν αναπτύσσεται η αρτηριακή σκληρία σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας και οι αρτηρίες δεν είναι πλέον σε θέση να ρυθμίσουν την παλμική ροή του αίματος, μεταδίδεται επιβλαβής ενέργεια στην εγκεφαλική μικροκυκλοφορία. Αυτή η αυξημένη ενέργεια βλάπτει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, προκαλώντας μια φλεγμονώδη αντίδραση και ενδεχομένως μειώνοντας τους μηχανισμούς κάθαρσης του β-αμυλοειδούς (Αβ), γεγονός που με τη σειρά του προκαλεί βλάβη στη λευκή ουσία. Με την πάροδο του χρόνου, η βλάβη των τριχοειδών μπορεί επίσης να προκαλέσει μειωμένη ΕΑΡ, με αποτέλεσμα την αύξηση της πρωτεΐνης ταυ, τη συναπτική δυσλειτουργία και επακόλουθη νευροεκφύλιση.

συσσώρευση της πρωτεΐνης ταυ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ),⁵⁹ πράγμα που αντανάκλα τη μεγαλύτερη ταυοπάθεια. Πέρα από το Αβ, η ταυ είναι χαρακτηριστικό στοιχείο των νευροπαθολογιών που συσσωρεύονται στη ΝΑ. Επιπλέον, κάποια στοιχεία υποδεικνύουν ότι η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία ενδέχεται να συμβάλει στη συσσώρευση Αβ.⁶⁰ Ωστόσο, οι μελέτες που εξετάζουν τις νευροπαθολογικές συσχετίσεις με την καρδιακή ανεπάρκεια συμπεραίνουν ότι η καρδιακή δυσλειτουργία ενδέχεται να επηρεάζουν την υγεία του εγκεφάλου μέσω μονοπατιών που είναι ανεξαρτήτων από τη ΝΑ. Συγκριτικά με τα άτομα χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, τα άτομα που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν πιο ήπια νευροπαθολογία της ΝΑ⁶¹ και είναι

λιγότερο πιθανό να εμφανιστεί η TAR πρωτεΐνη δέσμευσης DNA 43 (TDP-43) μετά τον θάνατό τους.⁶² Πρόσφατες ενδείξεις από πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι η φλεγμονή ενδέχεται να ευθύνεται για τη σύνδεση της καρδιακής δυσλειτουργίας με δυσμενή αποτελέσματα στον εγκέφαλο. Μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου τα ποντίκια εμφανίζουν αυξημένη μικρογλοιακή ενεργοποίηση, πράγμα το οποίο θεωρείται χαρακτηριστικό στοιχείο της φλεγμονής του εγκεφάλου.⁶³ Ωστόσο, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για την επιβεβαίωση των συσχετισμών μεταξύ της καρδιακής δυσλειτουργίας και της νευροφλεγμονής στους ανθρώπους. Επομένως, πρέπει να εξεταστούν ακόμη περισσότερο οι νευροπαθολογικές συσχετίσεις ώστε να γίνει κατανοητό το πως η υποκλινική καρδιακή

δυσλειτουργία οδηγεί σε μειωμένη εγκεφαλική δομή και λειτουργία, ανεξάρτητα ή μέσω μηχανισμών που διασταυρώνονται με την παθολογία της ΝΑ.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

Αρτηριακή Σκληρία και Μη Ομαλή Εγκεφαλική Γήρανση

Οι αλλαγές στην υγεία του εγκεφάλου ενδέχεται να οφείλονται στις μεταβολές στη ΣΑΑ, η οποία ρυθμίζεται κυρίως από αρτηρίες και αρτηρίδια. Η αιματική ροή είναι παλμική σε όλο το μήκος του καρδιακού κύκλου, καθώς το μεγάλο κύμα Ρ του αίματος κινείται προς τα εμπρός μετά από τη συστολή της καρδιάς. Το κύμα αυτό μειώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια της διαστολής. Μετά την έξοδο του αίματος από την αριστερή κοιλία, το αγγειακό δέντρο (συμπεριλαμβανομένης της αορτής) εμφανίζει διάφορα επίπεδα αντίστασης για την εξασφάλιση της ορθής παροχής του αίματος σε όργανα-στόχους κατά τη διάρκεια αυτών των φυσιολογικών αλλαγών στην παλμικότητα της ροής. Κατά τη διάρκεια της συστολής μια υγιής, εύκαμπτη αορτή διαστέλλεται και απορροφά κομμάτι του εμπρόσθιου κύματος Ρ,⁶⁴ εξασφαλίζοντας ότι δεν θα μεταφερθεί η βλαβερή ενέργεια στα μικρότερα, απομακρυσμένα (και πιο εύθραυστα) αιμοφόρα αγγεία. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου αλλάζει η μορφή του αγγειακού τοιχώματος και τα λεία μυϊκά κύτταρα προσαρμόζονται σε αυτό, διακυβεύοντας την αορτική διαστολή. Κατά τη φυσιολογική γήρανση αυξάνεται η περιεκτικότητα της ελαστίνης και τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) διεισδύουν στα αγγειακά τοιχώματα,⁶⁷ με αποτέλεσμα μια πιο σκληρή μορφολογία. Επομένως, η αορτή γίνεται λιγότερο εύκαμπτη και, κατά συνέπεια, είναι ανίκανη να απορροφήσει την περίσσεια ποσότητα ενέργειας του αίματος που απομακρύνεται από την καρδιά και το μεγαλύτερο κομμάτι της παλμικής ενέργειας μεταφέρεται στην περιφέρεια. Η μεταβίβαση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για τα όργανα με υψηλή αιμάτωση, όπως τα νεφρά και πιθανότατα τον εγκέφαλο.

Οι πρώτες ενδείξεις που υποδεικνύουν ότι η αρτηριακή σκληρία μπορεί να επηρεάσει την υγεία του εγκεφάλου βασίζονταν στη συμβολή της

υπέρτασης. Καθώς τα αγγεία δεν είναι σε θέση να επεκταθούν επαρκώς ώστε να απορροφήσουν την παλμική ενέργεια της αιματικής ροής βλάπτονται τα ενδοθηλιακά κύτταρα και λαμβάνει χώρα η αγγειοσύσπαση, προκαλώντας την αύξηση της πίεσης στο αγγειακό τοίχωμα και υπέρταση.^{68,69} Επιπροσθέτως, η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας έχει συσχετιστεί με την αμβλυμμένη ευαισθησία των τασοϋποδοχέων⁷⁰ και τη μειωμένη νεφρική λειτουργία,⁷¹ οι οποίες συμβάλλουν και αυτές στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η υπέρταση είναι διαδεδομένη στους ηλικιωμένους με ποσοστό 72%, και συνδέεται με την αλλοίωση της λευκής ουσίας,⁷³⁻⁷⁶ μειωμένο όγκο της φαιάς ουσίας,^{75,77} επιδεινωμένη γνωστική απόδοση^{77,78} και αυξημένα περιστατικά ΗΓΔ.⁷⁹ Ακόμη και στη μέση ηλικία, η αυξημένη αρτηριακή πίεση συνδέεται με την εκτεταμένη βλάβη της λευκής ουσίας,⁸⁰ την ταχύτερη ατροφία του ιππόκαμπου,⁸⁰ την απότομη νοητική έκπτωση⁸¹ και τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της άνοιας στην προχωρημένη ηλικία.^{82,83} Τα παραπάνω στοιχεία αποδεικνύουν τον τρόπο με τον οποίο οι πρώιμες αγγειακές αλλαγές μπορούν να εμφανιστούν πριν από τις συνηθισμένες αιτιολογίες της νοητικής έκπτωσης της προχωρημένης ηλικίας, ακόμη και στη μέση ηλικία.

Η Συμβολή της Υποκλινικής Αρτηριακής Σκληρίας στην Υγεία του Εγκεφάλου

Οι υποκλινικές αυξήσεις της αρτηριακής σκληρίας επηρεάζουν την υγεία του εγκεφάλου πριν από την εμφάνιση της υπέρτασης. Οι πρώιμες αλλαγές στην αρτηριακή σκληρία μπορούν να μετρηθούν με βάση την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (ΤΣΚ). Η αυξημένη ΤΣΚ θεωρείται ότι προηγείται της υπέρτασης⁶⁹ και μπορεί να μετρηθεί με τη χρήση της τονομετρίας, υπολογίζοντας τον χρόνο που μεσολαβεί ανάμεσα των σφυγμών μέσω των μεγάλων περιφερικών αρτηριών (συνήθως στις καρωτίδες και τις μηριαίες αρτηρίες) που διασταυρώνουν το αορτικό τόξο.⁸⁴ Στους ηλικιωμένους ανθρώπους η αυξημένη καροτιδο-μηριαία ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (κμ-ΤΜΣΚ) συσχετίζεται με το μικρότερο συνολικό μέγεθος του εγκεφάλου⁸⁵ και με περιοχές που είναι πιο ευαίσθητες στη νευροεκφύλιση λόγω της παθολογίας της ΝΑ.^{85,86} Τα στοιχεία δείχνουν συστηματικές συσχετίσεις μεταξύ της κμ-ΤΜΣΚ, του εγκεφαλικού πεισοδίου⁸⁷ και των δεικτών νευροαπεικόνισης

της ΕΝΜΑ, συμπεριλαμβανομένων των μικροαιμορραγιών,^{86,88,89} των εμφραγμάτων^{88,90,91} και της μειωμένης μακροδομής και μικροδομής⁹² της λευκής ουσίας^{85,86,90,91} σε ηλικιωμένους ανθρώπους. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι συσχετίσεις αυτές έχουν εμφανιστεί και σε ενήλικες της μέσης ηλικίας,^{89,93-95} υποδεικνύοντας ότι η αρτηριακή σκληρία ενδέχεται να προκαλεί πρόωρες μη φυσιολογικές αλλαγές στη λευκή ουσία, οι οποίες εμφανίζονται σε μεγάλες ηλικίες πριν από τη νοητική έκπτωση.

Εκτεταμένες αποδείξεις δείχνουν ότι η αρτηριακή σκληρία συνδέεται με χειρότερα αποτελέσματα στον εγκέφαλο. Σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας η αυξημένη κμ-ΤΜΣΚ συσχετίζεται σε διατομή με μειωμένη απόδοση μνήμης^{90,91,96,97} και τουλάχιστον μια μελέτη υποδηλώνει ότι στη μέση ηλικία υπάρχουν παρόμοιες συσχετίσεις.⁹⁰ Επιπλέον, τα άτομα με ΗΓΔ και ΝΑ εμφανίζουν μεγαλύτερα επίπεδα κμ-ΤΜΣΚ συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική γνωστική λειτουργία.⁹⁸ Στους ηλικιωμένους ανθρώπους η βασική αρτηριακή σκληρία προβλέπει την ταχύτερη νοητική έκπτωση με την πάροδο του χρόνου,⁹⁹ ιδιαίτερα η εκτελεστική λειτουργία¹⁰⁰ και η απόδοση μνήμης βλέπουν έκπτωση.¹⁰¹ Επίσης, τα αυξημένα ποσοστά κμ-ΤΜΣΚ συσχετίζονται με αυξημένο ποσοστό μετατροπής από ΗΓΔ σε άνοια.¹⁰² Συλλογικά, τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι οι συσχετίσεις μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της νοητικής έκπτωσης ενδέχεται να προκαλούνται από τη νευροεκφύλιση, την ΕΝΜΑ ή τη βλάβη στη λευκή ουσία. Ωστόσο, σημαντικό είναι να σημειωθεί ότι πολλές από τις μελέτες που εξετάζουν την αρτηριακή σκληρία βασίζονται σε μετρήσεις, οι οποίες γίνονται με τη χρήση της τονομετρίας σε απομακρυσμένα αρτηριακά σημεία που αποσκοπούν στον υπολογισμό της αιματικής ροής που διαπερνά το αορτικό τόξο. Αυτές όμως οι εκτιμήσεις διαταράσσονται λόγω της περίπλοκης δομής των αρτηριών που εμφανίζεται κατά τη γήρανση. Η ΤΣΚ της αρτηρίας παρέχει μια άμεση, μη επεμβατική αξιολόγηση της αιματικής ροής στη θωρακική αορτή, με σημαντικά χαμηλό σφάλμα μετρήσεως συγκριτικά με άλλα διαθέσιμα εργαλεία, πράγμα που την καθιστά μέσο ακριβούς εκτίμησης του κεντρίου μονοπατιού που προκαλεί την αρτηριακή σκληρία.¹⁰³ Παρ' όλο που μερικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει αυτήν την μέθοδο υπολογισμού,^{4, 104-106} πρέπει να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες που να εξετάζουν άμεσα την αρτηριακή σκληρία, ώστε

να γίνουν κατανοητά τα αποτελέσματα που μπορεί να έχει στον εγκέφαλο.

Νευροβιολογικά Μονοπάτια

Παρ' όλο που οι μηχανισμοί που διέπουν τις συσχετίσεις μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της μη ομαλής εγκεφαλικής γήρανσης παραμένουν ασαφή, τα υπάρχοντα στοιχεία υποστηρίζουν πολλά μονοπάτια. Πρώτα απ' όλα, η αρτηριακή σκληρία και η επακόλουθη παλμική ενέργεια του αίματος που μεταδίδεται στην περιφέρεια ενδέχεται να έχει άμεση επιρροή στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου (βλ. σχήμα). Όσο σκληραίνει η αγγείωση, μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη μετάδοση παλμικής ενέργειας στις κατάντη αρτηρίες, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλικής κυκλοφορίας.³ Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία οδηγεί στην αύξηση της παλμικής αιματικής ροής, συνήθως στις καρωτίδες,⁹¹ οι οποίες αποτελούν τον κύριο τροφοδότη της εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Επιπλέον, η αυξημένη ένταση των εμπρόσθιων κυμάτων στις καρωτίδες συσχετίζεται με τη νοητική έκπτωση,¹⁰⁷ αποδεικνύοντας ακόμη περισσότερο ότι οι αυξήσεις σε αρτηριακή σκληρία ενδέχεται να έχουν άμεση επιρροή στην υγεία του εγκεφάλου. Επίσης, η αυξημένη μετάδοση της παλμικής ενέργειας στα εγκεφαλικά αγγεία μπορεί να οδηγεί στη μικροκυκλοφοριακή βλάβη και αναδιαμόρφωση,¹⁰⁸ προκαλώντας μειωμένη ΕΑΡ³ ή εγκεφαλική ισχαιμία.⁸⁷ Ωστόσο, ακόμη και η υπογκαιμία, που αντανakλά διακριτικές μειώσεις στην ΕΑΡ, μπορεί να διαταράξει τον ΑΕΦ.¹⁰⁹ Για τη διατήρηση της ακεραιότητας του ΑΕΦ είναι αναγκαία τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία πρέπει να διατηρούνται με αίμα που ρέει στο αγγείο με τη βέλτιστη διατμητική τάση.¹⁰⁹ Η αυξημένη παλμικότητα της ροής και η μειωμένη ΕΑΡ έχουν ως αποτέλεσμα την κατά περιόδους εμφάνιση υψηλότερης διατμητικής τάσης, βλάπτοντας τα ενδοθηλιακά κύτταρα και ελαττώνοντας τις πρωτεΐνες που είναι σημαντικές για τη διατήρηση κρίσιμων ιδιοτήτων του ΑΕΦ.¹⁰⁹ Η διαταραχή του ΑΕΦ μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τους μηχανισμούς μεταφοράς,¹¹⁰ προκαλώντας τη συσσώρευση τοξίνης, όπως της θρομβίνης¹¹¹ και του ιδωδογόνου¹¹² και των απορριμμάτων που συνήθως μεταφέρονται μέσω του ΑΕΦ. Οι τοξίνες αυτές μεταβάλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση¹¹³ και τη συναπτική δυσλειτουργία,¹¹²

πράγμα που ενδέχεται να εξηγήσει την προαναφερθείσα συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με τη νευροεκφύλιση^{85,86} και τη νοητική έκπτωση.^{90,91,96,97} Επιπλέον, η αυξημένη παλμικότητα της ροής μπορεί να υποκινήσει έναν φλεγμονώδη καταρράκτη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης του αστροκυττάρου¹¹⁴ και της μικρογλοίας,¹¹⁵ βλάπτοντας τη φαιά και τη λευκή ουσία. Ακόμη και αν οι παραπάνω υποθέσεις αποτελούν πιθανολογίες, υποστηρίζονται από αδημοσίευτες εργασίες της ομάδας μας,¹⁰⁵ πράγμα που αποδεικνύει ότι η υψηλότερη ΤΣΚ συσχετίζεται με τις μεγαλύτερες συσσωρεύσεις νευρογρανίνης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Αυτό αντανakλά ότι σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας υπάρχει η συναπτική δυσλειτουργία¹¹⁶ και υψηλότερα επίπεδα της πρωτεΐνης YKL-40, ενός δείκτη της φλεγμονής,¹¹⁷ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Δεύτερον, η αρτηριακή σκληρία ενδέχεται να επηρεάζει τα αποτελέσματα στον εγκέφαλο μέσω της αλληλεπίδρασης με την παθολογία της ΝΑ, συμπεριλαμβανομένου του Αβ και της ταυ (βλ. σχήμα). Στους ηλικιωμένους ανθρώπους ο μεγαλύτερος καρδιαγγειακός κίνδυνος,¹¹⁸ ο οποίος οφείλεται κυρίως στην υπέρταση,¹¹⁹ συσχετίζεται με μεγαλύτερα *in vivo* επίπεδα τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων¹¹⁸ και ταυ του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.¹¹⁹ Τα αδημοσίευτά μας στοιχεία αποδεικνύουν επίσης ότι η υψηλότερη ΤΣΚ συσχετίζεται με μεγαλύτερες συσσωρεύσεις ταυ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό στους ηλικιωμένους ανθρώπους.¹⁰⁵ Οι μοριακοί μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από αυτές παραμένουν άγνωστες, ωστόσο, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία και η επακόλουθη διανομή της παλμικής ενέργειας στην εγκεφαλική κυκλοφορία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ΕΑΡ,³ όπως άλλωστε έχει προαναφερθεί. Πολλές μελέτες με αντικείμενο τα ζώα¹²⁰ αλλά και τον άνθρωπο¹²¹ αποδεικνύουν ότι η μειωμένη ΕΑΡ ρυθμίζει την έκφραση της ταυ και οδηγεί στην υπερφωσφορυλίωσή της, και πιθανότατα είναι ο λόγος για τις συσχετίσεις που υπάρχουν μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της παθολογίας της ταυ.^{105,122} Μερικά μόνο στοιχεία δείχνουν ότι η αρτηριακή σκληρία επηρεάζει την παθολογία του Αβ. Στους ηλικιωμένους ανθρώπους τα μεγαλύτερα ποσοστά κμ-ΤΜΣΚ συσχετίζονται με μεγαλύτερη *in vivo* εναπόθεση αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, υπολογισμένα μέσω της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων.¹²³ Η αρτηριακή σκληρία προκαλεί εγκεφαλική υπογκαιμία,³ ωστόσο, η υποξία αυξάνει την αμυλοειδογενή διεργασία του

Αβ,¹²⁴ ενώ η ακεραιότητα του ΑΕΦ είναι αναγκαία για την κάθαρση του Αβ. Επομένως, όσο η αρτηρίες σκληραίνουν και η παλμική ενέργεια που μεταδίδεται στην εγκεφαλική κυκλοφορία αυξάνεται, το Αβ ενδέχεται να συσσωρεύεται σε πολύ γρηγορότερους ρυθμούς. Αντιθέτως, άλλες μελέτες έχουν εντοπίσει συσχετίσεις μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και του *in vivo* ποσοστού Αβ.^{105,118,119} Συνοψίζοντας, τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η αρτηριακή σκληρία ενδέχεται να επηρεάζει τη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου μέσω της παθολογίας της ταυ. Ωστόσο, είναι άγνωστο εάν αυτό προκύπτει σε συνεργασία με την παθολογία του Αβ ή ανεξάρτητα από αυτό. Είναι σαφές ότι υπάρχει μεγάλη ανάγκη για δυναμικές μελλοντικές εργασίες που να εξετάζουν τις επιρροές της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας και της εγκεφαλικής υγείας, εν παρουσία ή όχι της παθολογίας της ΝΑ.

Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι οι συσχετίσεις της αρτηριακής σκληρίας με τα μειωμένα ποσοστά ΕΑΡ³ και τα αυξημένα επίπεδα *in vivo* ταυ επηρεάζονται από άτομα με ήπια γνωστική λειτουργία, όχι με ΗΓΔ.¹⁰⁵ Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι αγγειακές αλλαγές προηγούνται της ανάπτυξης της παθολογίας ΝΑ.¹²⁶ Επίσης, υποστηρίζουν ότι οι αγγειακοί παράγοντες κινδύνου στη μέση ηλικία συσχετίζονται με την αυξημένη εναπόθεση του Αβ ακόμη και 20 χρόνια αργότερα.¹²⁷ Τέλος, μια πρόσφατη μετανάλυση υποστηρίζει ότι η αγγειακή απορρύθμιση προηγείται της ανώμαλης συσσώρευσης της πρωτεΐνης, των δομικών αλλαγών στον εγκέφαλο και της νοητικής έκπτωσης.¹²⁸ Επομένως, είναι πιθανό, ακόμη και στη μέση ηλικία, οι πρώιμες αλλαγές στην αρτηριακή σκληρία και στην αγγειακή αιμοδυναμική να προηγούνται και να οδηγούν σε διακριτικές αλλαγές στην ΕΑΡ, στη διαταραχή του ΑΕΦ, στη χρόνια φλεγμονή ή την επιδείνωση της παθολογίας της ΝΑ, το οποίο οδηγεί στην επιδείνωση της εξέλιξης συμπτωμάτων στην προχωρημένη ηλικία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Νεότερα στοιχεία υποστηρίζουν ότι οι αλλαγές στην καρδιαγγειακή ακεραιότητα συσχετίζονται με επιδεινωμένα αποτελέσματα στον εγκέφαλο, ακόμη και στην απουσία διαδεδομένης καρδιαγγειακής νόσου. Η σχετιζόμενη με την ηλικία υποκλινική καρδιακή δυσλειτουργία και αρτηριακή σκληρία έχουν συσχετιστεί με την επιδεινωμένη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου

και φαίνεται να ασκούν τη μεγαλύτερη επίδραση πριν από την έναρξη κλινικών εκδηλώσεων της γνωστικής αναπηρίας. Οι πρώιμες αυτές αλλαγές στην καρδιακή αιμοδυναμική ενδέχεται να συμβάλλουν στη μείωση της ΕΑΡ και στη διαταραχή του ΑΕΦ. Αυτό με τη σειρά του επηρεάζει την ακεραιότητα του εγκεφάλου ή επιδεινώνει τις μεταγενέστερες συνέπειες της παθολογίας της ΝΑ, συμβάλλοντας έτσι στη νευροεκφύλιση και τη νοητική έκπτωση. Σημαντική είναι η καλύτερη κατανόηση των μονοπατιών μέσω των οποίων η συστηματική αιμοδυναμική επηρεάζει την εγκεφαλική υγεία πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Με αυτόν τον τρόπο γίνεται δυνατή η ανακάλυψη νέων θεραπευτικών στρατηγικών. Αυτές θα επικεντρώνονται στις συνοδές παθολογικές καταστάσεις, μέσω των οποίων αλληλεπιδρούν και επιδεινώνουν την κλινική πορεία των ανθρώπων μέσης και μεγάλης ηλικίας οι σχετιζόμενες με την ηλικία αλλαγές στην καρδιαγγειακή ακεραιότητα και την παθολογία της ΝΑ.

2. ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

ATVB IN FOCUS:

Vascular Components of Cognitive Disorders

Series Editor: Mat Daemen

Impact of Cardiovascular Hemodynamics on Cognitive Aging

Elizabeth E. Moore, Angela L. Jefferson 

ABSTRACT: It is well known that cardiovascular disease and related vascular risk factors are associated with cognitive decline and worse brain health outcomes among aging adults. Recently, subtle age-related changes in cardiac hemodynamics have been proposed as an emerging risk factor for abnormal brain aging, even in the absence of cardiovascular disease. Changes in cardiac function, vital for determining the total amount of blood available for perfusing the body, and arterial stiffness, important for regulating blood flow delivery, have been associated with compromised brain structure and function among older adults. Such alterations in cardiac output and arterial stiffening may directly affect brain health through blood-brain barrier breakdown or oligemia, or may interact with Alzheimer disease and concomitant pathologies common in aging adults to accelerate cognitive decline. This review examines how age-related alterations in cardiovascular integrity contribute to abnormal brain aging, emphasizing that changes in systemic hemodynamics may compromise brain health before or concurrently with the development of neurodegenerative processes that are common in aging.

GRAPHIC ABSTRACT: A graphic abstract is available for this article.

Key Words: Alzheimer disease  blood-brain barrier  cardiac output  cardiovascular disease  cognitive aging  hemodynamics

 vascular stiffness

Cardiovascular dysfunction is emerging as an important yet modifiable risk factor for abnormal cognitive aging and dementia.¹ Although prevalent, cardiovascular disease and related vascular risk factors are well-established correlates of adverse brain outcomes (cf, Tariq et al²), evidence now suggests age-related changes in cardiovascular integrity (defined here as the ability of the heart and vasculature to regulate blood flow and pressure to downstream organs) also impact brain health. Age-related variations in cardiovascular function, including subclinical cardiac dysfunction and changes to the arterial architecture, are associated with compromised brain health³⁻⁶ and may play a

larger role in precipitating abnormal cognitive aging than previously recognized. Notably, a recent clinical trial showed that aggressive blood pressure management reduces incident mild cognitive impairment (MCI),⁷ suggesting treatment of vascular risk factors or their downstream consequences may be a viable therapeutic approach to Alzheimer disease (AD) and related dementias.

MPlease see www.ahajournals.org/atvb/atvb-focus for all articles published in this series.

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

AD	Alzheimer disease
Aβ	amyloid- β
BBB	blood-brain barrier
CBF	cerebral blood flow
cfPWV	carotid-femoral pulse wave velocity
CSF	cerebrospinal fluid
LVEF	left ventricular ejection fraction
MCI	mild cognitive impairment
PWV	pulse wave velocity
SVR	systemic vascular resistance

Given the growing prevalence of AD accompanied by the lack of effective therapeutics,⁸ a better understanding of the contribution of systemic hemodynamics to dementia risk could have major public health implications. Characterizing the pathways through which cardiovascular function impacts brain structure and function may provide an additional avenue for novel therapeutic target discovery focusing on concomitant pathways to AD that accelerate clinical trajectory or symptom progression. Here, we review the emerging connection linking cardiovascular integrity and systemic hemodynamics to abnormal brain aging, emphasizing age-related, subtle changes in cardiac dysfunction and arterial stiffness. We review potential pathways accounting for these associations, focusing on how systemic hemodynamic changes may affect brain integrity with cognitive consequences before the onset of dementia.

CARDIOVASCULAR FUNCTION

Severe Cardiac Dysfunction and Abnormal Brain Aging

The volume of blood leaving the heart and systemic vascular resistance (SVR) work in equilibrium to maintain mean arterial pressure, such that normally SVR increases as cardiac output decreases. Arterioles constrict and dilate to manipulate SVR and distribute blood proportionately throughout the body based on metabolic demand. Thus, changes in cardiac

Highlights

- Subtle age-related changes in cardiac hemodynamics have been proposed as an emerging risk factor for abnormal brain aging, even in the absence of cardiovascular disease.
- Reduced cardiac output and increased arterial stiffness may cause oligemia and blood-brain barrier breakdown, leading to neurodegeneration, small vessel disease, and cognitive decline.
- Age-related subclinical cardiac dysfunction and arterial stiffness seem to exert the greatest effect before the onset of cognitive impairment, suggesting cardiovascular changes may play a larger role in precipitating neuropathology and subsequent cognitive decline than previously recognized.

output and SVR would presumably have the greatest effect on organs that are the most metabolically active, thus requiring larger proportions of systemic blood volume. Although the brain only accounts for 2% of total body weight, it receives 12% of cardiac output due to a large metabolic demand.⁹ Therefore, the brain would hypothetically be particularly susceptible to subtle changes in systemic perfusion and blood flow delivery. Despite long-standing evidence that cerebral blood flow (CBF) is always maintained because of innate autoregulatory processes,¹⁰ evidence over the last 15 years leveraging sophisticated cerebral perfusion methods suggests CBF is not always fully preserved.^{3,4,11,12} Specifically, aging³ and cerebral small vessel disease¹³ may disrupt autoregulatory processes (eg, vasoconstriction, endothelial signaling), placing the brain at risk in the setting of reduced systemic perfusion.

Prevalent cardiovascular disease, including heart failure, has been associated with compromised brain structure and function in late life. Patients with heart failure have extensive structural gray and white matter changes (cf, Alosco et al¹⁴), as well as cognitive impairment, particularly in episodic memory and executive function domains (cf, Leto et al¹⁵), as compared to cardiac healthy peers. Heart failure patients are also at an increased risk for ischemic stroke

(cf, Kim et al¹⁶). Even in midlife, adults with heart failure have compromised white matter integrity¹⁷ and smaller gray matter volumes¹⁸ compared with adults without heart failure,^{17,18} yet they show improvement in cognitive performance with restoration of normal function following cardiac transplantation.¹⁹ In patients with prevalent cardiovascular disease or heart failure, lower left ventricular ejection fraction (LVEF) is associated with smaller total brain volumes²⁰ and worse episodic memory,²¹⁻²³ executive function,²² and global cognition.²² LVEF reflects the fraction of blood pumped from the left ventricle with each contraction. Among individuals with prevalent cardiovascular disease or heart failure, lower cardiac output (ie, the total amount of blood in liters exiting the heart each minute) is associated with structural brain changes^{20,24} and worse cognitive performances.^{22,25,26} Thus, it is well established that clinically relevant changes in heart function, regardless of whether they occur in mid or late life, are risk factors for both abnormal brain and cognitive aging. However, the mechanisms behind these associations remain unclear. Heart failure is often comorbid with chronic hypertension or other cardiovascular risk factors, and initial reductions in cardiac output in early stage heart failure result in an increase in SVR to maintain peripheral blood delivery. As heart failure worsens, both cardiac output and SVR decline. Thus, it is unclear if associations between heart failure and brain health are primarily driven by reductions in cardiac output or changes in SVR. Increasing evidence suggests that reductions in cardiac output and changes in vascular stiffness independently affect brain health through overlapping pathways.

It should be noted that hypotension may also play a critical role in mediating associations between heart and brain health, especially in the setting of heart failure. In heart failure, hypotension is relatively common²⁷ and often the consequence of long-term antihypertensive medication utilization.²⁸⁻³⁰ Among older adults, hypotension is associated with worse cognition³¹⁻³³ and conversion to dementia.³⁴ These associations are thought to be due to hypoperfusion and subsequent small vessel disease, as hypotension is associated with reduced CBF³⁵ and increased risk of stroke,³⁶ cerebral infarcts,³⁷ and white matter hyperintensities.³⁷ Although this review will

primarily focus on the effects of cardiac output and arterial stiffness on brain health, hypotension is an important mechanism to consider when examining associations between heart health and brain health.

Subclinical Cardiac Dysfunction Contributions to Brain Health

Recently, even suboptimal changes in cardiac output, without significant changes in SVR, have been implicated in abnormal brain aging, supporting the hypothesis that the brain is vulnerable to subtle changes in cardiac output. According to epidemiological evidence from the Framingham Heart Study Offspring Cohort, one-third of the general adult population meets clinical criteria for low cardiac output,¹ an observation that could not be explained by prevalent cardiovascular disease. In the absence of cardiovascular disease, lower cardiac output is associated with smaller gray matter volume among community-dwelling middle aged⁵ and older adults,^{5,6,38} but not markers of small vessel disease, including white matter hyperintensities,⁵ infarcts,⁶ or microbleeds.⁶ Lower cardiac output is also associated with worse cognitive performances,^{6,39} and though findings have been inconsistent,⁶ some epidemiological evidence suggests lower cardiac output is associated with a nearly 3-fold risk of developing clinical dementia over a 7.7 year follow-up period.¹ Although these studies seem to suggest that associations between lower cardiac output and worse clinical outcomes are driven by neurodegenerative changes rather than small vessel disease, more work is needed to determine how cardiovascular risk factors, such as diabetes or coronary artery disease, may obscure associations between cardiac function and small vessel disease. Importantly, associations between lower cardiac output and smaller gray matter volumes are driven by individuals with normal cognition, not MCI,⁴⁰ suggesting subclinical cardiac dysfunction may play a larger role in precipitating neuropathology and subsequent cognitive decline than previously recognized.

Additional evidence suggests other measures of subclinical cardiac dysfunction are also associated with brain changes. In the absence of heart failure, reduced LVEF is associated with structural brain changes⁴¹ and

worse cognitive performance^{23,42} among both middle-aged^{23,42} and older adults.^{23,41} Cardiac strain, which measures the percent shortening of subendocardial fibers during the cardiac cycle,⁴³ has emerged as a potentially more sensitive marker of cardiac contractility than LVEF.⁴⁴⁻⁴⁶ Emerging evidence suggests in the absence of heart failure, compromised strain is associated with worse cognitive performance⁴²⁻⁴⁶ and small vessel disease, including white matter hyperintensity volume and infarcts,⁴⁵ in the absence of any similar associations with LVEF. Additionally, older adults with MCI, a prodromal phase of dementia, have compromised strain compared to cognitively unimpaired individuals.⁴⁷ Even in young adulthood or midlife, compromised strain is associated with adverse structural brain changes⁴⁸ and worse cognition.⁴² Thus, subclinical changes in cardiac contractility and pumping efficiency may affect brain health, even among younger individuals before the onset of age-related cognitive impairment or neurodegeneration.

Neurobiological Pathways

The precise pathways through which cardiovascular dysfunction affects brain health remain elusive, but it is possible that the associations are partially mediated by changes in CBF delivery (see Figure). Patients with heart failure have reduced CBF compared with adults without heart failure.⁴⁹ This association is likely due to compromised contractility, as reduced LVEF is associated with decreased CBF in older adults with heart failure,⁵⁰ and CBF returns to normal levels after successful heart transplantation and restored cardiac function.⁵¹ Interestingly, suboptimal cardiac output is also associated with decreased CBF among older adults in the absence of heart failure.⁴ Suboptimal cardiac output and subsequent CBF changes may not be robust enough to cause frank ischemia, which is supported by the

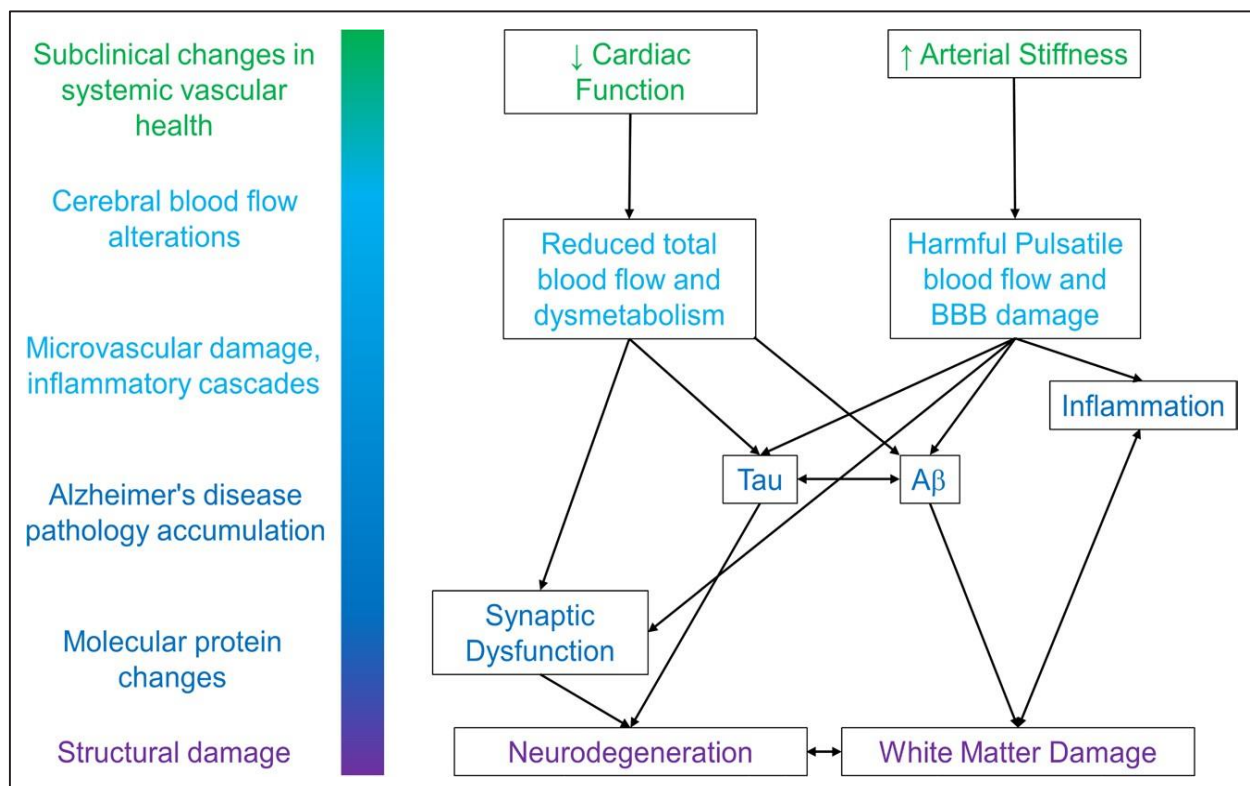


Figure. Neurobiological pathways accounting for associations between cardiac function, arterial stiffness, and brain health. Subclinical reductions in cardiac function result in reduced total cerebral blood flow (CBF). Although this reduction may not be enough to cause frank ischemia, it may lead to disruptions in metabolite delivery and clearance, resulting in neuronal dysmetabolism. Neuronal misfiring and metabolic insufficiency may spur the development of tau and synaptic dysfunction, eventually causing neurodegeneration detectable on neuroimaging. As arteries stiffen in older age and are less able to buffer the pulsatile energy of blood, harmful energy is transmitted to the cerebral microcirculation. This increased energy damages the blood-brain barrier, inciting an inflammatory

response and possibly compromising amyloid β (Ab) clearance mechanisms, resulting in white matter damage. Capillary damage also may lead to reduced CBF over time, resulting in tau upregulation, synaptic dysfunction, and subsequent neurodegeneration.

aforementioned absence of associations between cardiac output and white matter changes.^{5,6} However, given lower cardiac output consistently relates to gray matter volumes, a marker of neurodegeneration, subclinical cardiac dysfunction, and corresponding CBF reductions may be sufficient to initiate dysmetabolism and apoptosis within neurons. Small reductions in CBF can lead to blood-brain barrier (BBB) permeability,⁵² extracellular matrix remodeling,⁵³ and synaptic dysfunction.⁵⁴ In animal models of cerebral ischemia, transport across the BBB is increased,⁵² proteases inducing neuronal death are upregulated,⁵³ and synaptic transmission is depressed.⁵⁴ These processes may lead to toxin build-up and neuronal death, aligning with reported associations between cardiac output and neuroimaging markers of neurodegeneration.^{5,6} Notably, associations between suboptimal reductions in cardiac output, reduced CBF,⁴ and smaller gray matter volumes⁴⁰ are all driven by individuals with normal cognition, and BBB breakdown in the hippocampus occurs before A β (amyloid- β) and tau pathology accumulation.⁵⁵ Thus, BBB disruption due to suboptimal cardiac output may be one pathway through which reductions in cardiac output precipitate brain aging, before overt cognitive impairment. However, it should be noted that subclinical reductions in cardiac contractility, such as compromised cardiac strain, may not be robust enough to lead to cerebral hypoperfusion. Although the pathways connecting subtle changes in contractility to brain health remain unknown, it is possible that severe reductions in cardiac contractility may increase the risk for blood stasis within the heart and subsequent microemboli,⁵⁶ leading to microcirculatory damage⁵⁷ and cognitive decline.⁵⁸

Cardiovascular dysfunction could contribute to neurodegeneration and cognitive outcomes through tau pathology (see Figure). Among older adults with normal cognition, lower LVEF is associated with increased cerebrospinal fluid (CSF) concentrations of tau,⁵⁹ reflecting greater cerebral tauopathy. Tau is one of the hallmark neuropathologies that accumulates in AD, along with A β . Additionally, some evidence suggests that cardiovascular dysfunction may contribute to A β accumulation.⁶⁰ However,

studies examining neuropathological associations with heart failure suggest cardiac dysfunction may primarily affect brain health through pathways independent of AD. Compared with individuals without heart failure, individuals with heart failure have milder AD neuropathology⁶¹ and are less likely to have Tar DNA binding protein 43 postmortem.⁶² Recent animal evidence also suggests inflammation may account for cardiac dysfunction connections to adverse brain outcomes. After myocardial infarction, mice show increased microglia activation, which is specific to cerebral inflammation.⁶³ However, additional studies are needed confirm associations between cardiac dysfunction and neuroinflammation in humans. Thus, more work examining neuropathological correlates of cardiovascular dysfunction is needed to better understand how subclinical cardiac dysfunction leads to compromised brain structure and function, independently or through mechanisms that intersect with AD pathology.

ARTERIAL AGING

Arterial Stiffness and Abnormal Brain Aging

Changes to brain health may also be due to changes in SVR, which is primarily regulated by the arteries and arterioles. Blood flow is pulsatile throughout the cardiac cycle, as a large pressure wave of blood moves forward after the heart contracts during systole and the wave gradually decreases throughout diastole. After blood leaves the left ventricle, the vascular tree (including the aorta) has varying levels of resistance to ensure proper blood delivery to target organs during these normal changes in pulsatility. During systole, a healthy, compliant aorta expands and absorbs some of the forward pressure wave,⁶⁴ ensuring that harmful energy is not transferred to smaller, distal (and more fragile) blood vessels. However, as the architecture of the vessel wall changes with age and smooth muscle cells adapt,⁶⁴ aortic expansion becomes compromised. In normal aging, elastin concentrations decrease,⁶⁵ collagen concentrations increase,⁶⁶ and advanced-glycation end products infiltrate the vessel

walls,⁶⁷ resulting in a stiffer morphology. Thus, the aorta becomes less compliant, cannot absorb the excess energy of blood leaving the heart, and greater pulsatile energy is transmitted to the periphery. This transmission is particularly detrimental to high flow organs, such as the kidneys and presumably the brain.

Initial evidence suggesting that arterial stiffness could affect brain health focused on the contributions of hypertension. As vessels cannot adequately expand to absorb pulsatile energy of blood flow, endothelial cells are damaged and vasoconstriction occurs, resulting in increased pressure on the vessel wall and hypertension.^{68,69} Additionally, increases in arterial stiffness have been associated with blunted baroreflex sensitivity⁷⁰ and decreased kidney function,⁷¹ which also contribute to elevated blood pressure. Hypertension is prevalent among 72% of older adults⁷² and associated with white matter alterations,⁷³⁻⁷⁶ reduced gray matter volume,^{75,77} worse cognitive performance,^{77,78} and an increased incidence of MCI.⁷⁹ Even in midlife, increased blood pressure is associated with greater white matter damage,⁸⁰ faster hippocampal atrophy,⁸⁰ steeper midlife cognitive decline,⁸¹ and an increased late life risk of dementia.^{82,83} These data underscore how early vascular changes, even in midlife, may precede common etiologies of cognitive decline in late life.

Subclinical Arterial Stiffness Contributions to Brain Health

Even before overt hypertension, subclinical increases in arterial stiffness affect brain health. Early arterial stiffness changes can be measured with pulse wave velocity (PWV). Increased PWV is thought to precede hypertension⁶⁹ and can be measured using tonometry, calculating the time elapsed between blood pulses through large peripheral arteries (most commonly the carotid and femoral arteries) that cross the aortic arch.⁸⁴ Among older adults, increased carotid-femoral PWV (cfPWV) is associated with smaller total brain volumes⁸⁵ and regions susceptible to neurodegeneration due to AD pathology.^{85,86} Consistent associations have been reported between cfPWV, stroke,⁸⁷ and neuroimaging markers of small vessel disease, including microbleeds,^{86,88,89} infarcts^{88,90,91} and compromised white matter macrostructure^{85,86,90,91} and microstructure⁹² among older adults. Notably, these associations

have also been reported in middle-aged adults,^{89,93-95} suggesting that arterial stiffness might be an early driver of abnormal white matter changes seen in late life before cognitive decline.

Extensive evidence suggests arterial stiffness is associated with worse cognitive outcomes. Among older adults, increased cfPWV is cross-sectionally associated with worse memory performance,^{90,91,96,97} and at least one study suggests similar associations exist in midlife.⁹⁰ Additionally, individuals with MCI and AD have higher cfPWV compared with individuals with normal cognition.⁹⁸ Among older adults, baseline arterial stiffness predicts faster cognitive decline over time,⁹⁹ specifically executive function¹⁰⁰ and memory performance,¹⁰¹ and increased cfPWV is associated with an increased conversion rate from MCI to dementia.¹⁰² Collectively, these data suggest associations between arterial stiffness and cognitive decline may occur through neurodegeneration, small vessel disease, or white matter damage. However, it should be noted that a majority of arterial stiffness studies rely on tonometry-based measurements at distal arterial sites meant to approximate blood flow that crosses the aortic arch, but these assessments are thought to be confounded by the tortuous architecture of arteries found in aging. Aortic PWV provides a noninvasive direct measurement of blood flow in the thoracic aorta with substantially reduced measurement error compared with other available tools and is thus an accurate measurement of the central path accounting for vessel stiffening.¹⁰³ Although some studies have utilized this measurement,^{4,104-106} more studies directly assessing aortic stiffness are needed to understand the effects of aortic stiffening on brain outcomes.

Neurobiological Pathways

Although the mechanisms underlying associations between arterial stiffness and abnormal brain aging remain elusive, existing evidence supports multiple pathways. First, arterial stiffness and the consequential pulsatile energy of blood transmitted to the periphery may directly affect brain structure and function (see Figure). As the vasculature stiffens, there is increased transmission of pulsatile energy to downstream arteries, including the cerebral circulation.³ Increased arterial stiffness leads to increases in blood flow pulsatility, specifically

within the carotid arteries,⁹¹ which are primary suppliers of the cerebral circulation. Increased forward wave intensity in the carotid arteries is associated with cognitive decline,¹⁰⁷ further suggesting that increases in arterial stiffness may directly affect brain health. Increased transmission of pulsatile energy to the cerebral vessels likely leads to microcirculatory damage and remodeling,¹⁰⁸ resulting in reduced CBF³ or cerebral ischemia.⁸⁷ However, even oligemia, reflecting subtle reductions in CBF, can disrupt the BBB.¹⁰⁹ Endothelial cells are necessary to preserve the integrity of the BBB, and these cells must be maintained by an optimal shear stress of blood flowing through the vessel.¹⁰⁹ Increased pulsatility and reduced CBF result in intermittently higher shear stress, damaging the endothelial cells and downregulating proteins needed to maintain critical BBB properties.¹⁰⁹ BBB disruption can compromise transport mechanisms,¹¹⁰ causing the build-up of toxins, such as thrombin¹¹¹ and fibrinogen,¹¹² and waste products that are normally trafficked through the BBB. These toxins can alter protein synthesis¹¹³ and synaptic dysfunction,¹¹² possibly accounting for the aforementioned associations linking arterial stiffness to neurodegeneration^{85,86} and cognitive decline.^{90,91,96,97} Additionally, increased pulsatility may incite an inflammatory cascade, including astrocyte¹¹⁴ and microglia¹¹⁵ activation, damaging both gray and white matter. Although speculative, these hypotheses are supported by unpublished work from our group¹⁰⁵ showing that higher PWV is associated with higher concentrations of CSF neurogranin, reflecting synaptic dysfunction,¹¹⁶ and higher levels of CSF YKL-40, a marker of inflammation,¹¹⁷ among older adults.

Second, arterial stiffness could influence brain outcomes by interacting with AD pathology, including A β and tau (see Figure). Among older adults, greater systemic cardiovascular risk,¹¹⁸ primarily driven by hypertension,¹¹⁹ is associated with greater in vivo levels of positron emission tomography¹¹⁸ and CSF tau.¹¹⁹ Our unpublished data also suggest that higher PWV is associated with greater CSF tau concentrations among older adults.¹⁰⁵ Although the molecular mechanisms behind these associations are unknown, increased arterial stiffness and the subsequent transmission of pulsatile energy to cerebral circulation may lead to decreased CBF,³ as described above. Multiple animal¹²⁰ and human¹²¹ studies suggest that decreased CBF

modulates tau expression and leads to tau hyperphosphorylation, possibly accounting for reported associations between arterial stiffness and tau pathology.^{105,122} Less evidence suggests arterial stiffness may affect A β pathology. Among older adults, higher cfPWV is associated with greater in vivo cerebral A β deposition measured on positron emission tomography.¹²³ Although arterial stiffness results in cerebral oligemia,³ hypoxia increases amyloidogenic A β processing,¹²⁴ and BBB integrity¹²⁵ is necessary for A β clearance. Thus, as arteries stiffen and more pulsatile energy is transmitted to the cerebral circulation, A β may accumulate at a faster rate. By contrast, other studies have not found arterial stiffness associations with in vivo A β levels.^{105,118,119} In summary, these findings suggest that arterial stiffness likely affects brain structure and function through at least tau pathology, but whether that is independent of or in conjunction with A β pathology remains to be seen. Clearly, there is a major need for robust, future work examining the consequences of increased arterial stiffness and brain health in the presence or absence of AD pathology.

Furthermore, it is noteworthy that arterial stiffness associations with decreased CBF³ and increased in vivo tau levels are driven by individuals with normal cognition, not MCI.¹⁰⁵ Recent studies support the hypothesis that vascular changes precede AD pathology development,¹²⁶ midlife vascular risk factors are associated with increased A β deposition 20 years later,¹²⁷ and a recent meta-analysis suggests that vascular dysregulation precedes abnormal protein accumulation, structural brain changes, and cognitive decline.¹²⁸ Thus, it is plausible that early changes in arterial stiffness and vascular hemodynamics, even at midlife, precede and lead to subtle changes in CBF, BBB disruption, chronic inflammation, or exacerbation of AD pathology that leads to worsening symptom progression in late life.

CONCLUSIONS

Emerging evidence suggests changes in cardiovascular integrity are related to worse brain health outcomes, even in the absence of prevalent cardiovascular disease. Age-related

subclinical cardiac dysfunction and arterial stiffness have been associated with compromised brain structure and function and seem to exert the greatest effect before the onset of any clinical manifestations of cognitive impairment. These early cardiac hemodynamic changes may contribute to reduced CBF and BBB disruption, directly impacting brain integrity or exacerbating downstream consequences of AD pathology, ultimately contributing to neurodegeneration and cognitive decline. It is critical to gain a better understanding of the pathways through which systemic hemodynamics affect brain health before symptom onset to aid in the discovery of new therapeutic strategies focused on these concomitant pathologies through which age-related changes in cardiovascular integrity and AD pathology interact to worsen clinical trajectory among middle-aged and older adults.

3. ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Για την πτυχιακή μου εργασία αποφάσισα να μεταφράσω ένα επιστημονικό άρθρο της American Heart Association (AHA), με τίτλο «Impact of Cardiovascular Hemodynamics on Cognitive Aging». Το κείμενο εξετάζει τον τρόπο με τον οποίο η καρδιαγγειακή υγεία, η καρδιακή λειτουργία και η αρτηριακή σκληρία επιδρούν στην υγεία του εγκεφάλου και τη γνωστική γήρανση. Όπως είναι αναμενόμενο σε ένα κείμενο ιατρικής φύσεως, η μεταφραστική διαδικασία συνοδεύτηκε από διάφορες προκλήσεις. Τα προβλήματα αυτά επιλύθηκαν μέσα από τη χρήση διάφορων διαδικτυακών και έντυπων βοηθημάτων, καθώς και μέσω παράλληλων κειμένων. Επιπλέον, ανέτρεξα σε σημαντικές θεωρίες περί μετάφρασης, όπως αυτήν της Christiane Nord, προκειμένου να αντλήσω περαιτέρω βοήθεια. Στην ανάλυση που ακολουθεί, παραθέτω με δομημένο τρόπο τη μεταφραστική στρατηγική που υιοθέτησα, καθώς και τα προβλήματα που ανέκυψαν και τις λύσεις που μπόρεσα να βρω για την αντιμετώπισή τους. Συγκεκριμένα, παραθέτω τα υφολογικά, λεξιλογικά, πραγματολογικά, γραμματικά και συντακτικά στοιχεία και προβλήματα του κειμένου, ενώ γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στα προβλήματα που συνάντησα σε επίπεδο ορολογίας.

3.1 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ

Όπως προαναφέρθηκε, για την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας αξιοποίησα ποικίλα έντυπα (όπως λεξικά) και διαδικτυακά βοηθήματα, μεταξύ των οποίων οι βάσεις δεδομένων ΙΑΤΡΟΛΕΞΗ και ΙΑΤΡΟΤΕΚ, καθώς και θεωρίες της Christiane Nord περί μεταφραστικών προβλημάτων και δυσκολιών, το βιβλίο του Σωτηρίου Κεραμίδα με τίτλο «Ζητήματα Ορολογίας στην Τεχνική Μετάφραση», και άλλα πολλά. Επιπλέον, έκανα χρήση παράλληλων κειμένων διαθέσιμων στο διαδίκτυο, με έμφαση σε επιστημονικές δημοσιεύσεις στο Google Scholar. Με τη βοήθεια των παραπάνω εργαλείων, όχι μόνο κατάφερα να βρω λύσεις για τα προβλήματα που προέκυψαν, αλλά διαμόρφωσα και μια συγκεκριμένη στρατηγική μετάφρασης.

Αποφάσισα να μεταφράσω το πρωτότυπο κείμενο με βάση το ελληνόφωνο κοινό-στόχος, όχι μόνο το ειδικευμένο αλλά και το ευρύ κοινό. Συγκεκριμένα, ακολούθησα τη στρατηγική της οικειοποίησης, αποφεύγοντας όμως να παρέμβω ουσιαστικά στο πρωτότυπο κείμενο. Ενσωμάτωσα, δηλαδή, επεξηγήσεις όπου κρινόταν απαραίτητο και εφικτό, χωρίς να διαταράξω

τη ροή του κειμένου, προσθέτοντας παρενθέσεις σε σημεία όπου χρειαζόταν επιπλέον διευκρίνιση. Κατά την άποψή μου, η επίτευξη του επιθυμητού στόχου από έναν μεταφραστή προϋποθέτει τη διατήρηση μιας σταθερής και συνεπούς στάσης προς όλους τους εμπλεκόμενους στη μεταφραστική διαδικασία. Ως διαμεσολαβητής, ο μεταφραστής φέρει ηθική ευθύνη τόσο απέναντι στους δημιουργούς του πρωτοτύπου όσο και στους αποδέκτες της γλώσσας-στόχου (Nord, 1997). Ο αποδέκτης, διαβάζοντας ένα ειδικό μεταφρασμένο κείμενο δεν θα πρέπει να αντιλαμβάνεται ότι πρόκειται για μετάφραση. Αντίθετα, θα πρέπει να έχει την αίσθηση ότι το κείμενο έχει γραφτεί εξ αρχής στη δική του γλώσσα, με φυσικό και οικείο τρόπο (Παριανού, 2015). Αυτή η αρχή υπήρξε καθοδηγητική στη δική μου μεταφραστική προσέγγιση και αποτέλεσε τη βάση για την επιλογή της στρατηγικής που ακολούθησα.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί το γεγονός ότι όταν κάνω λόγο για «μεταφραστικά προβλήματα», κατατάσσω σε αυτά και την έννοια των «μεταφραστικών δυσκολιών». Κατά τη διαδικασία της μετάφρασης οι μεταφραστές συχνά αντιμετωπίζουν δύο είδη εμποδίων, τα οποία είναι τα μεταφραστικά προβλήματα και οι μεταφραστικές δυσκολίες. Τα προβλήματα αφορούν γενικές προκλήσεις που αντιμετωπίζουν όλοι οι μεταφραστές, ενώ οι δυσκολίες είναι προσωπικές και αφορούν μεμονωμένα περιστατικά και εμπόδια που δυσκολεύουν τον καθέναν ξεχωριστά. Επομένως, στις επόμενες ενότητες, όταν αναφέρομαι σε «πρόβλημα», ενδέχεται αυτό να συνιστά προσωπική «δυσκολία».

3.2 ΥΦΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όπως είναι αναμενόμενο για ένα επιστημονικό κείμενο, το ύφος του πρωτοτύπου χαρακτηρίζεται από αυστηρότητα, επιστημότητα, αντικειμενικότητα και απρόσωπη προσέγγιση. Ένα ιατρικό κείμενο δεν έχει μόνο δύσκολο τεχνικό λεξιλόγιο, αλλά διαθέτει και αρκετά δύσκολη «επαγγελματική αργκό» ή ορολογία που χρησιμοποιούνε μεταξύ τους οι ειδικοί του τομέα, πράγμα που δύσκολα καταλαβαίνει κάποιος που βρίσκεται εκτός αυτού του κύκλου κατανόησης (Pilegaard, 1997). Κατά τη διάρκεια της μετάφρασης, κατέβαλα κάθε δυνατή προσπάθεια να διατηρήσω και να αποδώσω με ακρίβεια το ύφος των συγγραφέων. Αν και το κείμενο φαίνεται να απευθύνεται κυρίως σε ειδικούς λόγω της αυστηρότητας και της εξειδικευμένης ορολογίας, το κοινό-στόχος περιλαμβάνει και το ευρύ κοινό, όπως συμβαίνει σε πολλά άρθρα της ΑΗΑ. Για τον λόγο αυτό, χωρίς να διαταράξω το ύφος του πρωτοτύπου, έκανα κάποιες λεξιλογικές τροποποιήσεις για να διευκολύνω την κατανόηση του κειμένου από μη ειδικούς.

3.3 ΛΕΞΙΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι συντάκτριες του κειμένου επιλέγουν συστηματικά τη χρήση επιστημονικού αντί για καθημερινού λεξιλογίου. Ενδεικτικά, προτιμούν όρους όπως «ισχαιμία» αντί για τον περισσότερο διαδεδομένο «έμφραγμα», ενισχύοντας έτσι τον επιστημονικό χαρακτήρα του κειμένου. Πέρα από το εξειδικευμένο λεξιλόγιο, αξιοποιούν επιστημονική ορολογία καθ' όλη τη διάρκεια του κειμένου, με όρους όπως «καρδιακή ανεπάρκεια» και «αρτηριακή σκληρία». Οι εν λόγω όροι εντάσσονται στην ίδια θεματική περιοχή, την ιατρική, προσδίδοντας στο κείμενο μια αίσθηση συνεκτικότητας. Στη μεταφραστική διαδικασία, κατέβαλα κάθε δυνατή προσπάθεια να διατηρήσω αυτό το πνεύμα συνοχής και ακρίβειας. Συνολικά, δεν αντιμετώπισα σημαντικά προβλήματα αναφορικά με το λεξιλογικό κομμάτι του κειμένου, καθώς το λεξιλόγιο μεταφέρθηκε επιτυχώς και στην ελληνική γλώσσα.

3.4 ΠΡΑΓΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι μεταφραστές συχνά αντιμετωπίζουν διάφορα είδη προβλημάτων σε σχέση με τα πραγματολογικά στοιχεία ενός κειμένου, όπως πολιτισμικές εκφράσεις, ιδιωτισμούς, τοπωνύμια και πολλά άλλα. Στην περίπτωση του συγκεκριμένου ιατρικού κειμένου, τέτοια στοιχεία απουσιάζουν, καθώς το αυστηρά επιστημονικό ύφος δεν επιτρέπει την ύπαρξή τους. Ωστόσο, αντίκρισα διάφορα πραγματολογικά στοιχεία όπως ονόματα οργανισμών και τίτλους, τα οποία αποτέλεσαν μεταφραστικά προβλήματα.

Πρώτο παράδειγμα αποτελεί η μετάφραση ή μη της ονομασίας του επιστημονικού περιοδικού ATVB (*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*) της AHA. Συγκεκριμένα, η ονομασία αυτή εμφανίζεται αρκετές φορές στις πρώτες σελίδες του άρθρου, όπου γίνεται αναφορά και στη σειρά εκδόσεων ATVB IN FOCUS. Αν και ορισμένοι μη ειδικευμένοι αναγνώστες ενδέχεται να είναι εξοικειωμένοι με τον οργανισμό AHA, είναι λιγότερο πιθανό να γνωρίζουν τη συγκεκριμένη σειρά περιοδικών ATVB IN FOCUS. Κατά τη γνώμη μου, η μετάφρασή του θα προκαλούσε μεγαλύτερη σύγχυση κατά την ανάγνωση του κειμένου, από ότι η απλή μεταφορά της ονομασίας στο μετάφρασμα. Στα ελληνόφωνα παράλληλα κείμενα, μάλιστα, διαπίστωσα ότι συνηθίζεται η χρήση της αγγλικής ονομασίας του περιοδικού. Εξέτασα, επίσης, το ενδεχόμενο προσθήκης μιας επεξήγησης, όπως «το περιοδικό ATVB», ωστόσο έκρινα ότι μια τέτοια παρέμβαση θα ήταν περιττή, καθώς το ATVB IN FOCUS στο πρωτότυπο αποτελεί και κομμάτι του τίτλου του περιοδικού. Συνεπώς, κατέληξα ότι η διατήρηση της πρωτότυπης

ονομασίας, χωρίς μετάφραση ή επεξηγηματική παρέμβαση, εξυπηρετεί καλύτερα την ακρίβεια και ομαλότητα του μεταφράσματος.

Ένα επιπλέον πρόβλημα πραγματολογικής φύσεως που αντιμετώπισα αφορούσε τον όρο Alzheimer's disease (AD). Το ζήτημα που προκύπτει δεν σχετίζεται με την ορθή απόδοσή του στα ελληνικά, αλλά με την επιλογή του κατάλληλου τρόπου απόδοσης στο μετάφρασμα, δηλαδή εάν πρέπει να μείνει ως έχει ή να χρησιμοποιηθεί το αντίστοιχό του στα ελληνικά. Με άλλα λόγια, το δίλλημα μου εστίασε στο αν θα έπρεπε να διατηρήσω τον όρο «νόσος Alzheimer» ή να τον αποδώσω ως «νόσος Αλτσχάιμερ» μέσω της μεθόδου της μεταγραφής. Όπως ανέφερα προηγουμένως, κατά τη διάρκεια της μετάφρασης ακολούθησα τη στρατηγική της οικειοποίησης, επιδιώκοντας να «φέρω» το κείμενο πιο κοντά στο κοινό-στόχο. Η λέξη «Alzheimer» είναι ευρέως διαδεδομένη και αναγνωρίσιμη, και χρησιμοποιείται πολύ συχνά στη θεματολογία, αλλά εξίσου διαδεδομένη είναι και η αντίστοιχη μεταγραφή της στα ελληνικά ως «Αλτσχάιμερ», η οποία αποτελεί άμεσο δανεισμό από τη λέξη «Alzheimer», και αφορά τη μεταγραφή του όρου με ελληνικούς χαρακτήρες «με στόχο την όσο το δυνατόν κοντινότερη απόδοση της προφοράς του ξενόγλωσσου όρου και συνάμα την προσαρμογή του όρου στην ελληνική φωνολογία» (Κεραμίδας, 2015). Μετά από εκτενή έρευνα και διασταύρωση παράλληλων πηγών αποφάσισα να επιλέξω τη μεταγραφή «Αλτσχάιμερ». Η απόφαση αυτή βασίστηκε στο γεγονός ότι εξυπηρετεί καλύτερα τη στρατηγική της οικειοποίησης, φέρνοντας τον όρο πιο κοντά στη γλωσσική πραγματικότητα του ελληνόφωνου αναγνώστη, και στο ότι η χρήση του στην ελληνική βιβλιογραφία είναι αρκετά συχνή και αποδεκτή.

Ένα παρόμοιο δίλλημα αντιμετώπισα με τον όρο «tau protein». Όπως και στην περίπτωση της «Alzheimer's disease», ο όρος «πρωτεΐνη tau» χρησιμοποιείται πολύ συχνά σε ελληνικές παράλληλες πηγές με συναφή θεματολογία. Παρ' όλα, εξίσου διαδεδομένη είναι και η μεταγραφή του όρου «tau» ως «ταυ». Δεδομένου ότι η μεταγραφή του πρωτότυπου αγγλικού όρου είναι αποδεκτή, και με στόχο τη διατήρηση της ίδιας στρατηγικής σε ολόκληρο το κείμενο, αποφάσισα να χρησιμοποιήσω τη μεταγραφή στο μετάφρασμά μου, αποδίδοντας τον όρο ως «πρωτεΐνη ταυ».

Ένα ακόμη ζήτημα που με προβλημάτισε ήταν η ορθή απόδοση της μελέτης «Framingham Heart Study Offspring Cohort». Στις ελληνικές παράλληλες πηγές, δεν μπόρεσα να εντοπίσω ολόκληρη την ονομασία της μελέτης στα ελληνικά. Σε αρκετά κείμενα παρόμοιας θεματολογίας η απόδοσή της ήταν «μελέτη Framingheart», ακολουθούμενη από επεξήγηση σε παρένθεση,

δηλαδή «Μελέτη Framingheart (Framingham Heart Study Offspring Cohort)». Για λόγους ακρίβειας και προσβασιμότητας, αποφάσισα να προσθέσω αυτήν την απόδοση στο μετάφρασμά μου, διατηρώντας έτσι τη δυνατότητα αναζήτησης της πλήρους ονομασίας της μελέτης, η οποία μάλλον είναι κάτι άγνωστο για το ελληνόφωνο κοινό-στόχος, ενώ παράλληλα συμμορφώνομαι με τις κοινώς αποδεκτές πρακτικές.

3.5 ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το κείμενο χαρακτηρίζεται κυρίως από τη χρήση μακροπερίοδου λόγου, τον οποίο προσπάθησα να ακολουθήσω με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια. Ωστόσο, σε ορισμένα σημεία του κειμένου, η απόδοσή του αποδείχθηκε ανέφικτη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι σε ορισμένες περιπτώσεις οι περίοδοι εκτείνονταν σε τέσσερις συνεχόμενες γραμμές χωρίς καμία παύση, καθιστώντας την ανάγνωση του μεταφράσματος δύσκολη. Για να διευκολύνω την ανάγνωση και κατανόηση αυτών των αποσπασμάτων, επέλεξα, όπου κρίθηκε απαραίτητο και εφικτό, να διασπάσω τις μεγάλες προτάσεις ή περιόδους σε μικρότερες.

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η περίοδος «Recent studies [...] and cognitive decline», την οποία διαίρεσα σε τρεις διαφορετικές προτάσεις, αποδίδοντάς την ως «Πρόσφατες μελέτες [...] της νοητικής έκπτωσης». Ανάλογες περιπτώσεις υπήρξαν και σε άλλα σημεία του κειμένου, όπου επιδίωξα να διατηρήσω την ακρίβεια του νοήματος του πρωτοτύπου, προσέχοντας ιδιαίτερα να μην αλλοιωθεί το περιεχόμενο λόγω της συντακτικής αυτής προσαρμογής.

Στη συντακτική ανάλυση του κειμένου, αντιμετώπισα ένα πρόβλημα που αρχικά φαινόταν αρκετά δύσκολο να επιλυθεί, όμως, με περαιτέρω μελέτη αποδείχθηκε λιγότερο περίπλοκο από ό,τι αρχικά φαινόταν. Συγκεκριμένα, μου προκάλεσε σύγχυση η περίοδος «Although prevalent, cardiovascular disease [...] impact brain health», καθώς, με την πρώτη ματιά, φαινόταν να στερείται λογικής συνοχής. Η αρχική μου εντύπωση ήταν ότι οι συγγραφείς του κειμένου ίσως είχαν παραλείψει κάποια λέξη κατά τη σύνταξή της. Ωστόσο, προχωρώντας σε μεταγενέστερα σημεία του κειμένου, παρατήρησα επανειλημμένως την έκφραση «prevalent cardiovascular disease», γεγονός που με οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η αρχική δυσκολία προέκυψε από την ακατάλληλη χρήση κόμματος. Αφού αγνόησα το περιττό κόμμα, κατανόησα πλήρως το νόημα της περιόδου και προχώρησα στη σωστή μετάφρασή της.

3.6 ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΓΛΩΣΣΑΡΙΟΥ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Δεδομένου ότι το πρωτότυπο αποτελεί εξειδικευμένο ιατρικό κείμενο, ήταν αναμενόμενο να περιλαμβάνει έναν μεγάλο όγκο ιατρικής ορολογίας, η οποία βασίζεται στη συγκεκριμένη θεματολογία του. Η ορολογία που χρησιμοποιείται στο πρωτότυπο κείμενο είναι ιδιαίτερα εξειδικευμένη και, ως εκ τούτου, δύσκολη. Η ορολογία που θα χρησιμοποιηθεί στη γλώσσα-στόχο, καθώς και η τελική επιλογή της απόδοσής της στο μετάφρασμα, απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή, ώστε το μεταφρασμένο κείμενο να είναι επίκαιρο και να ανταποκρίνεται στη σύγχρονη ορολογία του τομέα. Για τον λόγο αυτό, είναι απαραίτητη η ενδελεχής και η συστηματική έρευνα σε παράλληλες πηγές, καθώς και η γενικότερη γνώση και εξοικείωση με το θέμα (Κεραμίδας, 2015).

Παράλληλα με την ανάλυση των όρων του κειμένου, συνήθης πρακτική είναι η δημιουργία ενός γλωσσариού. Το γλωσσάρι εμπλουτίζεται με τους όρους του κειμένου και προτάσεις απόδοσης, ενώ η διαδικασία αυτή βοηθάει τον μεταφραστή να εμβαθύνει στην κατανόηση του κειμένου, επιτρέποντάς του να ανατρέψει και να αναθεωρήσει τις αρχικές του προτάσεις (Κεραμίδας, 2015). Επομένως, το γλωσσάρι περιλαμβάνει τους όρους του κειμένου, την απόδοσή τους, καθώς και πηγές που τεκμηριώνουν την ορθότητα της απόδοσης, επιτρέποντας στον μεταφραστή να ανατρέχει σε αυτό στο μέλλον όποτε κρίνεται αναγκαίο. Έτσι, πριν από την έναρξη της μεταφραστικής διαδικασίας, προχώρησα στη δημιουργία ενός γλωσσариού (βλ. [Γλωσσάρι](#)), όπου κατέθετα τους όρους του κειμένου και τις αντίστοιχες αποδόσεις τους.

3.7 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Κατά τη διάρκεια της έρευνας των όρων του ειδικού κειμένου, δεν συνάντησα σημαντικά προβλήματα στην εύρεση κατάλληλων αποδόσεων στη γλώσσα-στόχο. Επιπλέον, υπήρξαν επαρκείς παράλληλες πηγές που επιβεβαίωναν ότι η μετάφραση των όρων είναι δεκτή και ορθή. Σε περιπτώσεις όπου δεν υπήρχαν παράλληλες πηγές για συγκεκριμένους όρους και θεματολογία, υιοθέτησα στρατηγικές σύνθεσης ή πρότασης απόδοσης.

Δύο κύριες προκλήσεις αναδείχθηκαν κατά τη σύνταξη του γλωσσариού. Πρώτον, η ύπαρξη πολλαπλών αποδόσεων για ορισμένους όρους, γεγονός που επιβράδυνε την επιλογή της κατάλληλης απόδοσης και εισήγαγε την έννοια της ορολογικής αβεβαιότητας. Αυτό το φαινόμενο, σύμφωνα με τον Κεραμίδα (2015), εμφανίζεται όταν δεν υπάρχει μια σταθερή και ευρέως αποδεκτή απόδοση για έναν όρο, με αποτέλεσμα ο μεταφραστής να μην είναι βέβαιος για την

επιλογή της σωστής απόδοσης. Η ορολογική αβεβαιότητα αποτελεί ένα ευρύτερο ζήτημα για τη μετάφραση ειδικών κειμένων, καθώς επηρεάζει την ακρίβεια και τη συνεκτικότητα στην ανταλλαγή εξειδικευμένων πληροφοριών και γνώσεων (Κεραμίδας, 2015). Δεύτερο σημαντικό πρόβλημα αποτέλεσε η απουσία καταγεγραμμένης απόδοσης ορισμένων όρων στη γλώσσα-στόχο, γεγονός που απαιτούσε δημιουργικές λύσεις από μεριάς μου. Κυρίως έλυνα το πρόβλημα αυτό κάνοντας πρόταση απόδοσης του όρου.

3.7.1 ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΑ

Όπως προανέφερα, αντιμετώπισα αρκετές περιπτώσεις ορολογικής αβεβαιότητας. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο όρος «protease». Οι πιθανές αποδόσεις του είναι η «πρωτεάση», «πρωτεΐνάση», και «πεπτιδάση». Ενώ ενδεχομένως μπορεί να θεωρηθεί από κάποιον ότι η επιλογή της «πρωτεάσης», ως ακριβής μεταγραφή του όρου, είναι προφανής, η δική μου έρευνα είχε ως στόχο να καθορίσει ποια από αυτές τις αποδόσεις είναι πλέον ευρέως αποδεκτή και χρησιμοποιούμενη σε ελληνόφωνες επιστημονικές πηγές. Συνεπώς, η ανάλυση των σχετικών κειμένων οδήγησε στην επιβεβαίωση ότι η καταλληλότερη απόδοση για τον συγκεκριμένο όρο είναι η «πρωτεάση».

Ένα επιπλέον ζήτημα που ανέκυψε αφορούσε τον όρο «concentration», και ειδικότερα της χρήση του σε συνδυασμούς όπως «elastin concentration» και «collagen concentration». Κατά τη διάρκεια της έρευνάς μου, διαπίστωσα ότι η λέξη «concentration» διαθέτει περισσότερες από μία αποδόσεις, ανάλογα με τον συγκεκριμένο συνδυασμό λέξεων στο θεματικό πλαίσιο. Η ανάλυση των όρων κατέδειξε ότι οι αποδόσεις διαφοροποιούνται ανάλογα με τη λέξη με την οποία συνδυάζεται. Συγκεκριμένα, ο όρος «elastin concentration» αποδίδεται ως «περιεκτικότητα ελαστίνης» στις ελληνόφωνες παράλληλες πηγές, ενώ ο όρος «collagen concentration» αποδίδεται ως «συγκέντρωση κολλαγόνου», και έτσι κατέληξα και τους απέδωσα και εγώ (βλ. [Γλωσσάρι](#)). Ως εκ τούτου, ένας όρος με την ίδια σημασία μπορεί να έχει διαφορετικές αποδόσεις, γεγονός που ενδέχεται να προκαλέσει σύγχυση στους μεταφραστές.

Ένα παρόμοιο ζήτημα εμφανίστηκε με τους όρους «vascular stiffness» και «arterial stiffness». Κατά τη διάρκεια της έρευνάς μου, διαπίστωσα ότι ο όρος «stiffness» διαθέτει πολλές διαφορετικές αποδόσεις (όπως «δυσκαμψία», «σκληρία», «ακαμψία»). Εξετάζοντας ξεχωριστά τους δύο όρους, κατέληξα στην απόφαση να τους αποδώσω ως «αγγειακή δυσκαμψία» και «αρτηριακή σκληρία», αντίστοιχα (βλ. [Γλωσσάρι](#)). Αυτή η επιλογή βασίζεται στο ότι αυτές οι

αποδόσεις είναι οι πιο συχνές και αποδεκτές στα ελληνόφωνα παράλληλα κείμενα, σύμφωνα με την έρευνά μου. Επέλεξα να μην περιοριστώ σε μία μόνο απόδοση («δυσκαμψία» ή «σκληρία»), αλλά να προσαρμόσω την απόδοση σύμφωνα με τις επικρατούσες πρακτικές και τις προτιμήσεις των ειδικών στον τομέα.

3.7.2 ΑΠΟΥΣΙΑ ΑΠΟΔΟΣΕΩΝ ΣΤΗ ΓΛΩΣΣΑ-ΣΤΟΧΟ

Σύμφωνα με τον Κεραμίδα (2015), ένα πλεονέκτημα του Έλληνα μεταφραστή είναι ότι «σε πολλά επιστημονικά πεδία η ορολογία έχει ελληνική ετυμολογία», γεγονός που διευκολύνει τη μετάφραση από άλλες γλώσσες προς τα ελληνικά. Ωστόσο, η ταχύτατη ανάπτυξη των θετικών επιστημών «έχει καταστήσει αναγκαία την ονοματοδοσία των νέων εννοιών για τη δημιουργία νέας ορολογίας ή τον εμπλουτισμό της υπάρχουσας» (Κεραμίδας, 2015). Αυτή η γρήγορη εξέλιξη συχνά σημαίνει ότι οι ειδικοί δεν προλαβαίνουν να προτείνουν αποδόσεις για νέους όρους ούτε να αναθεωρήσουν την υπάρχουσα ορολογία.

Μια χαρακτηριστική περίπτωση έλλειψης αντίστοιχου όρου στα ελληνικά που αντιμετώπισα αφορά τον όρο «neuronal misfiring». Στην ελληνόφωνη βιβλιογραφία παρόμοιας θεματολογίας βρήκα μόνο τη μετάφραση του όρου «neuronal firing» («νευρωνική πυροδότηση») που αποτελεί το αντίθετο του «neuronal misfiring». Δεδομένου ότι δεν εντόπισα καμία υπάρχουσα απόδοση για τον όρο «neuronal misfiring», προχώρησα στη διατύπωση πρότασης απόδοσης και τον απέδωσα ως «λανθασμένη νευρωνική πυροδότηση», και το περιέλαβα και ανέφερα στο γλωσσάρι όρων (βλ. [Γλώσσαρι](#)).

Παρόμοια ζήτημα ανέκυψε με τον όρο «Frank ischemia». Μετά την ανασκόπηση ελληνόφωνων παράλληλων κειμένων, δεν βρήκα καμία πηγή που να περιλαμβάνει τον συγκεκριμένο όρο με την ελληνική του απόδοση (π.χ. «ισχαιμία κατά Frank»). Ως εκ τούτου, κατέληξα στο συμπέρασμα ότι δεν χρησιμοποιείται συνήθως με αυτόν τον τρόπο στην ελληνική ορολογία. Έτσι, αποφάσισα να προτείνω την απόδοση «ισχαιμία κατά Frank», εφόσον αυτή αποτελεί πιστή μετάφραση του όρου. Πρόσθεσα επίσης αυτή την πρόταση απόδοσης στο γλωσσάρι όρων (βλ. [Γλωσσάρι](#)).

Ένα επιπλέον ζήτημα ανυπαρξίας αντίστοιχης απόδοσης εντόπισα για τους όρους «downstream organs» και «downstream arteries». Η πρόκληση εδώ ήταν η απόδοση της λέξης «downstream». Στην έρευνά μου, δεν βρήκα ελληνόφωνες πηγές που να παρέχουν αποδόσεις για

τον όρο «downstream» στη συγκεκριμένη θεματολογία. Ωστόσο, διαπίστωσα ότι σε άλλες θεματολογίες, ο όρος «downstream» μεταφράζεται συχνά ως «κατάντη». Επίσης, παρατήρησα ότι οι όροι «downstream organs» και «downstream arteries» αναφέρονται στα όργανα και τις αρτηρίες που βρίσκονται «έπειτα» ή «στην κατεύθυνση ροής του αίματος». Συνεπώς, αποφάσισα να τους αποδώσω ως «κατάντη όργανα» και «κατάντη αρτηρίες», αντίστοιχα, και να τους προσθέσω στο γλωσσάρι όρων (βλ. [Γλωσσάρι](#)) με τη σημείωση της πρότασης απόδοσης.

Τέλος, στο πρωτότυπο υπήρχε εκτενής χρήση συντομογραφιών, τι οποίες αποφάσισα να διατηρήσω στη μετάφραση, καθώς συμβάλλουν στην οικονομία του λόγου και είναι σύμφωνες με την επιστημονική πρακτική. Για τους περισσότερους όρους, βρήκα αντίστοιχες συντομογραφίες στην ελληνική γλώσσα. Επιδιώκοντας έναν συνεπή και ομοιόμορφο τρόπο απόδοσης, αποφάσισα να δημιουργήσω συντομογραφίες βασισμένες στα αρχικά των ελληνικών όρων. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η συντομογραφία «SVR» του όρου «systemic vascular resistance», που αποδόθηκε ως «συστηματική αγγειακή αντίσταση» στα ελληνικά. Ελλείπει καθιερωμένης συντομογραφίας, την απέδωσα ως «ΣΑΑ», χρησιμοποιώντας τα αρχικά του μεταφρασμένου όρου. Αυτή η στρατηγική εξασφαλίζει τη συνέπεια στη χρήση συντομογραφιών καθ' όλη τη διάρκεια του κειμένου.

Ένα ακόμη παράδειγμα συνιστά η συντομογραφία «CBF», που αναφέρεται στον όρο «cerebral blood flow», ο οποίος μεταφράστηκε ως «εγκεφαλική αιματική ροή». Δεδομένου ότι η συγκεκριμένη συντομογραφία δεν διαθέτει καθιερωμένο ελληνικό ισοδύναμο, επέλεξα να την αποδώσω με βάση τα αρχικά του μεταφρασμένου όρου, δημιουργώντας τη συντομογραφία «ΕΑΡ». Φυσικά, όλες οι συντομογραφίες και οι αποδόσεις τους, καθώς και οι υπόλοιποι όροι καταγράφηκαν λεπτομερώς στο γλωσσάρι όρων (βλ. [Γλωσσάρι](#)) που συνοδεύει τη μετάφραση, διασφαλίζοντας την απαιτούμενη διαφάνεια και συνέπεια στη χρήση τους.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Συνοψίζοντας, η μετάφραση του άρθρου της ΑΗΑ με τίτλο «Impact of Cardiovascular Hemodynamics on Cognitive Aging» αποδείχθηκε εξαιρετικά σύνθετη διαδικασία, κατά τη διάρκεια της οποίας αναδείχθηκαν πολυάριθμες προκλήσεις. Στην παρούσα εργασία, υιοθέτησα μια συγκεκριμένη μεταφραστική στρατηγική, ανέλυσα τα υφολογικά, λεξιλογικά, πραγματολογικά, γραμματικά και συντακτικά στοιχεία και προβλήματα του κειμένου και ανέλυσα διεξοδικά τα προβλήματα που αντιμετώπισα σε επίπεδο ορολογίας, αναζητώντας λύσεις που θα

διασφαλίσουν την ακριβή απόδοση του επιστημονικού περιεχομένου. Η χρήση παράλληλων κειμένων, λεξικών, βοηθημάτων, καθώς και μεταφραστικών θεωριών αποδείχθηκαν πολύτιμα εργαλεία για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των προβλημάτων που προέκυψαν. Μέσω αυτών, επιτεύχθηκε η παραγωγή ενός τελικού κειμένου που αποτελεί ακριβή και έγκυρη μετάφραση του πρωτοτύπου, διατηρώντας την επιστημονική ακρίβεια και την ακεραιότητα των πληροφοριών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Ελληνικές

Κεραμίδας, Σ., Γ. (2015). *Ζητήματα ορολογίας στην τεχνική μετάφραση*. Δίαυλος.

Παριανού, Α. (2007). Η ανάγκη της λειτουργικής προσέγγισης στη μετάφραση ειδικών κειμένων. *ΕΛΕΤΟ*, 4-5. Ανακτήθηκε από:

https://www.eleto.gr/download/Conferences/6th%20Conference/6th_30-25-ParianouAnastasiaPaper_V04.pdf

Ξενόγλωσσες

Nord, C. (1997). A functional typology of translations. Στο A. Trosborg (Ed.), *Text Typology and Translation*, (pp. 43-66). John Benjamins Publishing.

Pilegaard, M. (1997). Translation of medical research articles. Στο A. Trosborg (Ed.), *Text Typology and Translation*, (pp. 159-164). John Benjamins Publishing.