

**Redacția:**

„Ana Aslan“ International Academy of Aging®  
 Fundația „Ana Aslan International“®  
 L.S. Enia Publishing House®  
 Piața Kogălniceanu nr. 1, ap. 17  
 Sector 5, București, România  
 Telefon/Fax: (021) 312 46 96  
[aslan@brainaging.ro](mailto:aslan@brainaging.ro)  
[www.brainaging.ro](http://www.brainaging.ro)

## Secretariat de redacție:

Ligia Hogaș, [office@brainaging.ro](mailto:office@brainaging.ro)  
 Gunilla Johansson,  
[Gunilla.Johansson@neurotec.ki.se](mailto:Gunilla.Johansson@neurotec.ki.se)

## Redactor:

Dr. Alina Cașcaval, M.D.,  
[office@brainaging.ro](mailto:office@brainaging.ro)

©L.S. Enia Publishing House®  
 ©„Ana Aslan“ International Academy of Aging®  
 ©Fundația „Ana Aslan International“®

ISSN (tipărită)  
 ISSN (on-line)

Toate drepturile rezervate. Nici o parte a acestei publicații nu poate fi reprodușă, stocată sau transmisă în nici o formă și prin nici un mijloc, electronic, mecanic, fotografic, etc. fără permisiunea editorilor.

**Brain Aging International Journal®**  
 — ediția în limba română

„Ana Aslan“ International Academy of Aging®

Abrevierea acceptată pentru **Brain Aging International Journal®** — ediția în limba română pentru referințele bibliografice este **Brain Aging RO.**

**Editorial**

<b>Observații concluzive despre îmbătrânire și senescență</b> .....	3
<b>Bine ați venit la Academie</b> .....	5
<b>Profilul organizației</b> .....	7
<b>Cine suntem noi</b> .....	8
<b>Sarcinile și prioritățile noastre</b> .....	10
<b>The First International Conference of Brain Aging – An International Journal</b> .....	11

# Observații concluzive despre îmbătrânire și senescentă

Procesul de îmbătrânire a fost definit ca o modificare normală, progresivă a metabolismului unui individ odată cu trecerea timpului, culminând cu moartea. Acest concept ar sugera că la specia umană îmbătrânirea începe din momentul concepției și progresează inexorabil de-a lungul vieții intrauterine, copilăriei, adolescenței, vârstei adulte și al celei înaintate. Pe de altă parte, în cazul speciei umane este în general acceptat că anumite manifestări ale maturității biologice sunt atinse la vârste diferite și că acestea nu apar în mod necesar simultan. De exemplu, creșterea în înălțime încetează de obicei între 17 și 20 de ani, în timp ce maturitatea sexuală este atinsă la o vârstă mai timpurie. Capacitatea de învățare poate atinge nivelul său maxim la o vârstă tânără, pe când judecata, percepția și evaluarea pot să nu fie complet dezvoltate pînă mai târziu în viață. Astfel, deși în cazul organismelor unicelulare precum bacteriile sau amebele se poate observa o relație între timp și procesul de îmbătrânire, aceasta nu se aplică în cazul vertebratelor pluricelulare cum este și specia umană. Mai mult, trebuie recunoscut faptul că procesele de creștere și îmbătrânire sunt de fapt opuse. Creșterea contribuie în sens pozitiv la atingerea dimensiunilor și eficienței funcționale maxime ale organismului, pe când îmbătrânirea reflectă influența schimbărilor negative care interferează cu capacitatea organismului de a funcționa eficient în mediul său. Ca un rezultat al unor astfel de reflecții, *Lansing a sugerat că îmbătrânirea sau senescenta ar trebui definite ca „un proces de schimbare progresivă nefavorabilă, de obicei corelat cu trecera timpului, care devine vizibil după maturitate și se termină invariabil cu moartea individului”*. Studii efectuate prin tehnici de cultură a țesuturilor umane au demonstrat că anumite celule, cum ar fi fibroblaștii, nu au capacitatea de a se multiplica și replica indefinit, chiar în condiții ideale. Fibroblaștii umani supraviețuiesc cincizeci de sub-cultivări, apoi mor. A fost sugerat că o dată cu fiecare generație succesivă, în structura ADN și/sau ARN pot apărea greșeli care în cele din urmă duc la moartea liniei celulare. Trebuie recunoscut totuși că, la specia umană, anumite linii celulare se regenerează continuu. Astfel se justifică perpetuarea liniei eritrocitare. În contrast, în alte organe și sisteme, cum ar fi mușchiul somatic și miocardul, sistemul nervos central, rinichiul și pancreasul numărul maxim de unități funcționale este atins la maturitate și, în consecință, trecerea timpului se asociază cu o reducere progresivă a numărului unităților funcționale, fără ca acestea să fie înlocuite.

Ca rezultat al numeroaselor observații pe *Paramecium* și *Drosophilae*, precum și pe alte specii, au fost acumulate date care sugerează că îmbătrânirea, și deci senescenta reprezintă un program sistematic de mutații somatice. Determinanții sau datele pentru un astfel de program sunt introduse prin materialul genetic pe care fiecare individ îl primește de la strămoșii săi. În plus, programul poate fi influențat de factori de mediu cum ar fi radiațiile, variațiile de temperatură, infecțiile sau factorii nutriționali.

În consecință, procesele de îmbătrânire au fost clasificate ca primare și secundare. Îmbătrânirea primară se referă la acele schimbări legate de diminuarea capacității funcționale asociate cu trecerea timpului. Îmbătrânirea secundară reprezintă diminuarea capacității funcționale în urma unor boli sau traumatisme. Evident, pentru un anumit individ, identificarea precisă a îmbătrânirii primare și secundare poate fi foarte dificilă, și cele două procese pot fi cu adevărat strâns legate. Întrucât rata îmbătrânirii primare poate fi modificată de către factorii de mediu sau patologici, îmbătrânirea secundară *per se* poate accelera procesul de îmbătrânire primară.

Conform cunoștințelor actuale, dacă toate decesele de cauză traumatică sau consecutive unor procese patologice ar putea fi eliminate, moartea ar surveni ca o simplă consecință a îmbătrânirii sau senescentei. Acest fapt ar sugera că informații referitoare la procesul de îmbătrânire ar putea fi obținute prin studii histologice și biochimice asupra țesuturilor indivizilor de diferite vârste.

De-a lungul anilor a fost acumulată o mare cantitate de astfel de informații. Din nefericire, în multe astfel de cazuri datele au fost obținute de la indivizi suferind de diferite afecțiuni sau analizele au fost efectuate pe țesuturi obținute la autopsie, ca urmare, datele obținute fiind influențate de modificări agonice și post-mortem. Cele mai cuprinzătoare date referitoare la procesul de îmbătrânire se referă la sistemul nervos central. Acestea indică faptul că în jurul vârstei de 30 de ani creierul uman atinge greutatea maximă. Din acel moment greutatea totală a creierului scade treptat odată cu trecerea timpului. Pe baza acestor descoperiri, s-a hotărât ca vârsta de 70 de ani să fie considerată începutul senescenței.

Deși greutatea totală a creierului continuă să scadă și după acel moment, conținutul de apă crește, în timp ce solidele și lipidele totale se reduc considerabil. Scăderea solidelor tisulare include diminuarea azotului total și fosforului. Cu toate acestea, conținutul de ADN crește în această perioadă, modificare legată de proliferarea glială de la nivelul creierului. În paralel cu creșterea conținutului de ADN, se remarcă o creștere a conținutului de sulf asociată cu o substanță lipidică încă neidentificată, creștere care ar putea fi legată de prezența plăcilor de culoare galbenă, frecvente în creierul persoanelor în vârstă.

Studiile asupra fluxului sanguin și oxigenării cerebrale la persoanele fără afecțiuni cerebrovasculare semnificative indică faptul că schimbările apărute la senescență sunt probabil strâns legate de reducerea numărului total de neuroni. După cum a fost indicat anterior, schimbările morfologice globale ale creierului care apar odată cu vârsta constau în scăderea masei cerebrale totale, atrofia cortexului și dilatarea ventriculilor cerebrali.

Histologic, numărul total de neuroni scade, deși această scădere nu se corelează cu vârsta sau cu modificări observabile ale funcției cerebrale. Prin folosirea unor tehnici cum ar fi microscopia electronică sau alte modalități de studiu al structurilor subcelulare, vor fi probabil obținute informații mai precise referitoare la mecanismul îmbătrânirii. Estimarea masei corporale fără țesutul adipos prin metode de diluție izotopică utilizând tritium sau deuteriu precum și utilizarea tehnicilor de cuantificare corporală totală au demonstrat că dincolo de maturitate are loc o scădere progresivă a masei corporale non-adipoase și, deci, a masei musculare. Deși această scădere a masei musculare este fără îndoială accelerată de afecțiunile sistemice, ea a fost totuși observată și la indivizi care nu au suferit de nici o afecțiune gravă. În mod similar, deși lipsesc informații complete, funcția renală se deteriorează cu avansarea în vârstă. În condiții normale, această reducere a funcției renale trece neobservată. Atunci însă când funcția renală a vârstnicului este solicitată prin șoc, hemoragie gastrointestinală masivă sau obstrucție prostatică are loc creșterea azotului sanguin, cu manifestări concomitente de uremie.

Îmbătrânirea individului cu diabet zaharat ereditar este caracterizată de progresia spre stadiul clinic al diabetului. În consecință, cu înaintarea în vârstă, are loc pierderea progresivă de țesut insular pancreatic și alterarea gradată a capacității de metabolizare a glucozei.

## Vârsta calendaristică comparativ cu vârsta biologică

Din punctul de vedere al medicului, vârsta poate fi măsurată în ani calendaristici. Oricum, aceasta are adesea o semnificație redusă deoarece vârsta funcțională, biologică sau medicală poate fi destul de diferită de cea reală, sau calendaristică. De-a lungul secolelor, omenirea a fost martora unui paradox referitor la îmbătrânire. Pe de altă parte, mulți lideri ai civilizației noastre actuale, ca și în trecut, au intrat în categoria oamenilor în vârstă din punct de vedere calendaristic, dar cu toate acestea au devenit membri unui grup de elită al marilor conducători. Printre liderii reținuți care au obținut asemenea distincții pot fi menționați Winston Churchill, Douglas MacArthur, Konrad Adenauer, Dwight D. Eisenhower, Igor Stravinski și Pablo Casals. În același timp, în orice zi a săptămânii, în spitale poate fi găsit un mare număr de indivizi de aceeași vârstă cu acești lideri (sau chiar mai tineri) care se află efectiv în stare vegetativă și care sunt pe drumul fără speranță către dependență și în cele din urmă moarte. Care este diferența dintre aceste două grupuri de indivizi, liderii de talie mondială și cei care se află la capătul drumului, la vârste de 65, 70, 75 sau peste? Deși dovezile obiective lipsesc, este evident că timpul și necesitățile vieții afectează oamenii în mod diferit. O explicație posibilă ar fi poziția privilegiată a acestor lideri, care au fost feriți de o parte importantă din stresul vieții.

Informațiile acumulate demonstrează că speranța de viață este în principal determinată de factori genetici și este fără îndoială controlată poligenic. Moștenirea genetică este, la rândul său, semnificativ influențată de către factorii de mediu. Dacă oricare dintre conducătorii menționați anterior ar fi fost afectați de una dintre multele boli infecțioase care au făcut ravagii în timpul tinereții sale, el nu ar fi supraviețuit până la maturitate, iar factorii genetici responsabili de longevitate nu și-ar fi putut juca rolul. Factorii de mediu, incluzând bolile infecțioase, traumatismele, factorii fizici și chimici și o mulțime de alți agenți se pot opune influenței eredității. Cu fiecare decadă au avut loc numeroase progrese în știința medicală, care au contribuit la creșterea speranței de viață. În același timp, au apărut alți factori care au contracarat parțial aceste progrese. Mulți dintre noi trăim în ceea ce s-ar putea numi „societatea îndestulată” și obiceiurile alimentare produc boli neoplazice foarte frecvente în rândul vârstnicilor.

## Îmbătrânirea și stresul

Statistic, afecțiunile acute (medicale sau chirurgicale) nu sunt mai frecvente în rândul vârstnicilor decât al indivizilor tineri. Oricum, răspunsul vârstnicilor la stresul reprezentat de afecțiunile acute este diferit de cel al pacienților tineri. O persoană în vârstă, de exemplu, poate prezenta în cadrul

unui episod de apendicită acută doar un ușor disconfort abdominal acompaniat de febră și leucocitoză nesemnificative. Reducerea eficienței mecanismelor de apărare la vârstnici este incomplet elucidată în prezent deși, fără îndoială, ea reflectă modificările involutive din numeroase organe cum ar fi măduva hematogenă și cortexul suprarenalian, care la tineri prezintă un răspuns caracteristic la stres. Diminuarea răspunsului la infecțiile acute sau suferințe abdominale ce ar necesita tratament chirurgical poate fi un dezavantaj pentru persoanele în vârstă deoarece nu permite stabilirea rapidă a unui diagnostic corect. Pe de altă parte, aceleași mecanisme fac vârstnicul mai tolerant la intervențiile chirurgicale și, în consecință, acesta poate prezenta o reacție minimă la intervenții chirurgicale majore. În contrast, impotența funcțională consecutivă maladiilor acute are de obicei o durată prelungită în cazul vârstnicilor. Cu alte cuvinte, afecțiuni care produc impotență funcțională minimă la tineri pot cauza o lungă perioadă de incapacitate la vârstnici.

## Îmbătrânirea și bolile cronice

Bolile cronice tind să fie mult mai frecvente la vârstnici comparativ cu celelalte grupuri de vârstă mai tânără. Este vorba de diabetul zaharat, boala cardiacă aterosclerotică, infarctele cerebrale, neoplasmale, boala hipertensivă și variate forme de artroze, împreună cu complicațiile acestora. Din punctul de vedere al procesului de îmbătrânire acestea pot fi privite ca factori secundari, care influențează evoluția normală a acestuia.

## Parametrii modificărilor degenerative

A fost sugerat că încadrarea calendaristică nu poate furniza singură o măsură adecvată a deteriorării care acompaniază îmbătrânirea. Definiția vârstei biologice presupune că anumite schimbări metabolice care apar la nivel celular vor conduce în cele din urmă la moartea acestor celule. Aceasta ar sugera că analiza biochimică a acestor procese metabolice ar putea furniza modalități de estimare a gradului de îmbătrânire. Din nefericire, cu puține excepții, astfel de parametri pentru evaluarea îmbătrânirii nu sunt disponibili. De fapt, valorile probelor de laborator uzuale pentru indivizi vârstnici sănătoși sunt identice cu cele valabile pentru tineri. Un alt aspect izbitor al îmbătrânirii este faptul că modificările structurale sunt adesea slab corelate cu parametrii biologici sau funcționali, dar lentilele ochiului pot evidenția doar alterări structurale limitate. Dimpotrivă, după cum a fost menționat anterior, reducerea marcată a țesutului neural poate să nu fie acompaniată de o diminuare ușor de evidențiat a funcției cerebrale.

În repetare rânduri a fost incorect concluzionat că ateroscleroza ar fi un factor determinat major al îmbătrânirii. Ar trebui acceptat că ateroscleroza este o boală care poate contribui la procesul de îmbătrânire și care apare cu frecvență ridicată la persoanele vârstnice, dar nu este, prin ea însăși o cauză primară de îmbătrânire.

La examenul clinic, mai multe stigmatice au fost tradițional asociate cu procesul de îmbătrânire. Acestea sunt încărunchirea și căderea părului, prezența arcului senil, apariția leziunilor cutanate de tipul keratozei senile, pierderea elasticității pielii și apariția ridurilor. Din păcate, unele dintre acestea, printre care încărunchirea părului, calviția, apariția arcului senil se corelează adesea slab cu vârsta actuală a individului. De exemplu, încărunchirea și calviția pot apărea spre sfârșitul adolescenței, iar arcul senil poate fi observat și la indivizi de 30-40 de ani.

Cele mai izbitoare și inabilitante schimbări care acompaniază îmbătrânirea sunt alterările sistemului nervos central. După cum a fost indicat anterior, s-a demonstrat că odată cu înaintarea în vârstă dimensiunile creierului se reduc progresiv, consecință a scăderii numărului total de neuroni. În condițiile pierderii progresive și ireversibile de țesut cerebral, deficitul intelectual este ușor de anticipat. Cu toate acestea, în cazul multor persoane vârstnice acest deficit nu poate fi detectat prin mijloace obișnuite, și se presupune că structurile cerebrale restante compensează pierderea segmentară. Totuși, există modificări cunoscute care apar cu vârsta, cum ar fi întârzierea răspunsului neuromuscular, diminuarea inteligenței (mai evidentă la persoanele care aveau inițial un nivel de inteligență scăzut), reducerea capacității de învățare și pierderea memoriei, în special pentru evenimente complexe. Modificarea funcțiilor de percepție, incluzând scăderea acuității vizuale și auditive, este de asemenea observată constant la persoanele vârstnice. Acest declin măsurabil al capacității funcționale a sistemului nervos central prezent în formele avansate, modificările sistemului nervos central din timpul senescenței pot fi ușor recunoscute.

Ele sunt caracterizate prin apariția modificărilor de personalitate precum apatia, iritabilitatea, incontinența verbală, neglijența față de igiena personală și adesea o completă desprindere psihologică față de mediu. Deși anumite modificări care acompaniază îmbătrânirea pot fi corectate (de ex. prin vopsirea părului, folosirea unei peruci, a lentilelor corectoare, administrarea de insulină sau vitamina B<sub>12</sub>), procesul de îmbătrânire continuă neabătut și, odată ce funcția intelectuală a fost pierdută, fără a avea în prezent posibilitatea de a o înlocui.

La începutul secolului XX, Sir William Osler considera pneumonia „prietenu bătrânului”. Până când înțelegerea procesului de îmbătrânire nu va progresa semnificativ, ar trebui poate să privim cancerul, bolile cerebrovasculare și ateroscleroza ca făcând parte din aceeași categorie.

*Dr. Luiza Spîru,*  
editor



## Bine ați venit la Academie

*Colegii mei, și noi personal suntem încântați în a vă primi ca membri ai "Ana Aslan" International Academy of Aging. Vă veți alătura altor personalități din peste 50 de țări de pe tot mapamondul ce sunt membri ai acestei organizații, dedicați științei medicale, educației, culturii și artei.*

*Academia se dovedește a fi consacrată medicinei, mai ales prin crearea unor excelente centre educaționale și clinice pentru vârstnici, în acord cu direcțiile Organizației Mondiale a Sănătății, Uniunii Europene, Consorțiului Internațional și European în Domeniul Îmbătrânirii.*

*Vă veți alătura unei asociații de oameni de știință, care a fost fondată în anul 2000. Vă vom invita la toate conferințele și simpoziioanele desfășurate anual, ce acoperă toate disciplinele medicale, sociale și educaționale.*

*Edițiile revistei internaționale "Brain Aging" sunt disponibile gratuit pentru anii 2001-2002. Puteți, de asemenea să vizitați web site-ul nostru sau să consultați revista on-line.*

*Așteptăm cu nerăbdare să vă alăturați Academiei noastre !*

Bengt Winblad MD, PhD  
Khalid Iqbal PhD  
Luiza Spiru MD, PhD

## **BRAIN AGING** INTERNATIONAL JOURNAL

"Ana Aslan" Academy of Aging are onoarea de a vă prezenta probabil cea mai interesantă revistă internațională a noului mileniu, "Brain Aging".

Ana Aslan a fost prima în lume care a definit, în 1953, Geriatria și Gerontologia drept cele mai de viitor specialități clinice ale mileniului trecut.

Marea doamnă, care a avut la începutul anilor 50 viziunea de a defini „gerontoprofilaxia“ ca cea mai avansată armă în lupta împotriva îmbătrânirii, spunea că „viața omului este scurtată artificial, dar oricine poate descoperi secretele longevității“ !!

Noi suntem fericiți să publicăm sub auspiciile "Ana Aslan" Academy of Aging ultimele noutăți pe plan mondial din acest domeniu atât de fierbinte, cum este „brain aging“.

Aceasta este o revistă care încearcă să explice, într-o manieră clară și științifică, cum aceste cunoștințe ar putea fi folosite într-o zi pentru a controla și învinge îmbătrânirea creierului!

Avem, de asemenea, misiunea de a încuraja tineri cercetători pentru a publica în acest domeniu și de a-i recompensa în fiecare an pe cei mai talentați dintre ei.

Sperăm că BRAIN AGING va fi o gazdă bună pentru publicarea de lucrări revoluționare, va aduce în atenție informații științifice și programul evenimentelor „Brain Aging“.

**CITIȚI O REVISTĂ NOUĂ, CÂȘTIGAȚI UN PRIETEN !!!**

Luiza Spiru MD, PhD



# Profilul organizației

Sub îngrijirea *Fundației „Ana Aslan International”* următoarea academie, denumită „*Ana Aslan International Academy of Aging* se înființează, organizează și își desfășoară activitatea sub forma unui înalt for științific și cultural, unind personalități de valoare deosebită din domeniul științei, tehnicii, educației, culturii și artei, personalități recunoscute pe plan național și/sau internațional.

Scopul „*Ana Aslan International Academy of Aging* este acela de a fi un înalt for științific și cultural, un centru de excelență care să organizeze și să susțină proiecte și programe pentru oamenii în vârstă în domeniile științific, cultural, educațional și de comunicare.

„*Ana Aslan International Academy of Aging* își va putea constitui și organiza filiale în România, Suedia, Grecia, Israel, Tailanda, Germania precum și în alte țări, filiale stabilite prin decizia Comitetului de Conducere al *Fundației „Ana Aslan International”*.

„*Ana Aslan International Academy of Aging* va promova cooperarea între forurile academice, universități, instituții și structuri similare din alte țări, prin păstrarea relațiilor directe cu acestea, precum și cu organizațiile internaționale ale persoanelor vârstnice.

Normele privind organizarea și activitatea Academiei, incluzând comitetele de specialitate și competențele acestora vor fi stabilite prin Regulile de Organizare și Funcționare aprobate de către consiliul de conducere al *Fundației „Ana Aslan International”*, în calitate de *Consiliu Științific* în cadrul Academiei, păstrând structura Consiliului de Conducere al *Fundației*.

*Consiliul Științific* al „*Ana Aslan International Academy of Aging* stabilește strategia generală și programele acestui for științific și cultural, condițiile pentru acceptarea membrilor precum și modalitățile prin care Academia va contribui la atingerea scopurilor și obiectivelor *Fundației „Ana Aslan International”*.

## Consiliul academic

### **Consiliul de conducere:**

**Președinte:** Bengt Winblad  
**Vice-președinți:**  
**Vice-președinte executiv:** Luiza Spiru  
**Vice-președinte științific:** Khalid Iqbal

**Membrii:** Mario Impallomeni  
Nicolae Cristescu  
Agneta Nordberg  
Inge Grundke-Iqbal  
Kajit Habanananda  
Pracha Hetrakul  
Frederick Fenech  
Alain Sinclair  
Ezio Giacobini  
Nicolae Cajal  
Ioan Romosan  
Athanasie Dakas  
**Președinte onorific (decedat):** Prof. Dr. Ana Aslan  
**Secretar:** Gunilla Johansson





## Cine suntem noi

### *Domeniile de activitate ale Fundației „Ana Aslan Internațional” sunt:*

a) inițierea și finanțarea de programe privitoare la dezvoltarea experienței și tradiției geriatriei românești în terapia de prevenire a îmbătrânirii, în concordanță cu normele medicale actuale, valabile atât în România cât și în lume;

b) inițierea și finanțarea de programe / proiecte de cercetare științifică referitoare la reacțiile terapiei ASLAN și principiilor geriatrie ASLAN, în cadrul medicinei actuale și integrarea acestora în terapia geronto-profilactică internațională;

c) susținerea și asigurarea de resurse financiare suplimentare pentru funcționarea centrelor de îngrijire pentru bătrâni și a instituțiilor sociale, prin oferirea de sponsorizări și donații în bani sau în obiecte;

d) înființarea, organizarea și finanțarea, conform legii, de centre geriatrie profilactice, centre de asistență geriatrică de zi, cabinete medicale, individuale, grupate sau asociate, în centrele medicale din București și din teritoriu, unde vor fi angajați: medici specialiști geriatri, psihologi, asistenți sociali, fiziokinetoterapeuți și alte categorii de personal;

e) inițierea, susținerea și finanțarea de programe pentru reabilitarea bătrânilor, prin servicii de asistență geriatrică și balneo-fizioterapie și reabilitare;

f) inițierea, susținerea și finanțarea de programe ținând revigorarea geriatriei românești, a tradițiilor terapiei ASLAN și produselor ASLAN, în relație cu știința actuală;

g) organizarea și executarea, conform legii, de activități de asistență medicală și îngrijire pentru bătrâni cu reducere totală sau parțială a autonomiei, în domeniile medical, socio-medical și psihoemoțional.

h) inițierea, susținerea și finanțarea de proiecte și programe pentru bătrâni, cuprinzând:

- reintegrare socială, consultanță juridică și administrativă pentru bătrânii lipsiți de ajutor;

- participarea acestora la activități economice, sociale și culturale;

- ajutor pentru plata serviciilor și obligațiilor curente, îngrijiri la domiciliu, asistență casnică pentru bătrâni;

- consulturi și îngrijire medicale la domiciliu, asigurarea de materiale sanitare, medicamente și aparate medicale;

- angajarea de personal pentru îngrijirea bătrânilor.

i) organizarea și furnizarea, conform legii, de servicii de asistență medicală pentru persoane fără venit sau cu venit mai mic decât salariul minim pe economie;

j) susținerea și finanțarea de proiecte și programe pentru persoane fără venit sau cu venit mai mic decât salariul minim pe economie, referitoare la:

- prevenirea marginalizării sociale și asistarea reintegrării sociale a acestor categorii de persoane;

- participarea la activități economice, sociale și culturale;

- programe educaționale privind calificarea, recalificarea și reintegrarea profesională;

k) editarea, susținerea și promovarea publicației *“Internațional Journal of Aging”* sub auspiciile fundației, cu un consiliu editorial stabilit prin comun acord al membrilor fondatori și comunității geriatrie internaționale,

l) achiziția de echipament, cărți, publicații și aparatură pentru universități medicale și pentru cercetare științifică în geriatrie;

m) înființarea unui club pentru întâlnirile membrilor fondatori, membrilor onorifici și invitaților acestora;

n) susținerea și dezvoltarea, în acord cu legea, de structuri educaționale capabile să contribuie la facilitarea și optimizarea integrării sociale și profesionale a persoanelor fără venit, dezavantajate, a tinerilor marginalizați, a celor care părăsesc centrele de plasament sau au nevoi speciale;



o) acordarea de sponsorizări și donații în bani sau în obiecte pentru familiile cu venit mic, părinți singuri sau familii dezorganizate, cu scopul de a facilita accesul acestora la locuințe, de a ajuta la acoperirea cheltuielilor pentru pregătirea copiilor pentru școală și accesul acestora la servicii de educație și formare.

p) pregătirea și promovarea de programe pentru asigurarea de oportunități egale de angajare pentru femei, și pentru facilitarea accesului la încadrare, formare profesională, recunoaștere științifică, socială și culturală;

q) furnizarea de resurse materiale pentru organizarea de activități științifice, culturale și sportive în beneficiul studenților, profesorilor, medicilor și altor persoane cu activitate în domeniile de interes ale Fundației;

r) rezolvarea anumitor probleme ale comunității universitare în instituții de educație medicală de înalt nivel;

s) acordarea de burse de studiu pentru personalul educațional și cercetători sau pentru studenții din instituții de educație medicală de înalt nivel, burse care vor susține studenții și cadre didactice cu rezultate deosebite, progresul și specializarea acestora, participarea la grupuri de cercetare științifică, informare și studiu în România și în lume;

t) editarea și/sau suportarea cheltuielilor materiale pentru editarea de publicații, lucrări științifice sau artistice în domeniile de interes ale Fundației precum și înființarea și finanțarea, conform legii, a unei edituri / tipografii pentru îndeplinirea acestui obiectiv.

### **Domeniile de activitate ale „Ana Aslan International Academy of Aging” sunt:**

- publicarea, susținerea și promovarea de lucrări științifice și materiale tipărite, inclusiv revista *“Brain Aging”*
- inițierea, organizarea și susținerea de proiecte și programe pentru oamenii în vârstă în domeniile științific, cultural, educațional și comunicare;
- promovarea implementării în sistemul de servicii oferite pentru bătrâni a recomandărilor *“World Assembly of People of Age”*, ale Comunității Europene și a recomandărilor exprese asupra nivelului de școlarizare ale universităților medicale din România, Suedia, Grecia, Israel, Tailanda, Germania, cât și alte țări unde Academia și-a înființat filiale.
- organizarea și conducerea unui centru medical de excelență care să ofere servicii medicale și de investigare științifică în diferite domenii de un înalt nivel și susținere de natură medicală, socio-medicală și psihoafectivă pentru bătrânii afectați de pierderea totală sau parțială a autonomiei.
- inițierea, organizarea și susținerea de proiecte și programe educaționale, de cercetare și științifice pentru personalul medical (medici, asistenți, asistenți sociali) și promovarea inovațiilor și implementarea acestora în sistemul de servicii oferite pentru bătrâni;
- inițierea, organizarea și susținerea de cursuri, ateliere, discuții, conferințe în domeniile de interes ale Academiei și ale Fundației *“Ana Aslan International”* și promovarea cooperării între departamentele universitare de specialitate ale Facultăților de Medicină din România, Suedia, Grecia, Israel, Tailanda, Germania precum și din alte țări unde academia are filiale.
- acordarea de burse și susținere pentru cercetare pentru studenți, doctoranzi, participanți la programe universitare și postuniversitare, medici, în domeniile de interes ale Academiei și Fundației *“Ana Aslan International”*.





# Sarcinile și prioritățile noastre

Scopul „Ana Aslan” *International Academy of Aging*, o academie științifică și culturală organizată de către „Fundatia Ana Aslan Internațional”, este să inițieze, organizeze și să susțină proiecte și programe privind aspectele medicale, culturale, educaționale și comunicaționale ale îmbătrânirii.

„Ana Aslan” *International Academy of Aging* se concentrează pe îngrijire medicală, instruire, cercetare și inovații în sistemul de servicii care vor asigura o îmbătrânire sănătoasă. Acestea presupun să:

- Îmbunătățească și extindă instruirea medicilor, asistenților, lucrătorilor sociali și a celorlalte categorii profesionale care îngrijesc persoanele în vârstă.
- Promoveze inovații în domeniul integrării și furnizării de servicii pentru toți bătrânii.
- Încurajeze și ajute formarea de noi lideri în domeniul îmbătrânirii, atât în plan clinic cât și în domeniul cercetării fundamentale.
- Extindă cercetarea medicală despre îmbătrânire prin concentrarea pe biologia îmbătrânirii, bolile și inabilitățile vârstei a treia și problemele de management clinic.

## ARI DE ACTIVITATE

- Cercetarea clinică a îmbătrânirii
- Cercetarea epidemiologică a îmbătrânirii
- Îngrijirea geriatrică
- Fizioterapia și terapia educațională
- Demența și tulburările cognitive
- Neuroștiințele, cu accent pe cercetarea moleculară
- Farmacologia
- Științele sociale
- Economia sănătății
- Studii terapeutice
- Gerontoprofilaxia

“Ana Aslan” *International Academy of Aging* va oferi acces către o rețea de cercetare în domeniul îmbătrânirii. Fiind un activ centru de cercetare, va oferi de asemenea un mediu propice în care doctoranzii și studenții la masterat pot învăța de la cercetători cu experiență cu o paletă largă de perspective academice. Cercetători din numeroase instituții și departamente se vor reuni în cadrul “Ana Aslan” *Academy of Aging* și Centrelor de Cercetare și Educație pentru întâlniri, cursuri, ateliere științifice și seminarii, pentru susținere și stimulare.

## ACȚIUNI

Publicarea, susținerea și promovarea de lucrări științifice și materiale tipărite, inclusiv revista internațională “Brain Aging” editată de “Ana Aslan” *International Academy of Aging*.

Organizarea și conducerea de centre de cercetare medicală și centre de excelență care să ofere servicii medicale și de investigare științifică în diferite domenii, cu scopul de a furniza un nivel înalt de asistență de natură medicală și socio-medicală pentru persoanele în vârstă.

Inițierea, organizarea și susținerea de proiecte și programe educaționale, de cercetare și științifice pentru personalul medical (medici, asistenți, asistenți sociali).

# The First International Conference of Brain Aging – An International Journal

**BUCHAREST, ROMANIA**

**OCTOBER 5th - 8th**

**THE „MARRIOTT“ HOTEL - BUCHAREST, ROMANIA**

[www.brainaging.ro](http://www.brainaging.ro)

or **Contact Organising Committee:**

**Khalid Iqbal**, PhD, USA, e-mail: [kiqbal@mail.con2.com](mailto:kiqbal@mail.con2.com)

Phone: (718) 494-5259

Fax: (718) 494-1080

**Luiza Spiru** MD, PhD, Romania, e-mail: [lsaslan@brainaging.ro](mailto:lsaslan@brainaging.ro)

Phone/Fax: +40 21 2360287

**Bengt Winblad**, MD, PhD, Sweden, e-mail: [b.winblad.kaspac@neurotec.ki.se](mailto:b.winblad.kaspac@neurotec.ki.se)

Phone: +46 8 58583617

Fax: +46 8 58583610

**Senior Meetings Coordinators**

**Gunilla Johansson** e-mail: [GunillaJohansson@neurotec.ki.se](mailto:GunillaJohansson@neurotec.ki.se)

Phone: +46 8 58583618

Fax: +46 8 58583610

**Ligia Hogas** e-mail: [office@brainaging.ro](mailto:office@brainaging.ro)

Phone/Fax: +40 21 2360287



**BRAIN AGING**  
INTERNATIONAL JOURNAL

## **Why a Conference of Brain Aging - An International Journal ?**

The Scientific Board of the Brain Aging International Journal has been decided to organize every year an International Meeting on Brain Aging.

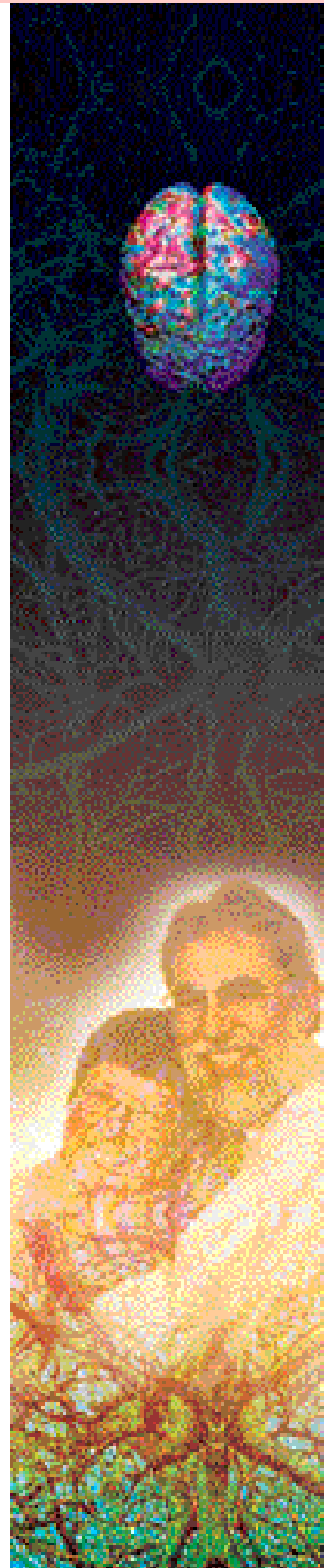
## **Who Should Attend ?**

Physicians and health care workers with a special interest in the mental health and illnesses of the elderly.

These include:

Physicians in Family, General and Geriatric Medicine; Psychiatry; Neurology  
as well as

Nurses; Researches; Psychologists; Social workers; Program Directors;  
Administrators/Facilitators; Pharmacists;  
and others.



# „The First International Conference of Brain Aging & Aging and Dementia“

**Bucharest, Romania  
October 6 - 8, 2003**



## TOPICS:

- EPIDEMIOLOGY
- GENETICS, BIOMARKERS, NEUROIMAGING and HISTOPATHOLOGY
- BASIC MECHANISMS INVOLVED IN BRAIN AGING and DEMENTIAS
- THERAPEUTIC STRATEGIES
- DIAGNOSIS / IMAGING
- ALZHEIMER DISEASE AND NON-ALZHEIMER'S DISEASE DEMENTIAS

## TIME TABLE, REGISTRATION FEES AND DEADLINES

The Conference will be preceded by a one-day Training Course for Romanian Physicians (sponsored by Novartis, Romania)

## REGISTRATION FEES:

Course Attendees, special rate (includes Conference) \$ 345

Conference Attendees:

- Academia \$ 345
- Industry \$ 485
- Students \$ 200
- Accompanying person \$ 120

## SATURDAY, OCTOBER 4, 2003 - CONFERENCE REGISTRATION

### Sunday, October 5, 2003 - Conference

	Constanta Plenary Session	Salon A	Salon B Oral Presentation	Salon C Oral Presentation	Foyer - Poster Presentation
9:00-9:20	<b>Conference Opening Ceremony</b>				
9:20-9:40	<b>Remi Quirion</b>				
9:40-10:00	<b>Hilkaa Soininen</b>				
10:00-10:20	<b>Kurt Jellinger</b>				
10:20-10:40	<b>Ezio Giacobini</b>				
10:40-11:00	<b>Khalid Iqbal</b>				
11:00-11:30	Coffee Break				

	Constanta Plenary Session	Salon A	Salon B Oral Presentation	Salon C Oral Presentation	Foyer - Poster Presentation
11:30-11:50	<b>Inge Grugke Iqbal</b>				
11:50-12:10	<b>Emil Toescu</b>				
12:10-12:30	<b>Juergen Sautter</b>				
12:30-12:50	<b>Richard Cowburn</b>				
13:00-14:00	Lunch - "ANA ASLAN" INTERNATIONAL ACADEMY OF AGING BOARD OF GOVERNORS MEETING				
14:00-16:00		Novartis Switzerland Dedicated Symposia			
14:00-14:20			<b>Patrizia Mecocci</b>	<b>Caroline Chang</b>	
14:20-14:40			<b>Lars-Olaf Wahlund</b>	<b>Nicholas Sergeant</b>	
14:40-15:00			<b>Lutz Frolich</b>	<b>Giulio Maria Pasinetti</b>	
15:00-15:20			<b>Robert Elsner</b>	<b>Lars Backman</b>	
15:20-15:40			<b>Reinhold Schmidt</b>	<b>Anne Borjesson</b>	
15:40-16:00			<b>Eric Salmin</b>	<b>Antonio Metastasio</b>	
16:00-16:30	Premium Coffee Break				
16:30-18:00		Pfizer Romania Dedicated Symposia			
16:30-16:50			<b>Claudio Cuello</b>	<b>Ng Tze Pin</b>	
16:50-17:10			<b>Akihiko Takaschima</b>	<b>Mmanfred Windisch</b>	
17:10-17:30			<b>Gianluigi Forloni</b>	<b>Lin Li</b>	
17:30-17:50			<b>Mikal Novak</b>	<b>Shi Du Yan</b>	
19:00	Dinner Ceremony sponsored by Lundbeck S.A. Romania				

### Monday, October 6, 2003 - Conference

9:00-9:20	<b>Gordon Wilcock</b>				
9:20-9:40	<b>Lon Schneider</b>				
9:40-10:00	<b>Gunhild Waldemar</b>				
10:00-10:20	<b>Raj Kalaria</b>				
10:20-10:40	<b>Luiza Spiru</b>				
10:40-11:00	<b>Ovidiu Bajenaru</b>				
11:00-11:30	Coffee Break				
11:30-13:00	EBIXA Lundbeck Denmark Dedicated Symposia				
13:00-14:00	Lunch - BRAIN AGING INTERNATIONAL JOURNAL EDITORIAL SCIENTIFIC BOARD MEETING				
14:00-14:20			<b>Maria Ankarcrona</b>	<b>Chengxin Gong</b>	
14:20-14:40			<b>Jianzhi Wang</b>	<b>Elena Mariani</b>	
14:40-15:00			<b>Delia Mut-Popescu</b>	<b>Elka Stefanova</b>	
15:00-15:20			<b>Catalina Tudose</b>	<b>Gary Wenk</b>	
15:20-15:40			<b>Florina Cristescu</b>	<b>Gerald Gatterer</b>	
15:40-16:00			<b>Alex. Serbanescu</b>	<b>Salvadore Giaquinto</b>	
16:00-16:30	Premium Coffee Break				

	Constanta Plenary Session	Salon A	Salon B Oral Presentation	Salon C Oral Presentation	Foyer - Poster Presentation
16:30-18:00		RISPOLEPT & REMINYL Janssen Cilag Romania Dedicated Symposia			
16:30-16:50			<b>Sandrine Andrieu</b>	<b>Sergiu Blumen</b>	
16:50-17:10			<b>Magda Tsolaki</b>	<b>Simona Sacuiu</b>	
17:10-17:30			<b>Mario Impalloment</b>	<b>Tanya Pekmezovic</b>	
17:30-17:50			<b>Adrian Wilson</b>	<b>Mattew Smith</b>	

**Tuesday, October 7, 2003 - Conference**

	Constanta Plenary Session	Foyer Braila-Ploiesti, Foyer A & B & C, Braila and Ploiesti Poster Presentation
9:00 - 9:20	<b>Masatochi Takeda</b>	
9:20-9:40	<b>Eva Mandelkow</b>	
9:40-10:00	<b>Eckhard Mandelkow</b>	
10:00-10:20	<b>Danny Michelson</b>	
10:20-10:40	<b>Agneta Nordberg</b>	
10:40-11:00	<b>Laura Fratiglioni</b>	
11:00-11:30		Coffee Break
11:30-13:00	OFFICIAL ROMANIAN B.A.I.J. LAUNCH	
13:00 - 14:00		Festivity Lunch

**Wednesday, October 8, 2003 - Post Conference Training Course**

	Salon A & Salon B
8:45-9:30	Laura Fratiglioni Epidemiology and Risk Factors
9:30-10:15	Bengt Winblad Treatment strategies of Cognitive Impairments
10:15-11:00	Bruno Vellas Nutritional Aspects on AD Patients
11:00-11:30	Coffee Break
11:30-12:15	Kurt Jellinger Cerebrovascular Pathology and Alzheimer's Disease
12:15-13:00	Khalid Iqbal Neurobiology of Brain Aging and Dementias
13:00-14:00	Lunch
14:00-15:00	Round table 1: Risk Factors and Diagnosis
15:00-16:00	Round table 2: Therapeutics
16:00-16:30	Premium Coffee Break
16:30-17:30	Round table 3: Neuropathology and Molecular Pathology
17:30-18:00	Conclusions, Discussions, Awards

# Eficiența și siguranța rivastigminei la pacienții cu boală Alzheimer probabilă ușoară sau moderată în cadru comunitar

Grupul grecesc de studiu pentru boala Alzheimer. Participanți (Centrele participante sunt enumerate în ordine descrescătoare a numărului de pacienți incluși):

A Tzimos<sup>1</sup>, I Pittas<sup>1</sup>, A Kazis<sup>2</sup>, M Tsolaki<sup>2</sup>, E Kapaki<sup>3</sup>, G Sgouropoulos<sup>3</sup>, K Karageorgiou<sup>4</sup>, V Kontogianni<sup>4</sup>, A Visviki<sup>4</sup>, T Papapetropoulos<sup>5</sup>, Ch. Paschalis<sup>5</sup>, I Metallinos<sup>5</sup>, I Mylonas<sup>6</sup>, G Mentenopoulos<sup>6</sup>, S Bostanzopoulou<sup>6</sup>, Z Katsarou<sup>6</sup>, A Plaitakis<sup>7</sup>, G Klados<sup>7</sup>, S Balogiannis<sup>8</sup>, V Kosta<sup>8</sup>, A Papadimitriou<sup>9</sup>, A Aspiotis<sup>9</sup>, G Giasakis<sup>9</sup>, A Voulgari<sup>10</sup>, M Dalakas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>. MENTAL HOSPITAL OF THESSALONIKI 564 29 Stavroupoli, Thessaloniki; <sup>2</sup>. Dept. of Neurology, "G. PAPANIKOLAOU" HOSPITAL Exochi 570 10, Thessaloniki; <sup>3</sup>. Dept. of Neurology, "EGINATION" HOSPITAL 72 Vass. Sofias Avenue, 115 28 ATHENS; <sup>4</sup>. Dept. of Neurology, "GENIKO KRATIKO" HOSPITAL OF ATHENS 170 Messogion Ave., 155 61 Papagou; <sup>5</sup>. Dept. of Neurology, UNIVERSITY HOSPITAL OF RIO Rio, Patra; <sup>6</sup>. B! Dept. of Neurology, ACHEPA UNIVERSITY HOSPITAL OF THESSALONIKI St. Kyriakidi 1, 546 36 Thessaloniki; <sup>7</sup>. Dept. of Neurology, UNIVERSITY HOSPITAL OF HERAKLION Vouton&Stavrakion, P.O.B 1352, Heraklion, Crete; <sup>8</sup>. A! Dept. of Neurology, ACHEPA UNIVERSITY HOSPITAL OF THESSALONIKI St. Kyriakidi 1, 546 36 Thessaloniki; <sup>9</sup>. Dept. of Neurology, RED CROSS HOSPITAL OF ATHENS Erythrou Stavrou 1, Athens; <sup>10</sup>. Novartis Hellas

## Rezumat

Eficiența și siguranța inhibitorului de acetilcolinesterază rivastigmină (EXELON®) au fost evaluate la pacienții cu boala Alzheimer (BA) într-un studiu internațional, multicentric, deschis. În acest raport sunt prezentate rezultatele privind 104 pacienții care au participat la studiu în Grecia. Lotul de studiu a cuprins pacienți cu vârste între 52 și 88 de ani cu boală Alzheimer probabilă ușoară sau moderată. Durata studiului a fost de 26 de săptămâni. Pacienții au primit o doză inițială de 3 mg/zi de rivastigmină, care a fost crescută succesiv cu câte 3 mg/zi până la atingerea dozei maxime tolerate, cu o doză maximală de 12 mg/zi.

**Rezultate:** Ameliorarea medie conform scorului MMSE după 12 săptămâni de tratament a fost de 7,8%, cu stabilizarea valorilor după 26 de săptămâni, demonstrând eficiența clinică. 97% dintre pacienții tratați cu rivastigmină și-au îmbunătățit sau menținut nivelul inițial de performanță la testul "Naming Objects and Fingers" din "Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale" (ADAS-Cog), (ameliorare medie 29%, p = 0,009). Severitatea bolii și starea mentală a majorității pacienților s-au ameliorat sau stabilizat de-a lungul celor 26 de săptămâni ale studiului. Mai exact, la 15% dintre pacienți s-a observat o îmbunătățire a rezultatului scorului "Global Deterioration Scale", iar la 82% acest scor s-a stabilizat. Datele obținute arată eficiența rivastigminei, întrucât este bine stabilit, prin mai multe studii, ca pacienții cu BA netratați s-ar deteriora semnificativ într-o perioadă similară de timp. Siguranță-tolerabilitate: 83% dintre pacienți au terminat studiul, iar 62% au tolerat doza maximă de întreținere de 12 mg/zi. Tratamentul cu rivastigmină nu a fost asociat cu nici un efect advers semnificativ sau cu anomalii ale probelor de laborator, ECG sau ale semnelor vitale cardiovasculare.

**Concluzii:** Acest studiu aduce dovezi ale eficienței și siguranței rivastigminei în tratamentul pacienților cu BA ușoară sau moderată.

## Introducere

Boala Alzheimer (BA) este una dintre cele mai invalidante maladii ale vârstnicului, afectând aproximativ 5% din indivizii de peste 65 de ani (Bachman și colab., 1992). Este cea mai comună formă de demență și afectează între 17 și 25 de milioane de oameni în întreaga lume (Brazne și colab., 1995). Incidența anuală a bolii Alzheimer crește cu vârsta, de la aprox. 1% la persoanele între 65 și 75 de ani, la mai mult de 8% la cele peste 85 de ani (Bachman și colab., 1993; Hebert și colab., 1995). Întrucât proporția persoanelor vârstnice este în creștere, se așteaptă și o creștere a prevalenței bolii, BA devenind astfel una dintre marile probleme de sănătate publică. Deși cauzele primare ale BA sunt încă necunoscute, modificările neuropatologice descoperite în creierul afectate de BA sunt bine studiate (Yankner, 1996). În afara prezenței plăcilor senile și a neurofibrilelor, BA este caracterizată prin degenerarea progresivă a anumitor grupări neuronale. Mai exact, are loc o pierdere masivă de neuroni colinergici (Morris și colab., 1993). Declinul funcției colinergice la nivel central în creierul pacienților cu BA a fost corelat cu deficite ale memoriei și ale altor funcții cognitive. (Stern și colab., 1993). Aceasta a dus la dezvoltarea unor strategii terapeutice ce au la bază activarea colinergică pe cale presinaptică (precursori), sinaptică (inhibitori de colinesterază), postsinaptică (agoniști colinergici) (Perry și colab., 1978; Perry și colab., 1986). Până în momentul actual, inhibitorii de colinesterază reprezintă singurele preparate cu eficacitate dovedită în tratamentul simptomelor BA (Enz și colab., 1993).

Rivastigmina este un inhibitor colinesterazic „dual” deoarece inhibă atât acetilcolinesteraza (AChE) cât și butirilcolinesteraza (BuChE). (Enz și colab., 1993; Cutler și colab., 1998; Kennedz și colab., 1999). Inhibarea BuChE de către rivastigmină este importantă, având în vedere creșterea BuChE în creierul pacienților cu BA (Perry EK și colab., 1978; Weinstock M. și colab., 1999). Există dovezi importante privind rolul BuChE în reglarea colinergică și în evoluția BA (Guillozet AL și colab., 1997; Giacobini E. și colab., 1999).

Rivastigmina este un inhibitor pseudoireversibil de tip carbamat, cu selectivitate pentru creier și mai ales anumite regiuni ale scoarței, în special hipocampusul și ariile corticale asociate cu disfuncția colinergică din BA (Anand și colab., 1996). Spre deosebire de alți inhibitori de ChE, metabolismul rivastigminei este aproape complet independent de sistemul citocromului hepatic P450 și are loc mai ales pe calea esterazelor (Nordberg și colab., 1998; Polinsky și colab., 1998), din acest motiv potențialul interacțiunilor medicamentoase fiind mai redus. O analiză recentă a unor studii clinice de tip dublu-orb asupra rivastigminei nu a evidențiat nici o interacțiune farmacodinamică nocivă între rivastigmina și diverse

medicamente din peste douăzeci de clase (Grossberg și colab., 2000). Durata inhibiției AChE prin rivastigmină este de aproximativ 10 ore (Schneider și colab., 1998).

Eficiența și siguranța rivastigminei în tratamentul BA ușoară sau moderată au fost demonstrate într-un amplu program clinic de faza III, ce a inclus 3000 de pacienți cu BA tratați cu rivastigmina și 1000 tratați cu placebo. S-a dovedit că rivastigmina ameliorează eficient trei clase de simptome-cheie ale BA: cogniția, activitățile cotidiene (AC) și tulburările de comportament. S-a dovedit, de asemenea, că rivastigmina este bine tolerată și sigură la pacienții în vârstă (Corey-Bloom și colab., 1998; Anand și colab., 1996; Rosler și colab., 1999; Sramek și colab., 1996; McKeith și colab., 2000).

Scopul principal al studiului multicentric internațional (din care aici este prezentată numai o parte) a fost monitorizarea administrării rivastigminei, între 3 și 12 mg pe zi, unui lot lărgit de pacienți din „lumea reală”, într-un cadru comunitar.

Studiul a avut două obiective. Primul obiectiv a fost evaluarea siguranței și tolerabilității rivastigminei la pacienții cu BA probabilă ușoară sau moderată, incluzând pacienți ce primeau și altă medicație sau prezentau concomitent și alte afecțiuni, cum ar fi cele psihiatrice (inclusiv depresia), diabet zaharat insulino-dependent echilibrat, boli cardiace compensate sau epilepsie controlată. Al doilea obiectiv a fost evaluarea eficienței rivastigminei la aceste loturi de pacienți.

## Materiale și metode

### Pacienții

Subiecții eligibili au fost persoane cu vârsta de cel puțin 50 de ani, care se aflau în afara perioadei fertile, satisfăceau criteriile DSM-IV pentru demență Alzheimer (Asociația Americană de Psihiatrie, 1994), și aveau BA probabilă conform criteriilor „National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke” și ale „Alzheimer's Disease and Related Disorders Association” (NINCDS-ADRDA) (McKhann și colab., 1984).

Criteriile de includere în acest studiu au fost mai permissive comparativ cu studiile controlate dublu-orb anterioare. Pacienții cu demență severă, cu scor *Mini-Mental State Examination* (MMSE) 6 (limitele scorului MMSE fiind între 6 și 26) au fost eligibili pentru studiu. În plus, pacienților cu afecțiuni medicale coexistente li s-a permis participarea la studiu dacă boala simultană nu era severă și decompensată (de ex. boală cardiacă severă și decompensată; epilepsie activă necontrolată, ulcer gastro-duodenal activ, astm bronșic acutizat sau sever). Pacienții au fost de asemenea excluși dacă aveau un scor ischemic de

5 sau mai mult la „*Modified Hachinski Ischemic Score*“ sau hipersensibilitate cunoscută la inhibitori de ChE. În ceea ce privește medicația concomitentă, nu au existat alte restricții în afară de precursorii de acetilcolină și de preparatele anticolinergice.

Pacienții aveau domiciliul stabil în comunitatea respectivă și, pentru scopul acestui studiu, „cadru comunitar” desemna faptul că pacienții erau supravegheați printr-o unitate sanitară de tip ambulator. Toți pacienții se aflau în îngrijirea unor persoane responsabile și atât ei cât și acestea au consimțit în scris, în cunoștință de cauză, pentru includerea în studiu. Pacienții cu semne CT sau RMN ce indicau altă formă de demență au fost excluși din studiu.

Toate metodele folosite în acest studiu au respectat standardele NOVARTIS conforme cu reglementările „*Good Clinical Practice*” (GCP). Aceste standarde respectă ghidurile GCP, reglementările Codului Federal al Statelor Unite referitoare la studiile clinice și Declarația de la Helsinki („*Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects*”, Helsinki 1964, amendată la Tokyo 1975, Veneția 1983, și Hong Kong 1989). Protocolul, amendamentele sale și acordul scris au fost analizate și aprobate de către Consiliul de Supraveghere al fiecărui spital participant și de către autoritățile sanitare locale.

## Design-ul studiului și tratamentele administrate

Acest studiu s-a desfășurat în ambulatorul a 9 spitale din Grecia. Toți examinarii implicați au fost neurologi sau psihiatri. Studiul a folosit o abordare prospectivă, multicentrică, deschisă. După triere și evaluarea inițială, pacienții au început un tratament cu rivastigmină cu o durată de 26 de săptămâni. Pe parcursul studiului pacienții au fost instruiți să ia două capsule pe zi în timpul unei mese principale, adică o capsulă la micul dejun și una la cină.

În toate cazurile, tratamentul a început cu o doză de 1,5 mg b.i.d. (3 mg/zi), cu un plan de creștere a dozelor cu 1,5 mg b.i.d. la interval de două săptămâni până la apariția semnelor de intoleranță sau până la atingerea dozei maxime de 6 mg b.i.d. (12 mg/zi). Design-ul studiului a stipulat o dozare flexibilă care a permis intervale mai mari între creșterea dozelor în cazul observării de semne de tolerabilitate scăzută. În această situație, supraveghetorii aveau și posibilitatea de a indica pacientului omiterea unor doze (nu mai mult de 3 doze consecutive într-o săptămână), de a prescrie un antiemetic sau de a reduce doza cu un pas.

## Evaluarea siguranței

Investigațiile pentru evaluarea siguranței s-au efectuat la sfârșitul săptămânilor 12, 18 și 26; acestea au inclus

aprecierea următoarelor variabile: examen clinic general/neurologic, semne vitale, probe de laborator (hemoleucogramă, biochimie și sumar de urină) și electrocardiogramă. Efectele adverse au fost estimate prin chestionarea pacienților și îngrijitorilor la fiecare vizită în legătură cu simptomele nou apărute. Medicația anterioară și concomitentă a fost de asemenea urmărită de-a lungul studiului.

## Evaluarea eficienței

Evaluarea eficienței s-a făcut la sfârșitul săptămânilor 12, 18 și 26. Parametrii pentru aprecierea eficienței au fost aleși astfel încât să satisfacă criteriile duale de eficiență FDA pentru studiile clinice referitoare la BA: ameliorarea rezultatelor la un test cognitiv bazat pe performanță și demonstrarea faptului că ameliorarea este semnificativă clinic (rapoartele F-D-C, 1992). În acest sens, au fost analizate următoarele variabile: modificare față de scorul inițial „*Mini-Mental Score Examination*” (MMSE), modificare față de scorul inițial „*Global Deterioration Scale*” (GDS), modificare la scorul ADAS-Cog modificat (subsetul „*Naming Objects and Fingers*”) și „*Digit Symbol Substitution Task*” (DSST).

Scalele „*Mini-Mental State Examination*” și „*Global Deterioration Scale*” au fost folosite ca parametri de stadializare în momentul inițial și la sfârșitul săptămânilor 12 și 26. MMSE este cel mai folosit test psihologic în studiile referitoare la tratamentul BA și evaluează memoria recentă, atenția, concentrarea, capacitatea de numire, repetiție, înțelegere și funcția spațio-vizuală (Folstein și colab., 1975). Mai multe studii au arătat că rata medie anuală de degradare a pacienților cu BA se situează între 3 și 4 puncte MMSE (Olichnez și colab., 1998; Thal și colab., 2000).

„*Global Deterioration Scale*” este o scală de evaluare în 7 puncte folosită pentru a identifica nivelul capacității cognitive și funcționale a pacienților, pentru care scorul 1 semnifică absența declinului iar 7 declin foarte sever. Starea de ansamblu a pacientului este evaluată pe baza informațiilor privitoare la memorie, capacitatea de autoîngrijire și la îndeplinirea activităților cotidiene, obținute atât de la pacient cât și de la cel care îl îngrijește (Reisberg și colab., 1982) (vezi Tabelul 1).

Testul ADAS-Cog modificat, „*Alzheimer Disease Assessment Scale*” (ADAS), scala de evaluare a bolii Alzheimer, este un test bazat pe performanță care estimează disfuncția cognitivă și comportamentală la pacienții cu boală Alzheimer (Rosen și colab., 1984). Subsetul „*Naming Objects and Fingers*” din ADAS-Cog a fost folosit în acest studiu în combinație cu un test pentru evaluarea atenției și concentrării, „*Digit Symbol Substitution Task*” (DSST) (Rosen și colab., 1984).

**Tabelul 1.** Stadiile GDS.

Stadiu GDS	Faza clinică	Caracteristici clinice
1	Normal	
2	Normal	Deficit de memorie subiectiv dar obiectiv normal
3	Deficit cognitiv usor	Dificultăți în activitățile lucrative, de exprimare sau de a efectua călătorii în zone necunoscute, detectabile de către familie; deficit de memorie discret la examinare
4	Demență ușoară	Scăderea capacității de a efectua călătorii, de a număra sau de a-și aminti evenimente recente
5	Demență moderată	Necesită ajutor pentru alegerea hainelor, dezorientare temporo-spațială, își amintește cu greutate numele nepoților
6	Demență moderat severă	Necesită supraveghere pentru alimentare și igienă personală, posibil incontinent, dezorientat în timp, spațiu și posibil față de celelalte persoane
7	Demență severă	Tulburare de vorbire severă, incontinență și epuizare fizica

\*Adaptat după Reisberg și colab., (1982).

Tabelul 2 prezintă scalele de eficacitate folosite, simptomele și domeniile evaluate, sursele de informații folosite pentru evaluare și interpretarea scorurilor.

## Metode statistice

Lotul de studiu a cuprins 109 pacienți care au îndeplinit toate criteriile de includere/ excludere la vizita 0 (screening). 104 pacienți au efectuat testele corespunzătoare vizitei 1 (momentul inițial). Din 93 de pacienți care au participat la vizita 2 (sfârșitul săptămânii 12), 90 au terminat evaluările, în timp ce din 90 care au participat la vizita 3 (sfârșitul săptămânii 26), 86 au finalizat evaluările. La fiecare examinare la care au avut loc evaluări, pentru fiecare parametru de eficacitate s-au raportat următoarele date statistice descriptive: mărimea lotului, media, mediana, deviația standard, minimul și maximumul.

End-point-urile primare de eficacitate au fost definite după cum urmează:

- modificare față de nivelul inițial al scorului MMSE total, evaluată prin teste-t pereche în săptămânile 12 și 26;
  - modificare față de nivelul inițial al scorului GDS evaluată prin testul gradat Wilcoxon în săptămânile 12 și 26.
- End-point-urile secundare au fost:

- modificare față de nivelul inițial al scorului *Digit Symbol Substitution Task* (DSST), evaluată prin teste-t

pereche în săptămânile 12 și 26;

- modificare față de nivelul inițial al scorului răspunsurilor total incorecte la testul „*Naming Objects and Fingers*” evaluată atât prin teste-t pereche cât și prin testul gradat Wilcoxon în săptămânile 12 și 26.

În afara analizei datelor culese, acestea au fost apoi stratificate după variabilitatea severității bolii Alzheimer. Aceasta a fost determinată pe baza scorului MMSE, (de ex. ușoară = scor total MMSE între 19 și 26, moderată = scor total MMSE între 10 și 18). Mai departe, datele au fost clasificate în funcție de administrarea sau nu a medicației psihotrope la pacienții aflați în studiu. În final, datele au fost clasificate după diferitele doze de rivastigmină primite.

## Rezultate

Lotul populațional studiat și fluxul acestuia pe durata studiului sunt prezentate în Figura 1. Un total de 109 pacienți au îndeplinit criteriile de includere/excludere, în timp ce 104 dintre aceștia au primit cel puțin o doză din medicația de studiu. Vârsta medie a populației studiate a fost 69,7 de ani (cu limite între 52 și 88 de ani), au fost mai mulți pacienți de sex feminin (56%) și toți pacienții au fost caucazieni. Durata medie a demenței a fost de 33,1 luni (cu limite între 6 și 216 luni).

**Tabelul 2.** Parametri de eficacitate.

Test	Simptome sau domenii evaluate	Sursa de informații	Scala de valori și interpretarea acestora
MMSE	Starea mentală globală	Pacientul	0-30 puncte <24 = declin cognitiv 0-10 = inabilitate severă
GDS	Stadializarea severității bolii Activitățile cotidiene	Medicul, pe baza informațiilor de la pacient și îngrijitor	1-7 puncte 1 = fără declin cognitiv 7 = declin cognitiv sever
DSST	Îndeplinirea unei sarcini complexe: Cogniție Corelare	Pacientul	0-75 puncte 0 = performanța cea mai slabă 75 = cea mai bună
Naming Objects and Fingers	Cogniție Memorie Limbaj	Pacientul	0-5 puncte 0 = fără declin 5 = declin sever

## Dozarea

Din cei 104 pacienți care au primit cel puțin o doză din medicația studiată, 86 au efectuat tot tratamentul, adică 83% din lotul de studiu. Marea majoritate a acelor pacienți (53 din 86, 62%) au tolerat doza maximă de 6 mg de rivastigmină b.i.d. (12 mg/zi). Alți 19 pacienți (22%) au primit 4,5 mg b.i.d. (9 mg/zi), în timp ce pentru 12 pacienți (14%) creșterea dozelor s-a oprit la 3 mg b.i.d. (6 mg/zi). Doar 2 pacienți nu au tolerat o doză mai mare de 1,5 mg b.i.d. (3 mg/zi).

## Afecțiuni coexistente și medicații administrate concomitent

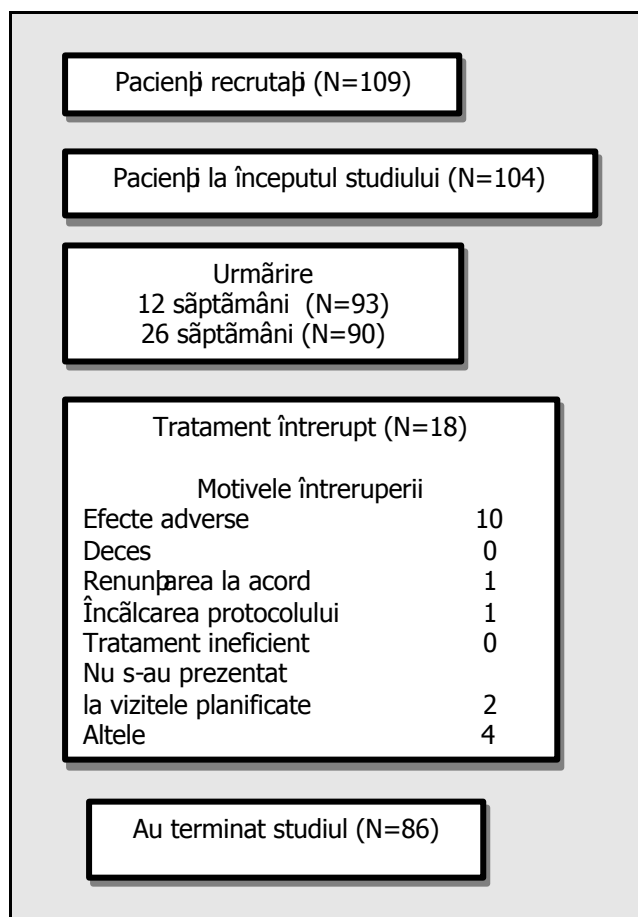
50% dintre pacienți au raportat afecțiuni medicale anterioare sau prezente, sau ambele. Acestea au fost cel mai frecvent cardiovasculare (25%), în timp ce alți 12% din subiecți prezentau afecțiuni metabolice și de nutriție. 60% dintre pacienți urmau un tratament medicamentos în momentul începerii studiului. Cel mai frecvent folosite medicamente au fost cele pentru afecțiuni ale: sistemului nervos central (35%), aparatului cardiovascular (34%), tractului digestiv și de metabolism (17%). 13% dintre pacienții din studiu au primit inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și 11% acid salicilic sau derivate ale acestuia.

## Mini-Mental State Examination

Dintr-un total de 104 pacienți care au început studiul, în săptămâna 12 au fost disponibile scorurile MMSE pentru 90 de pacienți iar în săptămâna 26 pentru 86 de pacienți. În consecință, din motive statistice, pentru comparație au fost folosite datele prelevate de la pacienții care au fost evaluați prin MMSE atât la vizita inițială cât și la o vizită ulterioară.

O creștere semnificativă a scorului MMSE față de momentul inițial a fost observată în săptămâna 12, în timp ce la sfârșitul celor 26 de săptămâni (vizita 3), scorul MMSE s-a stabilit aproape de valoarea inițială (vezi Tabelul 3). Mai exact, pentru întreaga populație, în săptămâna 12 s-a observat o creștere de 0,7 (5,3%) a scorului MMSE față de valoarea inițială,  $p = 0,014$  (vezi Figura 2). Ameliorarea este mai importantă la pacienții din grupul cu BA moderată ( $N = 56$ ), care în săptămâna 12 au obținut o îmbunătățire de 1 unitate față de valoarea inițială la scorul MMSE, ceea ce corespunde unei ameliorări de 7,8%,  $p = 0,018$  (vezi Figura 2, Tabelul 4).

Un alt aspect reieșit din analiza acestui mod de evaluare a fost acela că pacienții care nu primeau medicație psihotropă au avut un răspuns mai bun la tratamentul cu rivastigmină. Concret, la acest grup de pacienți s-a observat o creștere de 0,8 (5,7%) a scorului MMSE în săptămâna 12 față de momentul inițial,  $p = 0,020$  (vezi Figura 3).



**Figura 1.** Distribuția pacienților și motivele retragerii.

**Tabelul 3.** Analiza statistică a modificărilor scorului MMSE în totalul lotului studiat.

Scorul MMSE, modificări față de momentul inițial

	săptămâna 12	săptămâna 26
N	90	86
Media	0,7	-0,3
Dev. std.	2,7	3,1
Min.	-8	-9
Max.	7	8

### Global Deterioration Scale

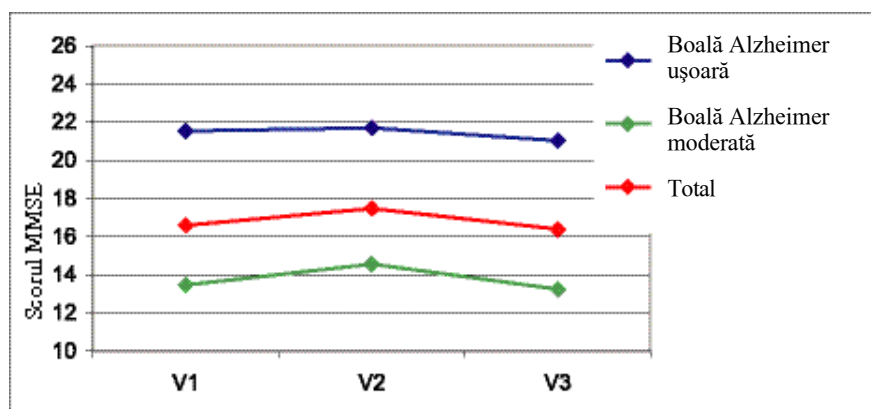
În momentul inițial, scorul mediu al celor 104 de pacienți care au fost evaluați prin GDS a fost 4 (min. 2, max. 5).

În săptămâna 12, erau disponibile date obținute în urma evaluării prin intermediul scorului GDS pentru 90 de pacienți. Scorul mediu pentru aceștia a fost de 3,9, ceea ce corespunde unei ameliorări a severității boli semnificativă statistic față de momentul inițial (diferență de 0,1 a scorului,  $p = 0,018$ ). Concret, 13 dintre cei 90 de pacienți și-au îmbunătățit scorul GDS, în timp ce numai 4 din 90 au înregistrat o scădere de performanță.

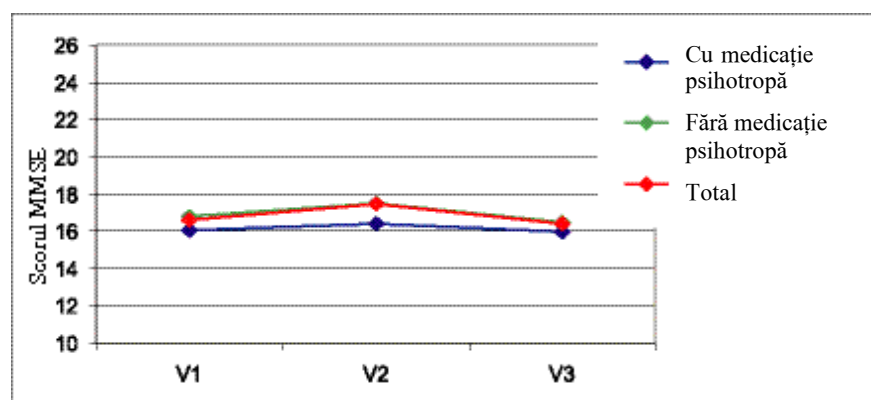
**Tabelul 4.** Analiza statistică a diferenței medii a scorului MMSE în săptămâna 12 (V2) și săptămâna 26 (V3) față de momentul inițial (V1).

	Diferența medie la scorul MMSE între V2-V1	Diferența medie la scorul MMSE între V3-V1
Tot lotul	0,7	-0,3
Pacienți cu boală Alzheimer ușoară	0,2	-0,4
Pacienți cu boală Alzheimer moderată	1	-0,2
Pacienți care primeau medicație psihotropă	0,6	-0,1
Pacienți nu care primeau medicație psihotropă	0,8	-0,3

\*V1 (vizita 1=începutul studiului), V2 (vizita 2 = săptămâna 12), V3 (vizita 3 = săptămâna 26).



**Figura 2.** Reprezentarea grafică a diferenței procentuale medii a punctajului MMSE la cele 3 vizite.



**Figura 3.** Reprezentarea grafică a punctajului MMSE la cele 3 vizite în funcție de existența medicației psihotrope.

În săptămâna 26, 86 de pacienți au finalizat evaluarea GDS. Scorul mediu pentru aceștia a rămas 3,9 reprezentând o ameliorare față de momentul inițial și stabilizare față de săptămâna 12 (vezi Tabelul 5).

### **Digit Symbol Substitution Task**

Această sarcină a părut a fi cu adevărat dificil de îndeplinit pentru participanții la studiu.

Doar 59 din 104 pacienți au reușit să treacă testul în momentul inițial, în timp ce în săptămânile 12 și 26 numărul de pacienți care au finalizat testul a fost de 58 și respectiv 55. Complanța redusă la modalitatea de testare explică rezultatele mai puțin semnificative comparativ cu celelalte probe. S-a concluzionat că nu a existat o diferență semnificativă statistic între momentul inițial și vizitele ulterioare.

**Tabelul 5.** Analiza statistică a modificărilor scorului GDS pentru totalul lotului studiat.

	Modificarea scorului GDS în săptămâna 12	Modificarea scorului GDS în săptămâna 26
N	90	86
Media	-0,1	-0,1
Dev. Std.	0,5	0,8
Min.	-2	-2
Max.	1	3

## ADAS-Cog, subscala Naming Objects and Fingers

În grupul cu boală Alzheimer ușoară (N = 34) s-a înregistrat o scădere a scorului răspunsurilor total greșite la testul numirii obiectelor și degetelor cu 29%,  $p = 0,009$ , indicând o ameliorare a funcției cognitive. Mai exact, la 9 din cei 34 de pacienți s-a remarcat o scădere a scorului răspunsurilor total incorecte, doar la un singur pacient din același grup înregistrându-se o creștere a acestui scor. Datele statistice relevante sunt prezentate în tabelul 6.

La toate celelalte grupuri de pacienți nu a fost observată o diferență semnificativă statistic și, ca urmare, se poate considera că tratamentul cu rivastigmină are un efect stabilizator prin prisma acestui test (vezi Figura 4).

### Profilul de siguranță

Tratamentul cu rivastigmină nu a fost asociat cu decese, efecte adverse severe, modificări ale probelor de laborator, ECG sau ale semnelor vitale cardiovasculare. Deși efecte adverse au fost raportate la 58 din cei 104 pacienți care au participat la studiu (57%), majoritatea au fost ușoare sau moderate și s-au remis fără nici un tratament. Cele mai comune efecte adverse au fost tulburările gastrointestinale (39%), în principal greață (25%), vărsături (14%) și diaree (7%). Alte efecte adverse raportate: vertij (8%), oboseală (4%), cefalee (3%), somnolență (3%), agitație (3%), tremor (2%), agresivitate (2%), depresie (2%), nervozitate (2%), rash (2%) și hipertensiune arterială (4%).

Au existat doar 10 cazuri în care evenimentele adverse au dus la retragerea din studiu, din care 5 au fost raportate ca semnificative (pneumonie/carcinom pulmonar, traumatism, greață, confuzie și tulburări cerebrovasculare). Din aceste 10 evenimente adverse numai 2 au fost caracterizate ca fiind asociate cu tratamentul studiat (vărsăturile/diareea, vertijul); 3 au fost considerate ca

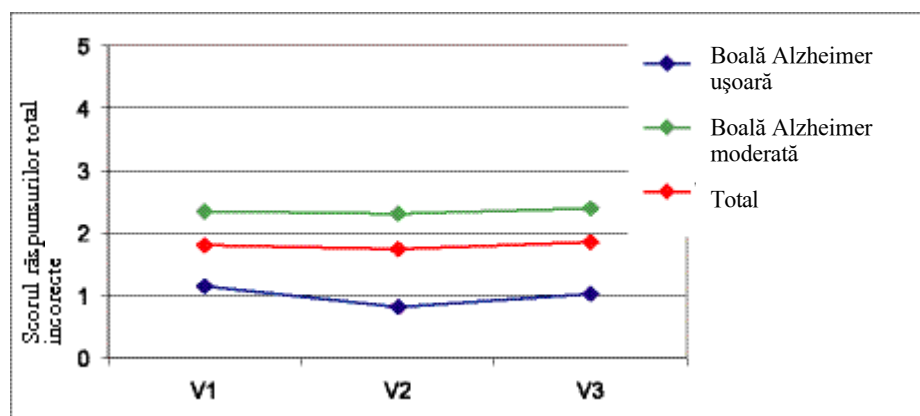
**Tabelul 6.** Analiza statistică a modificărilor scorului răspunsurilor total incorecte la testul *Naming Objects and Fingers*, la pacienții cu BA ușoară.

	Modificarea scorului răspunsurilor total incorecte în săptămâna 12	Modificarea scorului răspunsurilor total incorecte în săptămâna 26
N	34	34
Media	-0,3	-0,1
Dev. std.	0,7	0,9
Min.	-2	-2
Max.	1	2

probabil asociate (vărsăturile, confuzia, diareea) și 2 ca fără legătură cu tratamentul (tulburările cerebrovasculare, pneumonia/carcinomul pulmonar).

### Discuții

Într-un efort de a evalua în continuare siguranța și eficiența rivastigminei pe un lot populațional mai variat și mai apropiat de „lumea reală”, acest studiu deschis s-a concentrat pe pacienții din cadrul comunitar, inclusiv cei cu demență severă sau care sufereau și de alte afecțiuni, atât timp cât acestea nu erau considerate simultan severe și decompensate.



**Figura 4.** Reprezentarea grafică a modificărilor scorului răspunsurilor total incorecte la cele trei vizite.

## Eficiența

La pacienții care au urmat tratamentul cu rivastigmină s-a observat o ameliorare semnificativă a scorului MMSE în săptămâna 12, în timp ce acest scor s-a stabilizat până la sfârșitul perioadei de 26 săptămâni de tratament. Ameliorarea scorului MMSE corespunde îmbunătățirii unui număr de funcții cognitive. Degradarea medie așteptată a funcției cognitive a pacienților cu boală Alzheimer netratată este de 3,5 puncte MMSE pe an (Olichney și colab., 1998; Thal și colab., 2000; Rosler și colab., 1999). Ameliorarea cognitivă sau stabilizarea observate în acest studiu la pacienți care au primit rivastigmină timp de 6 luni pot fi, deci, caracterizate ca fiind înalt semnificative și relevante pentru practica clinică. Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele ale studiilor controlate de fază III cu rivastigmină.

Pacienții tratați cu rivastigmină timp de 12 săptămâni au prezentat o ameliorare semnificativă statistic a bolii prin prisma evaluării cu *Global Deterioration Scale*. Ameliorarea a fost observată la 15% dintre pacienți, în timp ce la 82% boala s-a stabilizat. Această modificare are de asemenea o mare relevanță clinică, de vreme ce se anticipează ca pacienții din această grupă de vârstă și cu acest stadiu de demență să se deterioreze considerabil din cauza naturii progresive a bolii (Reisberg și colab., 1997).

Conform testului ADAS-Cog, subscala „*Naming Objects and Fingers*”, pacienții tratați cu rivastigmină au fost capabili să-și păstreze nivelul de performanță de-a lungul celor 26 săptămâni de tratament. Mai exact, în săptămâna 12, la 97% dintre pacienții cu BA ușoară s-a remarcat fie ameliorare, fie nici o modificare față de momentul inițial. Aceste rezultate evidențiază clar efectul benefic al rivastigminei, luând în considerare faptul că pacienții cu BA se degradează semnificativ după subscala ADAS-Cog în aceeași perioadă de timp, evoluție dovedită de mai multe studii clinice (Solomon și colab., 1996).

Deși *Digit Symbol Substitution Task* nu a furnizat rezultate semnificative statistic, posibil datorită complexității și dificultății de execuție, a adus totuși dovezi privind eficacitatea rivastigminei: pacienții care au reușit să termine testul la începutul studiului au fost capabili de această performanță și în săptămânile 12 și 26. Aceasta are relevanță clinică deoarece, după 6 luni de progresie a bolii, e de așteptat ca un număr mai mic de pacienți cu BA să poată efectua testul.

## Siguranța și tolerabilitatea

Tratamentul cu rivastigmină nu a fost asociat cu modificări ale examenului obiectiv, ale semnelor vitale, analizelor de laborator sau ECG. În particular, nu s-au înregistrat modificări ale nivelului transaminazelor sau dovezi cum că tratamentul ar fi compromis funcția cardiovasculară. Acesta

este un mare avantaj al rivastigminei, de vreme ce bolile cardiovasculare au fost cele mai comune afecțiuni concomitente în rândul populației studiate.

Faptul că marea majoritate a pacienților care a îndeplinit protocolul de tratament a primit doza maximă permisă de rivastigmină (12 mg/zi) sugerează că medicamentul este foarte bine tolerat iar efectele sale adverse sunt ușor de controlat.

Efectele adverse au fost în general ușoare sau moderate și în majoritatea cazurilor s-au remis fără tratament.

## Concluzii

Acest studiu a evaluat profilul de siguranță și eficacitatea rivastigminei într-o populație reală, deschisă, într-un cadru comunitar.

Rezultatul pozitiv al acestui studiu este în concordanță cu concluziile altor studii clinice asupra rivastigminei, inclusiv programul ADENA cel mai mare studiu clinic multicentric, internațional organizat până în prezent pentru medicamente ce tratează demența (3000 de pacienți) (Schneider și colab., 1998).

În concluzie, rivastigmina reprezintă un tratament eficient, bine tolerat și sigur în administrare, ce aduce beneficii cognitive semnificative clinic și ameliorează activitatea globală a pacienților cu boală Alzheimer ușoară sau moderată.

## Abrevieri

- ACHe - Acetilcolinesteraza
- ADENA - *Alzheimer's Disease Treatment with ENA-713* (Tratamentul Bolii Alzheimer cu ENA-713)
- AC - Activități cotidiene
- ADAS - *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (Scala de Evaluare a Bolii Alzheimer)
- ADAS-Cog - ADAS subscala pentru cogniție
- ADRDA - *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (Asociația pentru studiul Bolii Alzheimer și Tulburărilor Înrudite)
- BA - Boala Alzheimer
- BuChE - Butirilcolinesteraza
- CT - Tomografie computerizată
- DSST - *Digit Symbol Substitution Task*
- ECG - Electrocardiograma
- GCP - *Good Clinical Practice*
- MRI - Imagerie prin Rezonanță Magnetică
- NINCDS - *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (Institutul Național de Boli Neurologice, Tulburări de Comunicație și Stroke)
- MMSE - *Mini-Mental State Examination*.

## Bibliografie

1. Anand R, Gharabawi G, Enz A (1996). Efficacy and safety results of the early phase studies with EXELON® (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. *Journal of Drug Development in Clinical Practice*. 8; 109-116
2. American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders 4<sup>th</sup> Edition (DSM-IV), *American Psychiatric Press*: Washington DC 1994.
3. Bachman DL, Wolf PA, Linn R et al. (1992). Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham study. *Neurology*. 42; 115-119
4. Brayne C, Gill C, Huppert FA (1995). Incidence of clinically diagnosed subtypes of dementia in an elderly population. Cambridge Project for later life. *British Journal of Psychiatry*. 167; 255-262
5. Corey-Bloom J, Anand R, Veach MS (1998). A randomised trial evaluating the efficacy and safety of ENA-713, a new acetylcholinesterase inhibitor in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology*. 1;55-65
6. Cutler NR, Polinsky RJ, Sramek JJ, Enz A, Jhee SS, Mancion L, Hourani J, Zolnoui P (1998). Dose-dependent CSF acetylcholinesterase inhibition by SDZ ENA 713 in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 97: 244-50.
7. Enz A, Amstutz R, Boddeke H, Gmelin G, Malanowski J (1993). Brain selective inhibition of acetylcholinesterase: a novel approach to therapy for Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*. 98: 431-8
8. Enz A, Floersheim P (1996). Cholinesterase inhibitors: an overview of their mechanisms of action in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Disease: from molecular biology to therapy*. Boston: Birkh publisher, 211-5
9. Enz A, Amstutz R, Boddeke H et al. (1993). Brain selective inhibition of acetylcholinesterase: a novel approach to therapy for AD. *Progresses in Brain Research* 98; 431-438
10. F-D-C reports (1992) Inc. FDA guidance o Alzheimer's drug clinical utility assessments. FDC reports ("The Pink Sheet") 54: 13-15
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "Mini-Mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 12: 189-198
12. Grossberg G, Stahelin HB, Messina JC, Anand R, Veach J (2000). Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *Int J Geriatr Psychiatry* 15: 242-7.
13. Giacobini E, Griffini PL, Maggi T, Mascellani G, and Mandelli R (1999). Butyrylcholinesterase: Is it important for cortical acetylcholine regulation? *Soc. Neurosci. Abstr*. 84.18.
14. Guillozet AL, Smiley JF, Mash DC, Mesulam M (1997). Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques. *Ann Neurol*; 42:909-918.
15. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Albert MS, Pilgrim DM, Chown MJ, Funkenstein HH, Evans DA (1995). Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA*; 273: 1354-9
16. Kennedy JS, Polinsky RJ, Johnson B, Loosen P, Enz A, Laplanche R, Schmidt D, Mancione LC, Parris WC, Ebert MH (1999). Preferential cerebrospinal fluid acetylcholinesterase inhibition by rivastigmine in humans. *J Clin Psychopharmacol*; 19: 513-21
17. Knapp KJ, Knopman DS, Solomon PR (1994). A 30 week randomised controlled trial of high-dose tacrine in AD patients *JAMA* 271: 985-991
18. McKeith I, del Ser T, Spano PF et al. (2000). Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy Bodies: results of a randomised placebo controlled international study. *Lancet*; 356: 2031-2036
19. MacKhann G, Drachman D, Folstein M et al. (1984). Clinical diagnosis of AD: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of health and Human Services Task Force on AD. *Neurology*. 34: 939-944
20. Morris JC, Edland S, Clark C et al. (1993). Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part IV. Rates of Cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology*. 43: 2457-2465
21. Nordberg A, Svensson AL (1998). Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology. *Drug-Saf*; 19(6): 465-80.
22. Olichney JM, Galasko D, Salmon DP et al. (1998). Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. *Neurology*;51:351-357.
23. Perry EK (1996). The cholinergic hypothesis. *Br Med Bull*; 42: 63-9
24. Perry EK, Perry RH, Blessed G and Tomlinson BE (1978). Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropathol and Applied Neurobiol*; 4:273-277.
25. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G et al. (1978). Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *British Medical Journal* 2; 1457-1459
26. Polinsky RJ (1998). Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther*; 20: 634-47
27. Reisberg B, Ferris SH, DeLeon MJ, Crook T (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*; 139: 1136-1139.
28. Reisberg B, Schneider L, Doody R, Anand R, (1997). Clinical global measure of dementia. Position paper from the international Working group on Harmonisation of Dementia Drug Guideline. *Alzheimer's Disease Associated Disorders* 11s3; 8-18
29. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL, (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 141: 1356-1364
30. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, Stahelin HB, Hartman R, Gharabawi M (1999). Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *British Medical Journal* 318; 633-638
31. Schneider LS, Anand R and Farlow MR (1998). Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with AD. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology* 1 S1; 26-34
32. Solomon PR, Knapp MJ, Gracon SI (1996). Long-term tacrine treatment in patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 348; 275-276
33. Sramek JJ, Anand R, wardle TS (1996). Safety/ tolerability trial of SDZ ENA 713 in patients with probable AD. *Life Sciences* 58; 1201-1207
34. Stern RG, Mohs RC, Davidson M et al., (1994). A longitudinal study in Alzheimer's Disease: measurement, rate and predictors of cognitive deterioration. *American Journal of Psychiatry* 151;390-396
35. Thal LJ, Calvani M, Amato A, et al (2000). A 1-year controlled trial of acetyl-L-carnitine in early-onset AD. *Neurology*;55(6):805-810
36. Weinstock M. Selectivity of cholinesterase (1999). Clinical implications for the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs*; 12:307-323.
37. Yankner BA (1996). Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Neuron*; 16: 921-32



# Markeri biochimici ai bolii Alzheimer în lichidul cefalorahidian: proteinele tau, tau hiperfosforilat și amiloidul beta

Niels Andreasen#

Karolinska Institutet, Neurotec, Huddinge University Hospital, Sweden

## Rezumat

Atât preparatele farmacologice utilizate deja în tratamentul bolii Alzheimer (BA), cum ar fi inhibitorii acetilcolinesterazei, cât și cele de perspectivă, precum inhibitorii de  $\beta$ -secretază, necesită creșterea acurateții diagnosticului BA. Una dintre metodele diagnostice utile în acest sens este reprezentată de markerii biologici din lichidul cefalorahidian (LCR). Aceștia ar fi utili mai ales în stadiile precoce ale bolii, când diagnosticul corect este dificil, dar intervențiile terapeutice ar putea avea eficiența maximă. Această lucrare este de fapt o trecere în revistă a markerilor biochimici pentru BA din LCR, cu accent pe rolul lor diagnostic. În BA, niveluri crescute în LCR ale proteinei tau totale (Tau-T) și scăzute ale amiloidului  $\beta$  cu 42 de aminoacizi (A $\beta$ 42) au fost observate în numeroase studii, cu o sensibilitate de peste 85% dar cu o specificitate redusă față de alte forme de demență. Adăugând tau-fosforilat (Tau-P), specificitatea crește, întrucât în demența frontotemporală, boala corpilor Lewy și bolile cerebrovasculare găsim niveluri normale. Studii recente sugerează faptul că acești markeri biochimici sunt suficient de relevanți pentru a fi adăugați la bateria de investigații adresată pacienților cu demență dacă sunt interpretați alături de alte date clinice și de imagistică cerebrală.

**Cuvinte cheie:** boala Alzheimer, MCI, Tau, Tau-P,  $\beta$ -amiloid, markeri biochimici, LCR, diagnostic

## Introducere

Boala Alzheimer (BA) este cea mai comună formă de demență. Marea majoritate a cazurilor nu au antecedente heredo-laterale clare și sunt clasificate ca BA sporadică<sup>1</sup>. Costurile sociale sunt substanțiale, pentru Suedia costurile directe fiind estimate la aproximativ 0,4 miliarde de Euro la 1 milion de locuitori<sup>2</sup>. Fără o intervenție în acest sens, costurile vor continua să crească, datorită creșterii numărului persoanelor în vârstă. În același timp, progresia bolii va avea un impact considerabil asupra familiilor și asupra întregului sistem sanitar, BA devenind astfel una dintre cele mai costisitoare afecțiuni ale societății moderne.

Diagnosticul ante-mortem se bazează pe examenul clinic și neuropsihologic și pe absența altor cauze cunoscute

de demență, conform reglementărilor NINDS-ADRDA<sup>3</sup>, diagnosticul de certitudine fiind cel anatomopatologic. Acuratețea diagnosticului este cuprinsă între 65% și maxim 90%, calculată din datele centrelor academice destinate studiului BA și se referă la pacienți în stadii avansate de boală care au fost urmăriți timp de câțiva ani până la confirmarea anatomopatologică<sup>4-6</sup>.

La nivelul rețelei de îngrijire primară și în spitalele cu profil general, acuratețea este probabil mai scăzută<sup>7</sup>, mai ales în stadiile precoce ale bolii când simptomele sunt vagi și necaracteristice.

În trecut, când nu era disponibil un tratament medical pentru demență, necesitatea unui diagnostic exact era mai puțin importantă. Mulți pacienți au fost transferați în diferite unități de îngrijire fără o destinație exactă sau chiar

---

#Adresă pentru corespondență: Niels Andreasen, MD, PhD, Karolinska Institute, NEUROTEC, Department of Geriatric Medicine, B84, Huddinge University Hospital, SE-141 86 Stockholm, Sweden, Tel: +46 8 58585469, Fax: +46 8 58586465, [E-mail: niels.andreasen@neurotec.ki.se](mailto:niels.andreasen@neurotec.ki.se)

în unități neadecvate. Astăzi, în condițiile existenței și apariției de preparate terapeutice (vaccinuri, inhibitori de  $\beta$  sau  $\gamma$ -secretază, statine și altele), situația este complet diferită iar un diagnostic de certitudine este foarte necesar. Această cerință este la fel de importantă și în stadiile precoce, înainte ca neurodegenerarea să fie suficient de severă și de extinsă. În aceste stadii ale bolii, diagnosticul este însă cel mai dificil.

Mai mult decât atât, un diagnostic precoce ar oferi familiilor mai mult timp pentru planificarea unei îngrijiri corespunzătoare pentru pacientul cu BA. Se presupune că faza clinică este precedată de o perioadă preclinică de 15-30 de ani. Până acum nu a fost descoperit nici un marker biochimic periferic specific pentru BA<sup>9-11</sup>. În consecință, găsirea unor markeri biochimici cu valoare diagnostică pentru boala Alzheimer este imperios necesară pentru a face posibil un diagnostic precoce.

Modificările anatomopatologice din BA sunt localizate strict cerebral și, întrucât lichidul cefalorahidian (LCR) vine în contact direct cu spațiul extracelular al creierului, modificările biochimice din creier ar putea fi reflectate în LCR. Din acest motiv, LCR ar putea fi o sursă evidentă de markeri biochimici pentru BA. Un marker cu valoare diagnostică ar trebui să reflecte procesul patogenic central al bolii, adică degenerarea neuronilor și sinapselor, precum și leziunile caracteristice, plăcile senile (PS) și neurofibrilele (NF)<sup>12</sup>.

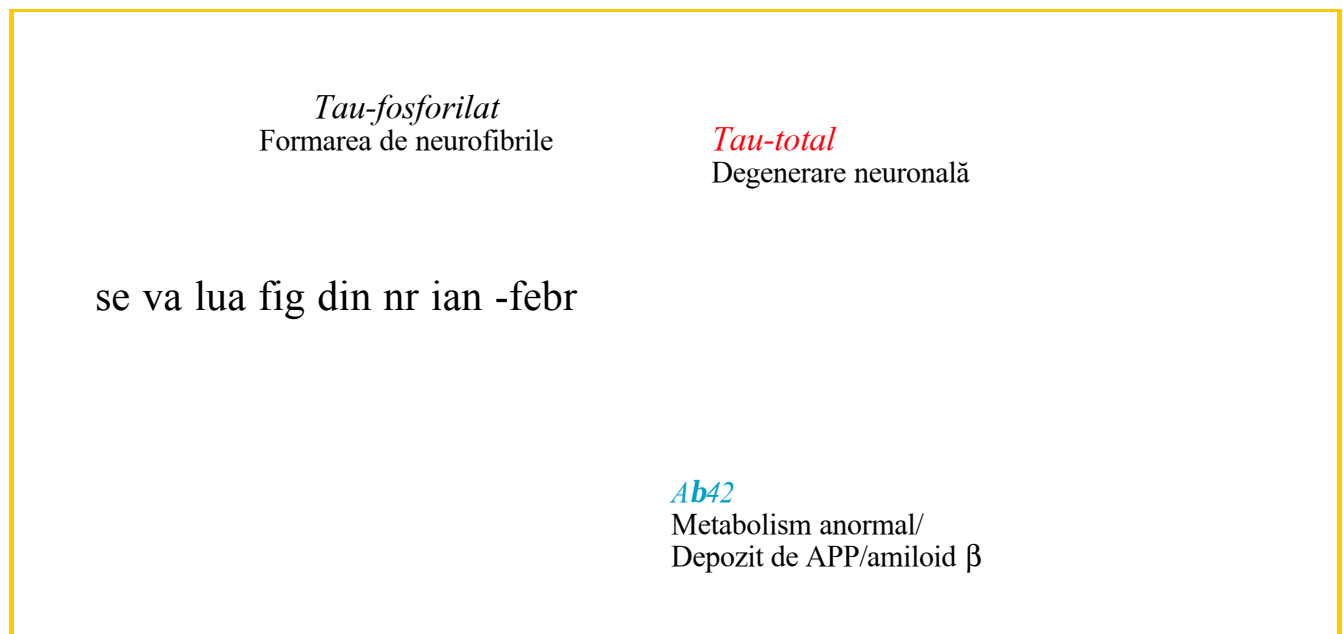
Markerii posibili pentru aceste procese patogenice sunt proteina tau normală (totală, Tau-T), amiloidul  $\beta$ 42 și, respectiv, proteina tau fosforilată (Tau-P), (vezi Fig.1).

## Tau total (Tau-T)

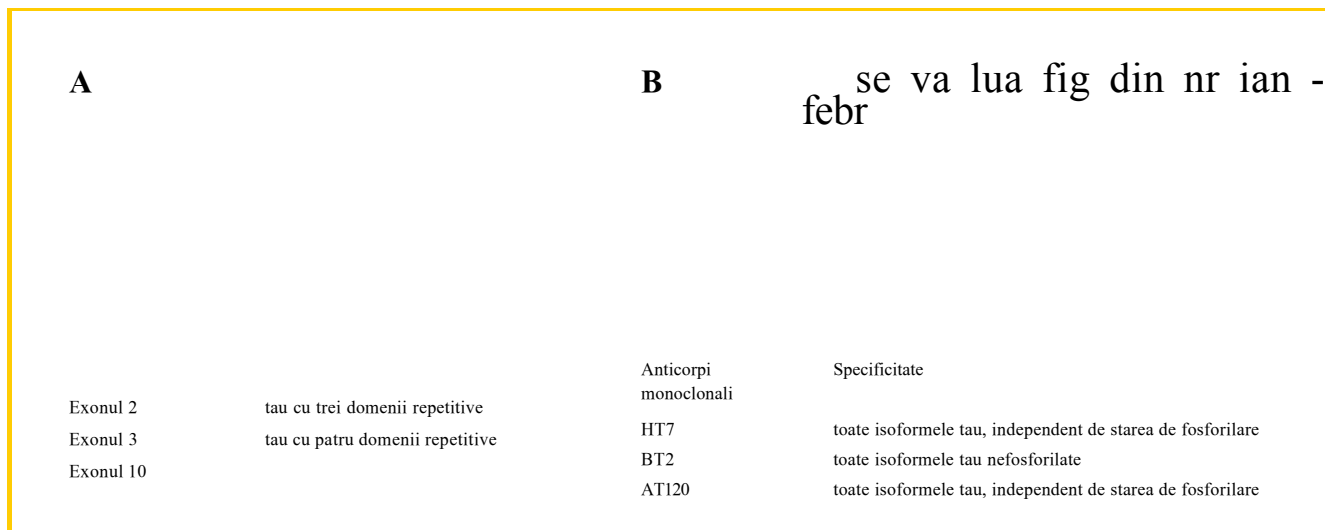
Proteina tau anormală fosforilată este o componentă importantă a filamentelor helicoidale pereche acumulate în neurofibrilele (NF) din BA. S-a descoperit o corelație între severitatea bolii și numărul NF în creierul afectat de BA<sup>13</sup>. Proteina tau este localizată în axoni și prezintă șase isoforme diferite (Figura 1) în creierul uman<sup>14</sup>. Folosind anticorpi monoclonali care reacționează cu toate isoformele tau (indiferent de fosforilare), au fost puse la punct tehnici ELISA pentru determinarea tau total (Tau-T) în LCR<sup>15-17</sup>. (vezi Figura 2).

Creșterea tau în LCR-ul pacienților cu BA a fost observată constant în numeroase studii<sup>15-45</sup>, cu o sensibilitate capabilă de a diferenția BA de senescența normală de aproximativ 85% și o creștere medie în BA față de martor de peste 300%.

Formarea extinsă de neurofibrile constând din forma fosforilată a proteinei asociate microtubulilor este prezentă în numeroase boli degenerative cunoscute ca tauopatii. Niveluri crescute de tau-T pot fi deci observate și în alte forme de demență, cum ar fi cea vasculară<sup>16,25</sup> și demența frontotemporală<sup>34-37</sup>. Spre deosebire de acestea, la pacienții cu alte afecțiuni însoțite de demență (de ex. demența alcoolică), afecțiuni neurologice cronice (de ex. boala Parkinson), degenerescența corticobazală (DCB)<sup>46</sup> sau afecțiuni psihiatrice (de ex. depresie) niveluri crescute ale proteinei tau în LCR sunt descoperite doar izolat<sup>16,37,38,47</sup> (vezi Tabelul 1).



**Figura 1.** Reprezentare schematică a unui neuron cu neurofibrile în citoplasmă și trei plăci senile (neuritice) în apropierea sinapselor. Cei trei markeri LCR pentru BA și procesele patogenice pe care le-ar putea reflecta sunt de asemenea figurați.



**Figura 2.** Reprezentare schematică a proteinei tau umane, cu 6 din isoformele sale. Sunt vizibili exonii alăturați alternativ (exonii 2, 3 și 10). Sus este figurată isoforma tau cea mai mică, cu doar trei domenii repetitive. Jos este reprezentată isoforma cea mai mare, formată din patru domenii repetitive (exonul 10 intercalat) și două fragmente adiționale, exonii 2 și 3. Principiul unei reacții de tip ELISA specifică pentru tau-total (Blennow și colab., 1995), în care sunt folosiți trei anticorpi monoclonali (AT120, HT7 și BT2). Toți anticorpii recunosc proteina tau, indiferent de starea de fosforilare și sunt specifici unor epitopi situați în afara exonilor alăturați alternativ; rezultă că ELISA recunoaște deci toate formele proteinei tau.

**Tabelul 1.** Boala Alzheimer, valoarea clinică a markerilor biochimici din LCR.

Afecțiunea	Tau-T	Tau-P	Ab42
<b>Senescență normală</b>	Nivel normal	Nivel normal	Nivel normal
<b>Boala Alzheimer</b>	Moderat sau marcat crescut	Moderat sau marcat crescut	Moderat sau marcat scăzut
<b>Demență frontotemporală</b>	Normal sau ușor crescut	Normal sau ușor scăzut	Normal sau ușor scăzut
<b>Boala corpilor Lewy</b>	Normal sau ușor crescut	Nivel normal	Ușor sau moderat scăzut
<b>Boala Parkinson</b>	Nivel normal	Nivel normal	Nivel normal
<b>Depresie</b>	Nivel normal	Nivel normal	Nivel normal
<b>Demență alcoolică</b>	Nivel normal	Nivel normal	Nivel normal
<b>Boala Creutzfeldt-Jakob</b>	Foarte crescut	Nivel normal, dar unele cazuri prezintă creștere ușoară sau moderată	Moderat sau marcat scăzut
<b>AVC acut</b>	Nivel crescut proporțional cu mărimea infarctului	Nivel normal	Nivel normal
<b>Demență vasculară</b>	Date contradictorii (unele studii - nivel normal, altele - nivel crescut)	Nivel normal	Normal sau ușor scăzut

Tabelul prezintă un rezumat al utilității diagnostice a markerilor LCR pentru BA, urmărind datele existente până în februarie 2002.

Pentru a avea valoare diagnostică pentru BA, în special în stadiile precoce ale bolii, este crucial ca nivelul proteinei Tau-T să fie stabil de-a lungul evoluției bolii. Unele lucrări au raportat creșterea Tau-T în paralel cu evoluția bolii<sup>19,48-53</sup>, dar există și autori care au raportat stabilitate<sup>25,26,30,39</sup>.

Nivelul Tau-T în LCR reflectă probabil gradul degenerării și distrucției neuronale<sup>16</sup>. În consecință, o creștere tranzitorie a Tau-T apare după un accident vascular cerebral, cu o corelare pozitivă între Tau-T și dimensiunea infarctului măsurată prin CT<sup>54</sup>. O creștere marcată se întâlnește de asemenea în boala Creutzfeldt-Jakob, cu degenerare foarte rapidă<sup>55</sup>.

## Ab42

Plăcile senile sunt formate dintr-un nucleu proteic amorf înconjurat de variate prelungiri neuronale și gliale<sup>56</sup>. Principala proteină din structura centrală are o masă moleculară de 4 kDa și este numită  $\beta$ -amiloid (proteina A $\beta$  sau  $\beta$ /A4)<sup>57-59</sup>. A $\beta$  rezultă prin scindarea unei proteine precursoră (APP, vezi Figura 3). În formarea A $\beta$ , APP este clivată inițial în dreptul poziției 671 de către  $\beta$ -secretază, rezultând un derivat N-terminal voluminos, denumit APP solubil clivat de  $\beta$ -secretază ( $\beta$ -sAPP). Ulterior, are loc a doua clivare, de către complexul  $\gamma$ -secretază, cu eliberare de A $\beta$  liber (Figura 3).

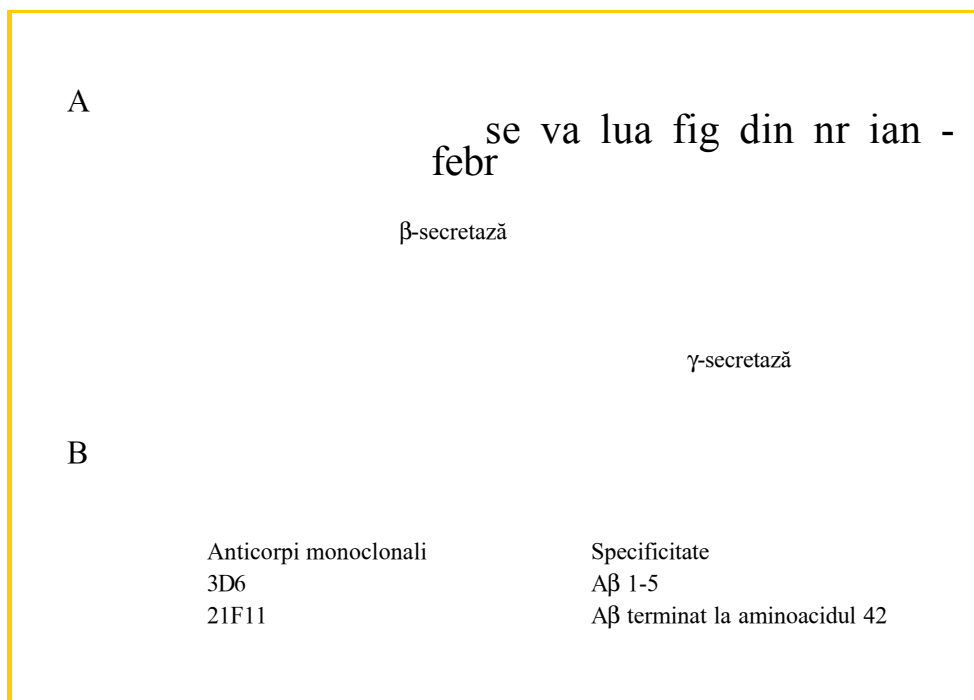
Au fost elaborate mai multe tehnici ELISA specifice pentru A $\beta$ 42<sup>60-65</sup>, principiile uneia dintre metode fiind prezentate în Figura 3.

Mai multe studii au descoperit în mod constant o scădere marcată (~50% din nivelul martor) a A $\beta$ 42 în boala

Alzheimer<sup>27,28,36,41,43,51,52,60-63,65-76,77</sup>, cu o sensibilitate mare în diferențierea BA de senescența normală. Un singur studiu a observat creșterea A $\beta$ 42 în BA, probabil din cauza diferențelor de ordin tehnic (de ex. specificitatea probei pentru mono-, nu pentru oligomeri) sau diferențe la nivel de pacienți sau lotul de control.

Informațiile privind capacitatea LCR-A $\beta$ 42 de a diferenția BA de alte demențe și afecțiuni neurologice sunt insuficiente. Nivele scăzute au fost observate și în demența cu corpi Lewy<sup>27,75</sup>, boală caracterizată de asemenea prin prezența plăcilor senile. Mai mult, scăderea LCR-A $\beta$ 42 este prezentă și la un procent destul de mare din pacienții cu demență frontotemporală și demență vasculară<sup>36,43</sup>.

S-a presupus inițial că reducerea LCR-A $\beta$ 42 din BA este consecința acumulării peptidei în plăcile senile, cu scăderea cantității difuzate în LCR<sup>60</sup>. Oricum, scăderea marcată a LCR-A $\beta$ 42 a fost observată și în boala Creutzfeldt-Jakob, scleroza laterală amiotrofică<sup>78</sup>, deci tot afecțiuni fără plăci A $\beta$ -pozitive<sup>72,79</sup>, precum și la un procent din pacienții cu demență frontotemporală sau vasculară<sup>36,43</sup>. Toate aceste observații pledează pentru o altă explicație pentru scăderea A $\beta$ 42 în LCR, și anume o perturbare a metabolismului APP și al A $\beta$ , consecință a disfuncției neuronale. După un AVC acut se observă o creștere marcată a LCR-Tau total, proporțional cu mărimea infarctului, în timp ce LCR-A $\beta$ 42 nu se modifică<sup>54</sup>. Această descoperire arată că LCR-A $\beta$ 42 nu este un simplu marker al distrucției neuronale, la fel ca tau-total, și sugerează că nivelul A $\beta$ 42 în LCR ar putea reflecta metabolismul cerebral al A $\beta$ . A treia explicație posibilă pentru reducerea A $\beta$ 42 în LCR este aceea că marile agregate de A $\beta$  observate în LCR în BA80 nu sunt recunoscute sau cuantificate de către



**Figura 3.** Reprezentare schematică a proteinei precursoră a amiloidului (APP) și a formării  $\beta$ -amiloidului liber (A $\beta$ ). A $\beta$  rezultă prin scindarea precursorului de către două proteaze. În prima etapă, APP este clivată de către  $\beta$ -secretază, cu eliberarea unui fragment voluminos N-terminal ( $\beta$ -sAPP). În a doua etapă, fragmentul C-terminal (CTF) este scindat de către  $\gamma$ -secretază, eliberând A $\beta$  liber care este secretat în LCR. Mai jos sunt redate principiile unei tehnici ELISA specifice pentru A $\beta$ 42 (Vanderstichele și colab., 1998), în care anticorpii de captură (21F12) sunt specifici capătului C-terminal al  $\beta$ -amiloidului iar cei de detecție (3D6) capătului N-terminal al  $\beta$ -amiloidului (A $\beta$ 1).

A	
Treonină (T) fosforilată	serină (S) fosforilată
B	
Anticorpi monoclonali	Specificitate
AT270	tau fosforilat la nivelul treoninei din poziția 181
HT7	toate isoformele tau, independent de starea de fosforilare

**Figura 4.** Reprezentare schematică a celei mai mari isoforme tau (tau 441), cu site-urile de fosforilare, treonină (T) sau serină (S). În partea de jos a figurii sunt ilustrate principiile unei tehnici de tip ELISA specifică pentru tau-fosforilat (Vanmechelen și colab., 1998), în care anticorpii de captură (HT7) recunosc toate formele de tau iar cei de detecție (AT180) sunt specifici pentru tau-fosforilat la nivelul treoninei din poziția 181.

anticorpii folosiți în diferitele tehnici ELISA în același fel cu monomerii Aβ. Aceste observații pun la îndoială relația acceptată între nivelul scăzut al LCR-Aβ42 și formarea plăcilor senile.

Mai mult, după un accident vascular cerebral acut se observă o creștere marcată a LCR-Tau-T, în timp ce LCR-Tau-P nu se modifică<sup>88</sup>. Aceste observații sugerează că Tau-P nu este doar un simplu marker al distrucției neuronale, precum Tau-P, ci și un indicator al formării de neurofibrile.

## Tau fosforilat (Tau-P)

Proteina tau umană prezintă numeroase situsuri de fosforilare (Figura 3). Hiperfosforilarea acesteia, întâlnită în BA, promovează agregarea tau, cu formarea consecutivă de neurofibrile<sup>14</sup>. Nivelul Tau-P în LCR ar putea fi deci un marker biochimic pentru BA.

Principiul unei tehnici ELISA pentru determinarea tau fosforilat la nivelul treoninei din poziția 181 (Tau-P<sub>181</sub>) este schițat în Figura 2. Există și alte tehnici ELISA specifice pentru diferiți epitopi tau hiperfosforilați, printre care treonina 181 și 231 (Tau-P<sub>181+231</sub>)<sup>16</sup>, treonina 231 și serina 235 (Tau-P<sub>231+235</sub>)<sup>82</sup>, serina 199 (Tau-P<sub>199</sub>)<sup>82</sup> și treonina 231 (Tau-P<sub>231</sub>)<sup>83</sup>.

În BA, creșterea nivelului Tau-P în LCR a fost observată indiferent de metoda utilizată<sup>16,45,81-86</sup>. Sensibilitatea Tau-P pentru diferențierea BA de senescența normală este similară Tau-T și Aβ42, adică aproximativ 85%. Interesant, capacitatea Tau-P de a diferenția BA de alte demențe pare a fi mai mare decât a Tau-T și Aβ42. Nivele normale ale Tau-P se întâlnesc în demența vasculară și cea frontotemporală<sup>45</sup>, precum și în boala corpilor Lewy<sup>87</sup>, sugerând utilitatea acestei probe în diferențierea BA de alte demențe.

## Markeri LCR în tulburarea cognitivă ușoară și BA incipientă

Mai multe studii au raportat creșterea Tau-T și scăderea Aβ42 în LCR în BA incipientă, mai exact la pacienți cu BA cu un punctaj mare la Mini-Mental State Examination (>23-25) dar cu demență<sup>21,23,26,29,36,67,69,73</sup>. În ceea ce privește cazurile de BA cu demență avansată, sensibilitatea este în jur de 80-90%, sugerând că acești markeri LCR sunt pozitivi în fazele precoce ale procesului patologic.

Creșterea Tau-T și scăderea Aβ42 în LCR au fost observate și la pacienți cu tulburare cognitivă ușoară (*mild cognitive impairment*, MCI) fără demență, care ulterior au dezvoltat BA cu demență evidentă clinic<sup>27,50,70</sup>. Creșterea Tau-T diferențiază de asemenea pacienții cu MCI care au progresat spre BA de cei care nu au evoluat în această direcție, cu sensibilitate și specificitate ridicate<sup>27,41</sup>. În mod similar, creșterea Tau-P în LCR a fost observată la un procent ridicat din pacienții cu MCI<sup>86,89,90</sup>. Aceste descoperiri sugerează posibila utilitate a acestor markeri LCR în diagnosticul BA în stadii foarte precoce.

## Markerii LCR pentru BA în practica clinică

Valoarea diagnostică a Tau-T<sup>26</sup> și a combinației Tau-T plus Aβ42<sup>27</sup> a fost evaluată în două studii prospective, în care s-au efectuat teste ELISA la intervale de câte o săptămână, utilizând metode neurochimice. Variația și stabilitatea analitică a acestor examene LCR (urmărite în decursul unui an) au fost adecvate. De asemenea, în practica clinică, capacitatea LCR-Tau<sup>26</sup> și a combinației LCR-Tau plus LCR-Aβ42<sup>27</sup> de a diferenția BA de senescenta normală, depresie și boala Parkinson a fost ridicată, în timp ce specificitatea față de alte demențe a fost relativ mică.

Pe de altă parte, introducerea Tau-P crește specificitatea, de vreme ce în majoritatea cazurilor de demență frontotemporală și boala corpilor Lewy, precum și în afecțiunile cerebrovasculare<sup>54</sup> nivelul Tau-P este normal. Astfel, asocierea mai multor markeri LCR (Tau-T, Aβ42 și Tau-P) va crește specificitatea diagnosticului BA.

Deoarece analiza markerilor biochimici din LCR presupune o tehnică invazivă (puncție lombară, PL), metoda a întâmpinat o oarecare rezistență. Incidența principalei complicații a puncției lombare, cefaleea post-puncție (CPP), este cert legată de vârstă, cu o scădere importantă după 60 de ani<sup>91</sup>. În studiile prospective realizate pe pacienți internați cu diagnosticul de demență, incidența CPP a fost scăzută, sub 2%<sup>27,92</sup>. Aceasta sugerează posibilitatea includerii puncției lombare în cadrul investigațiilor de rutină la pacienții cu demență, având doar un risc minor de complicații. Reticența față de puncția lombară poate fi considerată puțin exagerată, întrucât nimeni nu ar evita PL într-o suspiciune de scleroză multiplă sau meningită și, prin urmare, analiza LCR în fața unei posibile BA precoce ar trebui să devină o rutină.

În lumina acestor observații, sugerăm, deci, că markerii LCR pot fi folosiți în practica clinică împreună cu datele furnizate de anamneză și examenul clinic, semnele EEG și tehnicile de imaginerie cerebrală (de ex. SPECT și MRT), contribuind la creșterea acurateții diagnostice în BA.

## Bibliografie

# Bibliografie

se vor lua filmele din nr. vechi

# Bibliografie

se vor lua filmele din nr.  
vechi



# Succesul terapeutic în Boala Alzheimer: inițierea precoce a tratamentului și continuarea lui pe termen lung

Dovezi clinice din studiile recent publicate

Carina Manda, MD

## Rezumat

În ciuda progreselor aduse de noile opțiuni terapeutice, există în continuare necesități - mereu în creștere - atât ale medicilor, familiilor care îngrijesc pacienți cu boala Alzheimer (BA), cât mai ales ale pacienților. Există, din păcate, categorii de pacienți cu BA pentru care studiile clinice au dat puține răspunsuri la întrebarea dacă ei pot beneficia de tratamentul cu un inhibitor de colinesterază. Mai mult, sunt pacienți la care tratamentul, din diverse motive, este oprit prematur, fără a avea timp să facă sau nu dovada eficienței sale.

**Obiective.** Evaluarea eficienței donepezilului (Aricept) în două direcții de cercetare inedite. În primul studiu este vorba de evaluarea eficienței donepezilului în menținerea funcționalității pacienților cu BA moderat-severă, precum și efectul asupra aparținătorilor în sensul reducerii stress-ului. Al doilea studiu (AWARE) se referă la obținerea beneficiilor sub tratament cu donepezil la pacienții care inițial nu dovedesc a avea beneficii clinice certe în urma tratamentului.

**Rezultate.** Studiul Feldman demonstrează scăderea semnificativă a riscului de declin funcțional sub tratament cu Aricept la pacienții cu BA moderată severă, față de placebo. Beneficiile demonstrate în ameliorarea scorurilor ADL au fost asociate cu reducerea gradului de stres al aparținătorilor precum și cu reducerea timpului mediu zilnic dedicat îngrijirii pacienților cu boală Alzheimer. Rezultatele preliminare ale studiului AWARE arată cum continuarea tratamentului cu inhibitor de colinesterază la pacienții care inițial nu au răspuns la tratament poate aduce beneficii semnificative în îmbunătățirea scorurilor cognitive (MMSE) și a comportamentului (scor NPI) la această categorie de pacienți.

**Concluzii.** Demonstrarea lărgirii spectrului de eficiență a donepezilului și pe formele severe de boală Alzheimer în studiul Feldman, alături de obținerea de beneficii semnificative în plan cognitiv și comportamental la pacienții care aparent nu au obținut beneficii terapeutice (studiul AWARE) sunt aspecte nedovedite până acum de nici un alt inhibitor de colinesterază. În acest fel medicul este încurajat să reevalueze atât momentul inițierii cât și al abandonului terapiei, rezultatele studiilor susținând astfel șansa pacientului de a obține avantaje terapeutice cu condiția continuării tratamentului

Câteva dintre problemele care complică tratamentul bolii Alzheimer se referă la demonstrarea eficienței pe termen lung a inhibitorilor de colinesterază, succesul intervenției terapeutice în stadiile avansate ale bolii, precum și gradul în care tratamentul specific reduce povara familiei pacienților afectați de această maladie. Mai mult, este dificilă definirea succesului terapeutic ca și luarea deciziei de a continua tratamentul, în condițiile în care medicamentul ales nu

demonstrează o ameliorare importantă a simptomatologiei și nici nu este susținut de dovezi clinice solide.

În acest context, trebuie reconsiderată atitudinea față de natura progresivă a bolii Alzheimer și reafirmat principiul după care, chiar dacă aparent, beneficiile terapiei par limitate la unii pacienți, orice întârziere a progresiei bolii reprezintă un real succes. Deși trialurile randomizate, dublu-orb, placebo controlate reprezintă standardul de aur pentru demonstrarea eficienței drogurilor indicate în BA,

dificultatea evaluării răspunsului terapeutic necesită urmărirea cât mai atentă a criteriilor de includere, astfel încât rezultatele să poată fi aplicate nevoilor clinicianului. În acest context, studiile care au evaluat eficiența și tolerabilitatea Aricept (donepezil) au avantajul de a întruni multiple criterii de evaluare - menținerea funcționalității, ameliorarea funcției cognitive, reducerea poverii (stresului) aparținătorilor - și mai recent, eficiența în formele severe ale BA precum și demonstrarea beneficiilor continuării terapiei la pacienți care inițial nu au răspuns la tratament.

Asupra acestor două ultime aspecte dorim să insistăm în articolul de față, mai precis asupra rezultatelor recent prezentate a două studii clinice care au evaluat eficiența donepezilului în menținerea abilităților funcționale la pacienții cu BA moderat-severă (Feldman H și colab., JAGS 51:737-744, 2003), precum și evaluarea avantajelor continuării tratamentului cu Aricept la pacienții la care inițial nu s-au dovedit beneficii clinice ale terapiei cu acest inhibitor de colinesterază (rezultatele din faza de pre-randomizare și din etapa dublu-orb ale studiului AWARE-Aricept Wash-out and REchallenge study, Johanssen P și col - The AWARE study Group, poster prezentat la a VIII-a Conferință Internațională pentru BA și Patologie Asociață 20-25 Iulie 2002, Stockholm, Suedia; Nunez și colab. prezentat la AGS Annual Meeting- 2003)

Studiul Feldman (iulie 2003) evaluează eficiența Aricept în menținerea abilităților funcționale, precum și impactul terapiei asupra aparținătorilor, într-un design multicentric, dublu-orb, placebo controlat. Au fost incluși 290 de pacienți cu BA moderat-severă (MMSE la includere = 5-17), randomizați să primească donepezil (5 mg/zi timp de 4 săptămâni, cu creștere ulterioară la 10 mg) sau placebo pe o perioadă de 24 de săptămâni. Abilitățile funcționale

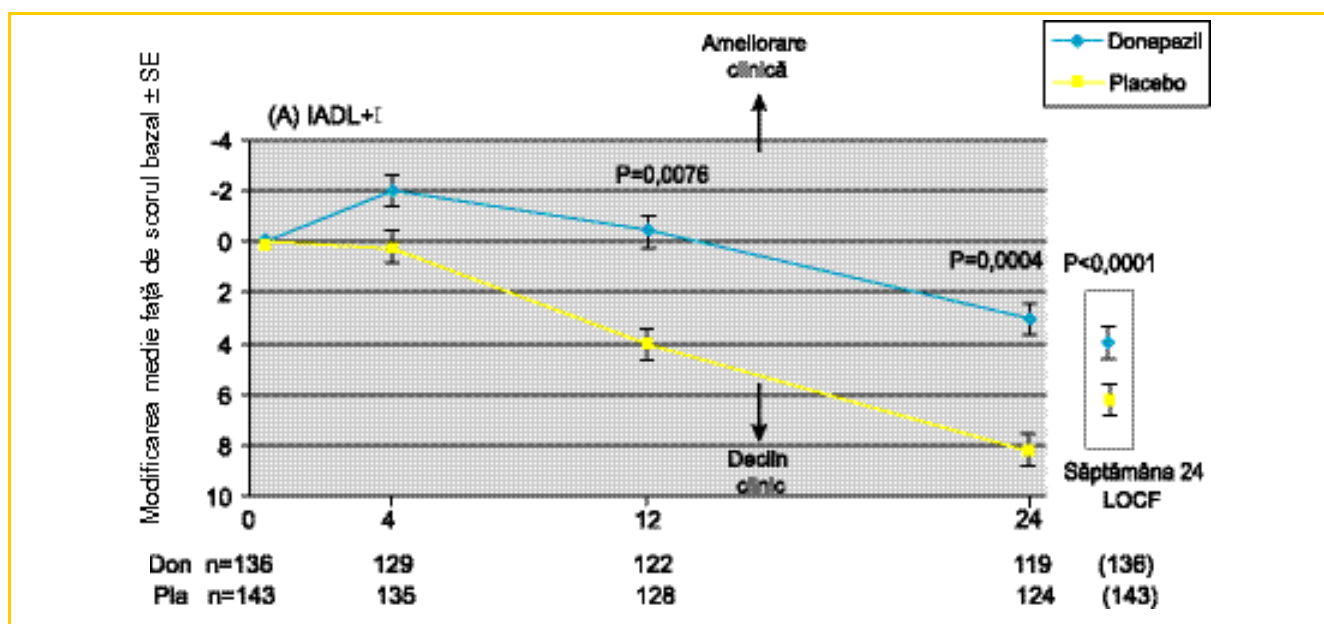
zilnice (ADL) s-au evaluat folosind scalele DAD (Disability Assessment for Dementia), IADL+ (scala instrumentală modificată ADL) și PSMS+ (scala modificată Physical Self Maintenance), cu ajutorul cărora s-a făcut și evaluarea timpului petrecut de aparținători pentru îngrijirea pacienților cu BA. În plus, s-a măsurat gradul de stres al aparținătorilor (scala CSS, Caregiver Stress Scale) în analiza LOCF care a evaluat modificarea parametrilor față de momentul includerii.

Pacienții care au primit Aricept au dovedit a avea un declin semnificativ mai lent al abilităților funcționale zilnice față de pacienții care au primit placebo (în săptămâna 24 analiza LOCF a evidențiat următoarele diferențe: pe IADL+, val  $p < 0,0001$  vs placebo; pentru PSMS+, val  $p = 0,0015$  vs placebo. (fig. 1 și 2).

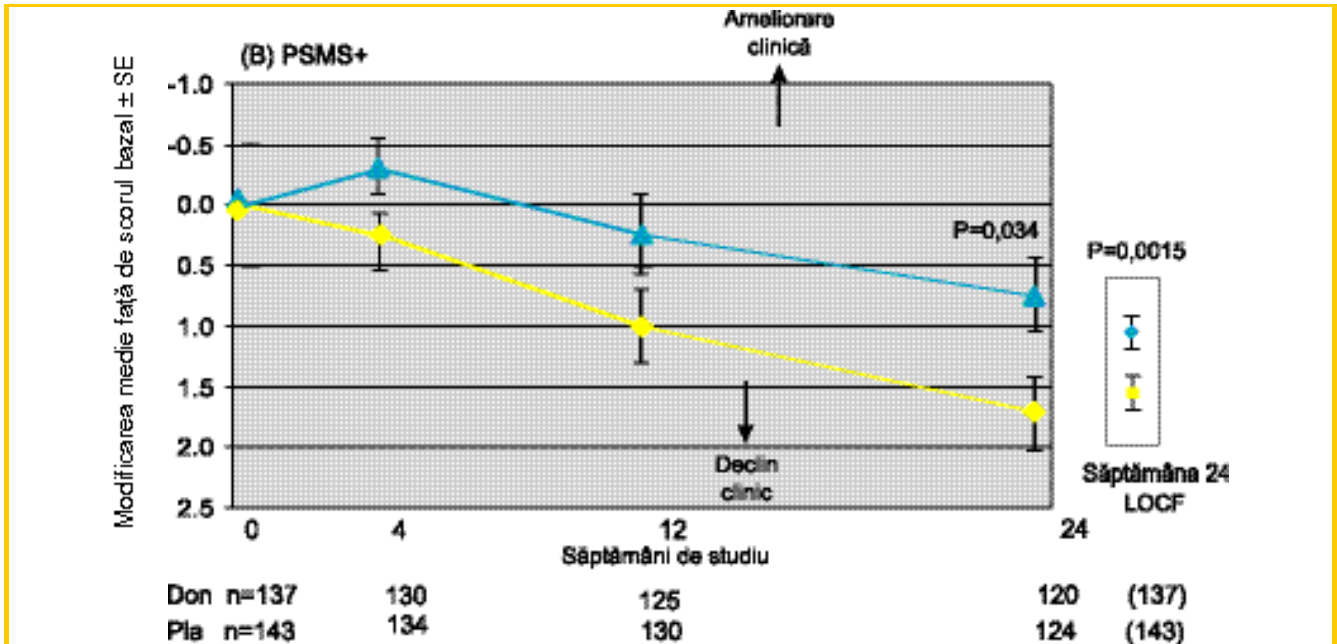
Diferențe semnificative între cele două grupuri și în favoarea tratamentului cu Aricept s-au dovedit și în analiza DAD, pe cele trei componente obligatorii pentru analiza completă a ADL: inițierea unei acțiuni, planificarea și organizarea acesteia, precum și aducerea acesteia la bun sfârșit (fig. 3).

La începutul studiului, aparținătorii pacienților din cele două grupuri terapeutice (donepezil și placebo) nu erau semnificativ diferiți din punct de vedere al caracteristicilor demografice sau al scorului mediu total de stres (CSS). În săptămâna 24, principalii parametri evaluați care definesc stres-ul aparținătorilor au fost în favoarea celor din grupul donepezil față de cei din grupul placebo ( $p < 0,005$ ).

În plus, aparținătorii pacienților tratați cu donepezil au raportat scurtarea timpului necesar a fi petrecut cu pacienții cu BA pentru îndeplinirea activităților zilnice cu circa o oră pe zi. (52,4 min/zi)



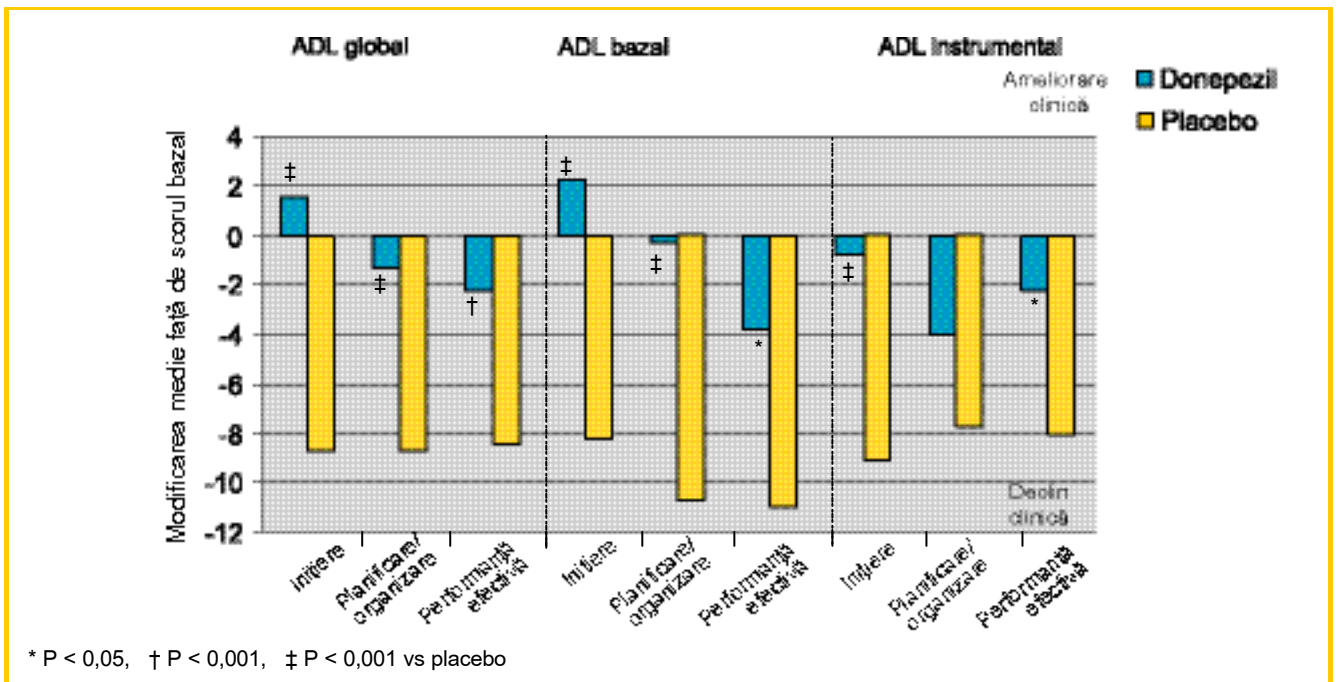
**Figura 1.** Evoluția scorului IADL+ la pacienții cu BA moderat-severă tratați cu donepezil vs placebo de-a lungul perioadei de studiu de 24 săptămâni. Analiza LOCF.



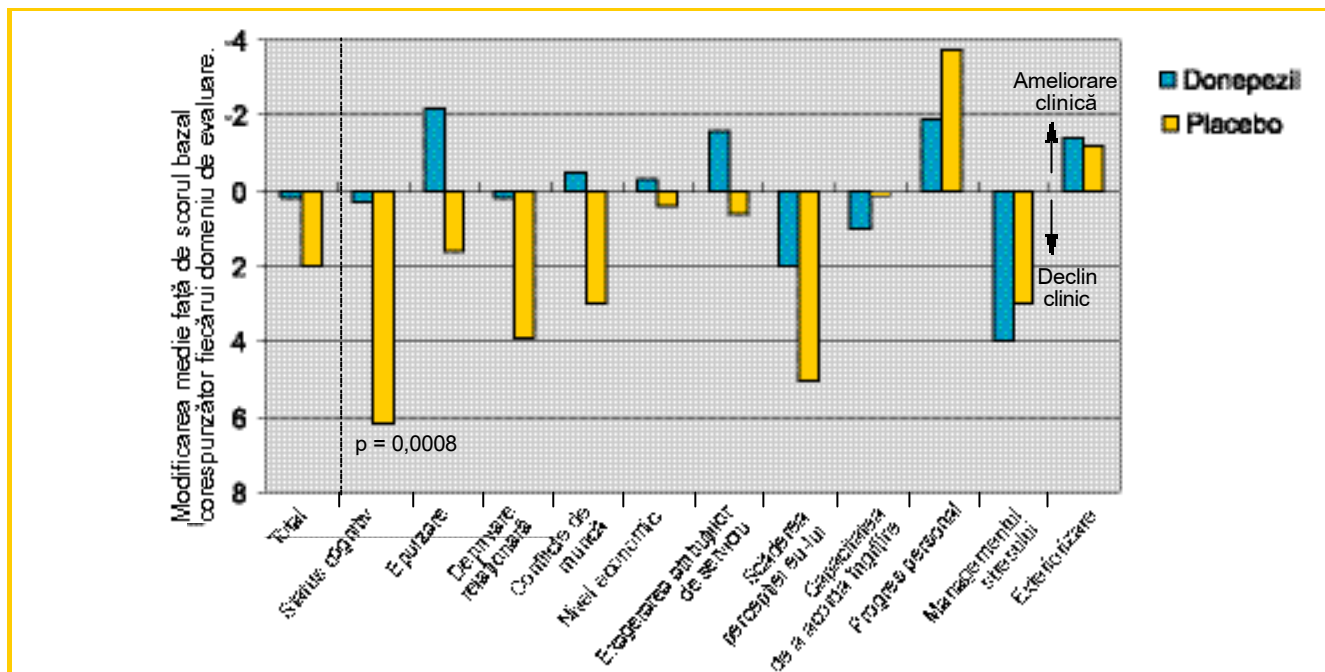
**Figura 2.** Evoluția scorului PSMS+ la pacienții cu BA moderat-severă tratați cu donepezil vs placebo de-a lungul perioadei de studiu de 24 săptămâni. Analiza LOCF

În concluzie, tratamentul cu Aricept a determinat un risc de declin funcțional semnificativ mai scăzut la pacienții cu BA moderat-severă față de placebo. Beneficiile demonstrate în ameliorarea scorurilor ADL au fost asociate cu reducerea gradului de stres al aparținătorilor precum și cu reducerea timpului mediu zilnic dedicat îngrijirii pacienților cu BA.

Rezultatele acestui studiu sunt cu atât mai semnificative cu cât evaluările au fost făcute pe un segment de pacienți mai puțin studiat până astăzi, cu forme moderate până la severe de BA, la care, în ciuda declinului cognitiv ireversibil, iată că se dovedesc nesperate beneficii de menținere a abilităților funcționale precum și de scădere a stres-ului și a poverii persoanelor responsabile de îngrijirea



**Figura 3. DE TRADUS !**



**Figura 4.** Modificarea scorului total CSS precum și a domeniilor sale de evaluare. Analiza LOCF din săptămâna 24.

acestor pacienți. Practic, donepezilul este primul și singurul inhibitor de colinesterază care demonstrează a avea importante beneficii de păstrare a abilităților funcționale la această categorie de pacienți, cu avantajul îmbunătățirii calității vieții aparținătorilor.

Dacă problema adoptării terapiei potrivite pacienților cu BA de la forme moderate până la forme severe pare să fie elucidată, în mare măsură de rezultatele studiului Feldman, o nouă întrebare atât pentru clinician cât și pentru familia pacientului cu BA se poate ridica cu privire la durata terapiei cu inhibitor de colinesterază: ce înseamnă beneficiul terapeutic la acești pacienți? Când trebuie întrerupt tratamentul sau schimbat pe un alt agent colinergic? Care este momentul din care nu mai putem vorbi de beneficiile terapiei cu inhibitor de colinesterază?

Acestor întrebări încearcă să le răspundă studiul AWARE, care are ca scop determinarea tipologiei și frecvenței cazurilor de pacienți cu BA care, deși aparent nu mai prezintă “beneficii clinice” în urma tratamentului cu donepezil, demonstrează ulterior beneficii semnificative la continuarea tratamentului cu Aricept.

Studiul este structurat în trei faze: 1) o fază inițială de prerandomizare, deschisă, care durează 24 săptămâni, în care pacienții primesc tratament activ cu donepezil, 2) o fază de 12 săptămâni, dublu-orb, placebo controlată, și 3) o fază simplu-orb, de tratament cu donepezil. În faza dublu-orb și mai apoi în faza simplu-orb nu sunt incluși decât pacienții care în mod aparent nu mai demonstrează beneficii clinice după etapa de prerandomizare (vezi fig. 5).

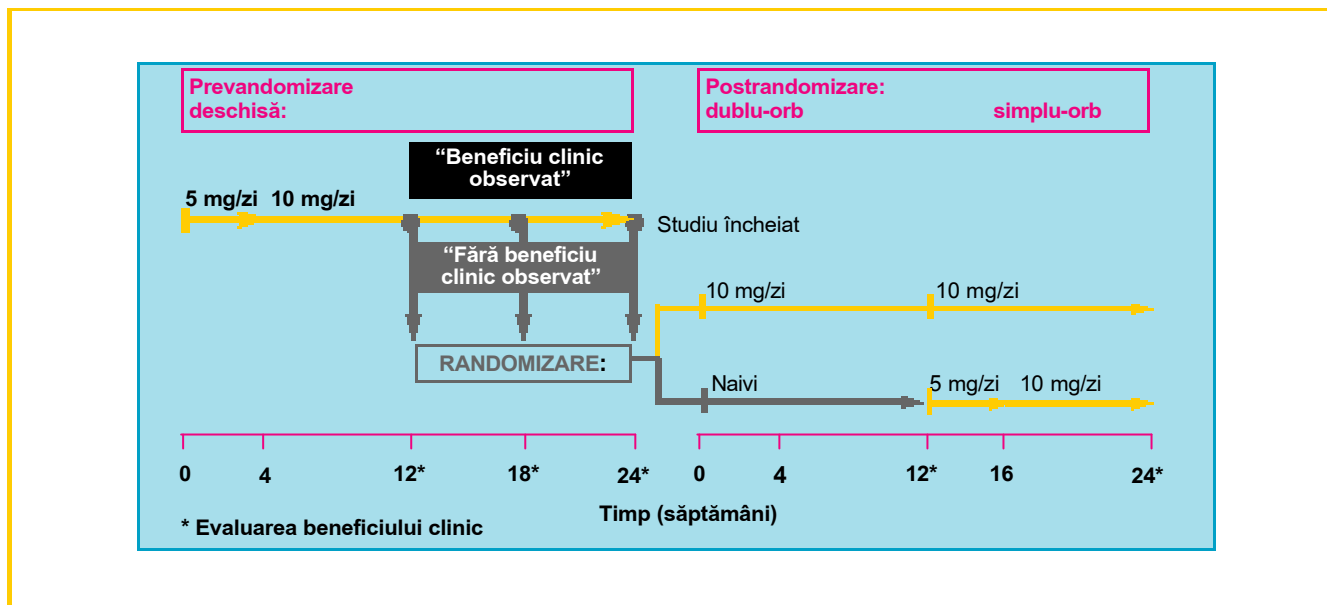
Criteriul după care pacienții sunt selectați ca a nu mai avea beneficii clinice și incluși în faza a doua a studiului constă în demonstrarea declinului cognitiv (scăderea sau

lipsa ameliorării MMSE) și în afirmarea, din partea medicului, a lipsei beneficiului clinic, astfel încât să se justifice continuarea tratamentului (evaluată prin completarea unui chestionar de către medic). Acești pacienți sunt randomizați să continue tratamentul cu donepezil 10 mg sau placebo în faza dublu orb. Evaluarea parametrilor de eficiență se bazează pe ADAS-cog, MMSE și NPI, și anume modificarea acestor scoruri în săptămâna 12 față de momentul de inițiere a fazei a 2-a.

Din totalul de 817 pacienți înrolați în studiu, 619 pacienți au finalizat faza de prerandomizare, din care 426 (69%) au demonstrat beneficii clinice certe datorate tratamentului cu Aricept. 31% (193 pacienți) aparent nu au beneficiat clinic de pe urma tratamentului. Din evaluările subiective ale medicilor, cogniția a fost principalul domeniu pe care s-a bazat decizia de a afirma beneficiul clinic în urma tratamentului sau, după caz, lipsa acestui beneficiu.

Dintre pacienții intrați în faza de “rechallenge”, jumătate au fost randomizați să primească donepezil și jumătate placebo. La sfârșitul acestei perioade, s-au notat diferențe semnificative în favoarea pacienților tratați cu donepezil față de placebo la evaluările MMSE (diferență de 1,13,  $p < 0.05$ ) și NPI (diferență de 3,16  $p < 0.05$ ). De asemenea, pacienții tratați cu Aricept au dovedit un declin mai puțin accentuat și prin prisma scorului ADAS-cog, deși diferența nu a fost semnificativă statistică (diferență de 0,57  $p = ns$ ).

În concluzie, deși catalogați ca “fără a avea beneficiu clinic în urma tratamentului cu donepezil”, studiul demonstrează că tratamentul cu donepezil redă pacienților cu BA șansa de a trăi în continuare. Acest rezultat vine să confirme ideea că în mod nemeritat numeroși pacienți



**Figura 5.** Design-ul studiului AWARE.

abandonează sau sunt prea devreme schimbați pe un alt tratament, când pacienții pot beneficia în continuare de pe urma tratamentului cu donepezil. În același timp se redefinește momentul în care se afirmă lipsa beneficiului clinic, recomandându-se mai multă prudență în fața pacienților care dovedesc un declin aparent, când aceștia pot beneficia în continuare de tratamentul instituit.

Întârzierea momentului instituționalizării și al pierderii abilităților funcționale, ameliorarea calității vieții aparținătorilor pacienților cu boală Alzheimer în urma tratamentului cu donepezil sunt beneficii terapeutice certe care sunt însă greu de evaluat și de corelat folosind scalele cognitive. Toate aceste beneficii susținute de noi și noi dovezi clinice reușesc să redea atât clinicianului cât și

pacientului și familiei sale încredere și speranță către o viață demnă, pe măsura așteptărilor fiecăruia.

## Bibliografie

1. Feldman H și colab. Efficacy of Donepezil on Maintenance of Activities of Daily Living in Patients with Moderate to Severe Alzheimer Disease - *JAGS* 51:737-744, 2003.
2. Johansen P și colab. - The AWARE study Group Results from the pre-randomization phase of the donepezil AWARE study: Further understanding the meaning of „clinical benefit - poster prezentat la a VIII-a Conferință Internațională pentru BA și Patologie Asociată 20-25 Iulie 2002, Stockholm, Suedia;
3. Nunez și colab. Donepezil-treated Alzheimer's disease patients initially rated as showing no apparent clinical benefit demonstrate significant benefits when therapy is continued prezentat la *AGS Annual Meeting*- 2003.

# Strategii de tratament în degenerescenta lobară frontotemporală

Christian Andersen<sup>#</sup>, Per Östberg, Lars-Olof Wahlund, Bengt Winblad

Neurotec, Karolinska Institutet, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden.

## Rezumat

**Degenerescenta lobară frontotemporală (DLFT) este o nouă titlatură morfopatologică pentru ceea ce în terminologia clasică era cunoscută ca boală Pick<sup>1,2</sup>. Este a doua cauză de demență presenilă după boala Alzheimer (BA). În clinica noastră, raportul prevalențelor DLFT/BA este de aproximativ 1/6. Pentru identificarea și tratarea pacienților cu boală Alzheimer (BA), chiar în stadii „preclinice”, s-au depus eforturi considerabile. Mai puțină atenție s-a acordat acestor aspecte în DLFT. Această lipsă se datorează în parte subdiagnosticării clinice a DLFT. De fapt, DLFT este de obicei încadrată clinic ca BA<sup>3</sup>. De asemenea, patogeneza DLFT este mai puțin elucidată decât în BA. Acest articol tratează direcțiile experimentale bazate pe dovezi în tratamentul și managementul pacienților cu DLFT.**

**Cuvinte cheie:** Degenerescenta lobară frontotemporală, boală Alzheimer

## Diversitatea clinică a DLFT

Diversitatea clinică a cazurilor de DLFT este larg acceptată. Acest lucru este important pentru tratament. Varietatea clinică rezultă din localizarea diferită a regiunilor atrofile („atrophic foci”, în germană *Schrumpfungszentreni*)<sup>2</sup>. Conform unui studiu recent<sup>4</sup>, aceste variante se pot explica prin existența unor diferențe în patogeneza. Anatomic focarele se grupează în jurul porțiunii inițiale a șanțului sylvian. Focare atrofile apar de asemenea, în mod atipic, în lobul parietal inferior și girusul frontal superior<sup>2</sup>. Dezorganizarea comportamentului social este cunoscută de mult timp în DLFT. Se asociază cu atrofia regiunii orbitofrontale și a polilor temporali<sup>2,5,6</sup>. Acest deficit, împreună cu disfuncția decizională sunt reunite sub denumirea de *demență frontotemporală*, în sens strict<sup>1</sup>. Unele cazuri de DLFT se prezintă cu atrofie marcată a convexității frontale; în aceste cazuri, predomină disfuncția executivă și apatia. Alți pacienți suferă de afazie marcată. Dintre aceștia, unii își pierd structurile conceptuale indispensabile pentru limbaj și recunoașterea obiectelor.

Acest sindrom, studiat intens în ultimii ani a fost denumit *demență semantică*<sup>1</sup>. Sindromul este asociat cu atrofia regiunii neocorticale infratemporale, un model anatomic descris în detaliu cu mult timp în urmă<sup>2</sup>. Alți pacienți prezintă afazie nonfluentă cu apraxie orală sau balbism dobândit. Acest sindrom este cunoscut ca *afazie nonfluentă progresivă*<sup>1</sup>; acești pacienți prezintă atrofie perisylviană stângă marcată.

## Farmacoterapie

DLFT este considerată o tauopatie, în contrast cu BA, unde sunt implicate anomalii în metabolismul amiloidului. Oricum, în majoritatea cazurilor de DLFT, patogenia rămâne necunoscută. Mulți pacienți, în special cazurile cu afectare temporală, prezintă incluziuni și neurofilamente tau-negative dar ubiquitin-pozitive la examenul neuropatologic<sup>4</sup> (Fig.1). Proteina ubiquitină este o componentă a unei căi metabolice ancestrale de reglare a turnover-ului proteic, a cărei funcționare este esențială

**# Adresă de corespondență:** Christian Andersen, Neurotec, Karolinska Institute, B84, Huddinge University Hospital, SE-14186 Stockholm, Sweden., e-mail: [christian.andersen@neurotec.ki.se](mailto:christian.andersen@neurotec.ki.se)

pentru viabilitatea neuronală. Ea mediază reacții proteolitice și în patologia neurofibrilară, se atașează la fragmentele helicoidale pereche. Aceste descoperiri contrazic relația dintre DLFT și boala neuronului motor și deschid un domeniu interesant pentru abordarea proceselor patologice fundamentale din DLFT. Metaboliiți ubiquitinei pot constitui o viitoare țintă pentru monitorizarea progresiei și tratamentului bolii.

În așteptarea unor astfel de progrese, trebuie luat în considerare tratamentul simptomatic și neuroprotector. Mai multe sisteme de neurotransmițători influențează procesele cortexului cerebral. Ele sunt implicate în controlul comportamentului și sunt ținta a diferiți agenți psihofarmacologici. În DLFT, au fost demonstrate deficite ale sistemelor serotoninergic, dopaminergic și glutamatergic<sup>8,9</sup>. Medicamentele *colinergice* sunt folosite în tratamentul BA. Folosirea acestora în DLFT a fost respinsă întrucât nu există dovezi în favoarea unui deficit colinergic semnificativ în DLFT. De fapt, medicamentele colinergice pot exacerba tulburările de comportament la acești pacienți<sup>10</sup>. *Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei* au fost încercați în DLFT. Acești agenți ar putea fi utili în reducerea comportamentului impulsiv sau compulsiv și a hiperfagiei<sup>11</sup>. Pentru a face lucrurile și mai complicate, mulți pacienți cu DLFT sunt în același timp dezinhibați și apatici, doar o minoritate prezentând doar apatie. Apatia și tulburarea atenției pot răspunde mai bine la agenți *catecolaminergici*. Aceștia includ inhibitori ai recaptării (reboxetin, bupropion), antagoniști  $\alpha_2$ -adrenergici și agoniști ai receptorilor dopaminergici. Un antagonist  $\alpha_2$ -adrenergic a ameliorat performanța unor pacienți cu demență frontotemporală la teste computerizate pentru planificare, susținerea atenției, fluentă verbală și memorie episodică<sup>12</sup>. Oricum, memoria spațială imediată s-a degradat sub acest tratament. Ca și pacienții cu boala cu corpi Levy, subiecții cu DLFT pot prezenta toleranță

scăzută la *antipsihotice*<sup>13,14</sup>. *Tianeptina*, un accelerator selectiv al recaptării serotoninei, are efecte antidepressive și neuroprotectoare. Eficiența sa în DLFT este încă necunoscută. Același lucru este valabil și pentru agentul neuroprotector *piracetam*<sup>16</sup>. El facilitează transferul calosal și ar putea fi util în DLFT afazică. *Memantina* este un antagonist al receptorilor pentru glutamat. S-ar putea dovedi utilă în BA, demența vasculară și cea mixtă. În DLFT, acest preparat nu a fost încă testat.

## Terapia comportamentală în DLFT

Tulburările afazice, bine definite în DLFT, ar putea fi sancționate prin terapie comportamentală. Efectele terapiei afaziei în recuperarea post accident vascular cerebral sunt încă neclare. Aceasta se datorează în special lipsei studiilor conforme standardelor moderne<sup>18</sup>. Deloc surprinzător, terapia afaziei în DLFT rămâne încă o enigmă. Există dovezi convingătoare referitoare la păstrarea capacității de învățare în demența semantică<sup>19</sup>. Reînvățarea conceptelor verbale prin definiții s-a dovedit posibilă de mai mult timp în demența semantică<sup>20</sup>. Antrenamentul prin metoda verbală însoțită de gesturi a ameliorat formularea de propoziții în afazia progresivă nonfluentă<sup>21</sup>. Pacienții cu afazie progresivă nonfluentă și-au îmbunătățit capacitățile fonologice prin folosirea stimulilor verbali modificați acustic<sup>22</sup>. Acest studiu s-a bazat pe controversata ipoteză conform căreia tulburările fonologice apar prin incapacitatea de a procesa rapid informațiile auditive<sup>23</sup>.

Comportamentele anormale din DLFT pot fi controlate sau eliminate prin psihoterapie. De exemplu, redirectionarea inițiativei pacienților spre activități bine conservate cu valoare neutră sau pozitivă (măsurarea



**Figura 1.** Neurofibrilele ubiquitin-pozitive (a) și incluziuni intraneuronale (b) în girusul dințat din hipocamp în DLFT (demență semantică). Nici neurofibrilele distrofice și nici incluziunile neuronale nu au reacționat cu anticorpi îndreptați împotriva proteinei tau. (Prin bunăvoința Dr. Nenad Bogdanovici, Brain Bank, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden).

**Tabelul 1.** Agenți psihofarmacologici de interes în tratamentul DLFT.

Denumirea generică	A acțiune farmacologică principală	Simptom(e) țintă
Citalopram, escitalopram, fluoxetină, fluoxamină, paroxetină, sertralină	Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei	Dezinhibiție, idei compulsive, hiperfagie
Reboxetină	Inhibitor selectiv al recaptării noradrenalinei	Apatie, diminuarea atenției
Bupropion	Inhibitor selectiv al recaptării catecolaminelor	Apatie, diminuarea atenției
Mirtazapin, mianserină	antagonist adrenergic $\alpha_2$ ( $+\alpha_1$ ), antagonist al indolaminei ( $H_1$ , $5-HT_{2+3}$ )	Apatie, diminuarea atenției, insomnie?
Trazodonă	Antagonist serotoninergic ( $5-HT_{1A}$ , $5-HT_{1C}$ , $5-HT_2$ ) și inhibitor al recaptării	Agitație?, insomnie?
Moclobemid	Inhibitor reversibil al monoamin-oxidazei A	Gamă largă de simptome?
Buspironă	Agonist presinaptic $5-HT_{1A}$ , antagonist presinaptic $D_2$	Agitație?, agresivitate?, neuroprotector?
Tianeptină	Amplificator selectiv al recaptării serotoninei	Apatie?, neuroprotector?
Piracetam	Incertă; derivat GABA	Afazie?, neuroprotector?
Memantină	Antagonist al receptorilor glutamatului	Funcție cognitivă și comportament

presiunii arteriale, cântat) a ameliorat comportamentul compulsiv dezorganizat în cadru spitalicesc<sup>24</sup>. Ideile compulsive existente pot fi re canalizate spre domenii mai puțin deranjante<sup>25</sup>. Educația persoanei care îngrijește pacientul este de o importanță crucială în managementul DLFT.

## Concluzii

Obiectivul tradițional al tratamentului BA în studiile clinice a fost ameliorarea capacităților cognitive. DLFT diferă de BA atât prin patogeneză cât și prin simptomatologia clinică. Dezvoltarea cunoștințelor privind etiopatogeneza DLFT și substratul său neurobiologic ne va oferi posibilitatea

elaborării unor noi strategii terapeutice. Până acum, încercările îndreptate în sensul ameliorării sistemului colinergic, similar tratamentului din BA, nu au fost încununate de succes. Deși până acum funcția cognitivă a fost considerată principalul parametru al eficacității terapeutice, pentru a estima complet efectele tratamentului în DLFT ar trebui evaluate și aspecte precum tulburările de comportament, simptomele psihiatrice, afazia, interacțiunile sociale, abilitățile funcționale și calitatea vieții. Am evidențiat câteva strategii terapeutice disponibile sau de perspectivă, care ar putea fi simptomatice dar și patogene prin acțiunea neuroprotectoare. Capacitatea acestor medicamente de a amâna sau încetini declinul unor funcții cognitive ar putea reprezenta un beneficiu important pentru pacient, persoana care îl îngrijește dar și pentru societate.

# Eficacitatea și tolerabilitatea memantinului la pacienții cu demență de tip Alzheimer moderat-severă și severă

Analiza a două studii clinice.

## Rezumat

Avantajul semnificativ statistic al memantinului în comparație cu placebo în analiza respondenților duali din două studii separate nu își găsește echivalentul în cercetarea DA și susține intens relevanța clinică a efectului memantinului. Memantinul menține sau îmbunătățește capacitatea pacienților cu DA moderat de severă până la severă de a îndeplini activitățile cotidiene de bază și reduce efortul persoanelor care îngrijesc pacientul. Tratamentul cu memantin rezultă în ameliorarea generală a pacienților cu DA moderat de severă până la severă, așa cum este măsurată de scorurile la CIB-plus și la CGI-C, scoțând în evidență relevanța clinică a efectelor tratamentului. Memantinul încetinește declinul cognitiv al pacienților cu DA moderat de severă până la severă. Memantinul întârzie transferul în asistență instituționalizată de lungă durată. Memantinul reduce timpul necesar pentru îngrijirea pacienților cu DA moderat de severă până la severă.

## Studiul MRZ-9605

### Obiectiv

Obiectivul studiului MRZ-9605 a fost acela de a evalua eficacitatea și tolerabilitatea unei doze orale fixe de memantin (20 mg/zi) la pacienții cu demență de tip Alzheimer (DA) moderat de severă până la severă<sup>1</sup>.

### Design

Studiul MRZ-9605 a fost un studiu cu durata de 28 de săptămâni, multicentric, randomizat, controlat placebo, dublu-orb, cu grupuri paralele, care a avut loc în 32 de centre din SUA<sup>1</sup>. Un total de 252 de pacienți au fost randomizați în două grupuri egale care au primit fie placebo, fie memantin 20 mg/zi pe durata studiului<sup>2</sup>.

Doza zilnică de memantin a fost crescută treptat de la 5 mg/zi în cursul primei săptămâni până la 20 mg/zi (10 mg de două ori pe zi) în săptămâna a patra<sup>3,4</sup>. După 28 de săptămâni, pacienților li s-a oferit opțiunea de a lua parte la o extensie deschisă (de tip non-orb) a studiului, cu durata de 24 de săptămâni, în care toți pacienții au primit memantin<sup>1</sup>.

### Selecția pacienților

Au fost incluși în studiu pacienți ambulatori, bărbați și femei, în vârstă de 50 de ani sau mai mult, cu DA probabilă<sup>1</sup>.

Pacienții au fost incluși în studiu dacă au îndeplinit următoarele criterii de diagnostic și de eligibilitate:

- Criteriile DSM-IV
- Criteriile NINCDS-ADRDA
- Scor 3-14 la MMSE
- Stadiul 5 sau 6 CDS
- Stadiul FAST 6a sau mai mare
- CT-scan sau RMN în cele 12 luni anterioare, concordant cu DA<sup>1,5-9</sup>.

### Evaluarea eficacității

Pacienții au fost evaluați inițial, la săptămânile 4 și 12 și la sfârșitul fazei dublu-orb de la săptămâna 28 sau la abandonarea studiului, cu o vizită la 28 de săptămâni a abandonatorilor regăsiți, atunci când a fost posibil<sup>1</sup>. La pacienții din studiul de extensie pe termen lung au avut loc evaluări și la săptămânile 40 și 52<sup>3</sup>. Analiza predefinită a eficacității s-a bazat pe populația cu intenție de tratare, care a inclus toți pacienții randomizați la care s-a efectuat cel puțin o evalu-

are post-inițială<sup>1</sup>. În situațiile clinice în care nu este de așteptat ca măsurătorile rezultatelor să fie constante în timp, cum ar fi DA, unde se preconizează deteriorarea stării pacientului, metoda ultimei observații (LOCF) este mai puțin acceptabilă și, astfel, analizele CO (cazuri observate) sunt mai potrivite la această populație, pentru că rezultatele “bune” la nivel superficial nu sunt luate în considerare<sup>10,11</sup>.

Instrumentele de evaluare a eficacității au fost:

- Scorul la CIBIC – plus
- Scorul ADCS – ADLsev
- Scorul SIB
- Scorul NPI
- Scorul MMSE
- Scorul GDS
- Stadiul la scala FAST
- Scorul RUD<sup>1,7-9,20-26</sup>.

Aici sunt prezentate rezultatele fazei dublu-orb de 28 de săptămâni a studiului MRZ-9605. Rezultatele extensiei deschise a studiului sunt discutate în secțiunea intitulată “Eficacitatea clinică pe termen lung”.

**Caracteristicile inițiale**

În total au fost randomizați 252 de pacienți pentru a primi fie memantin (n=126), fie placebo (n=126)<sup>1</sup>. Din cei 126 de pacienți randomizați pentru a primi memantin, 97 (77%) au terminat studiul de 28 de săptămâni, iar 29 (23%) au ieșit

prematur din studiu<sup>1</sup>. În grupul placebo, 84 (67%) au terminat studiul în timp ce 42 de pacienți (33%) au abandonat prematur<sup>1</sup>.

Caracteristicile inițiale ale populației randomizate sunt prezentate în Tabelul 1 și au fost similare la cele două grupuri<sup>1</sup>. Așa cum demonstrează scorul mediu inițial la MMSE (7,9) al întregii populații, toți pacienții au avut DA substanțial avansată<sup>1</sup>. Toți pacienții au trebuit să se găsească în stadiul FAST 6a sau mai mare, care indică dificultăți cu îmbrăcarea independentă<sup>1</sup>. Unii pacienți au avut, de asemenea, dificultăți cu îmbăierea (stadiul FAST 6b), dificultăți cu toaleta personală (stadiul 6c FAST), au fost incontinenți pentru urină (stadiul 6d FAST), au fost incontinenți pentru fecale (stadiul FAST 6e) iar câțiva nu puteau spune decât câteva cuvinte inteligibile (stadiul FAST 7a)<sup>1,9</sup>.

**Memantin este eficient în DA moderat de severă până la severă**

Tratamentul cu memantin a redus semnificativ declinul în cele trei domenii importante: funcționare, cogniție și modificare globală, în comparație cu placebo (Tabelul 2)<sup>1</sup>. În săptămâna 28, diferența medie dintre grupuri la CIBIC-plus a fost de 0,3 puncte (p=0,03), pentru scorurile ADCS-ADLsev a fost de 3,4 puncte (p=0,003) iar pentru scorurile SIB a fost de 5,7 puncte (p=0,002) în favoarea memantinului în analiza cazurilor observate (CO) (Tabelul 2)<sup>1</sup>.

**Tabelul 1.** Caracteristicile inițiale ale populației randomizate<sup>1</sup>.

Caracteristici	Memantin (n=126)		Placebo (n=126)		Total (n=252)
	Pacienți cu studiu complet (n=97)	Pacienți cu studiu incomplet (n=97)	Pacienți cu studiu complet (n=84)	Pacienți cu studiu incomplet (n=42)	
<b>Sex, n (%)</b>					
Femei	70 (72,2)	21 (72,4)	55 (65,5)	24 (57,1)	170 (67,5)
Bărbați	27 (27,8)	8 (27,6)	29 (34,5)	18 (42,9)	82 (32,5)
Vârsta (ani) ± DS	75,5 ± 8,16	77,3 ± 9,17	75,8 ± 7,28	77,5 ± 8,61	76,1 ± 8,07
Ani școlarizare ± DS	12,3 ± 3,06	13,0 ± 3,14	12,9 ± 3,14	11,7±2,91	12,5±3,09
<b>Etnia, n (%)</b>					
Caucazieni	85 (87,6)	27 (93,1)	75 (89,3)	40 (95,2)	227 (90,1)
Afro-americieni	4 (4,1)	1 (3,4)	4 (4,8)	2 (4,8)	11 (44,4)
Alții	8 (8,2)	1 (3,4)	5 (6,0)	0	14 (5,6)
<b>Severitatea bolii</b>					
Scorul MMSE ± DS	7,8 ± 3,76	7,6 ± 3,67	8,1 ± 3,60	7,9 ± 3,54	7,9 ± 3,64
Stadiul GDS 5, n (%)	46 (47,4)	13 (44,8)	41 (48,8)	12 (28,6)	112 (44,4)
Stadiul GDS 6, n (%)	51 (52,6)	16 (55,2)	43 (51,2)	30 (71,4)	140 (55,6)

**Tabelul 2.** Principalele rezultate de eficacitate ale studiului MRZ-9605: modificarea medie față de momentul inițial (±DS)<sup>1</sup>.

	Analiză LOCF			Analiză CO		
	Memantin	Placebo	Diferența (valoarea p)	Memantin (n=97)	Placebo (n=84)	Diferența (valoarea p)
Scorul CIBIC-plus	4,5 ± 1,12 (n=118)	4,8 ± 1,09 (n=118)	0,3 (0,06)	4,4 ± 1,12	4,7 ± 1,13	0,3 (0,03)
Scorul ADCS-ADLsev	-3,1 ± 6,79 (n=124)	-5,2 ± 6,33 (n=123)	2,1 (0,02)	-2,5 ± 6,27	-5,9 ± 6,78	3,4 (0,003)
Scorul SIB	-4,0 ± 11,34 (n=124)	-10,1 ± 13,50 (n=123)	6,1 (<0,001)	-4,5 ± 11,48 (n=96)	-10,2 ± 12,66 (n=83)	5,7 (0,002)
Fast	0,2 ± 1,24 (n=121)	0,6 ± 1,39 (n=118)	0,4 (0,02)	0,1 ± 1,24	0,5 ± 1,38	0,4 (0,007)

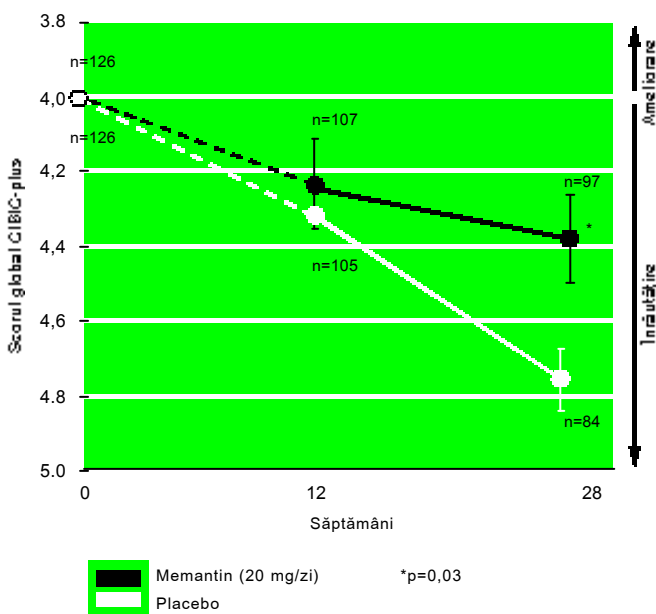
LOC=ultima observație; CO=cazuri observate la săptămâna 28; valorile lui p conform testului Wilcoxon-Mann-Whitney (bilateral); scorurile FAST au fost calculate prin enumerarea stadiilor și substadiilor FAST (stadiile 3-5 și substadiile 6a-7f = 1-11).

### Evaluarea eficacității – prezentare detaliată

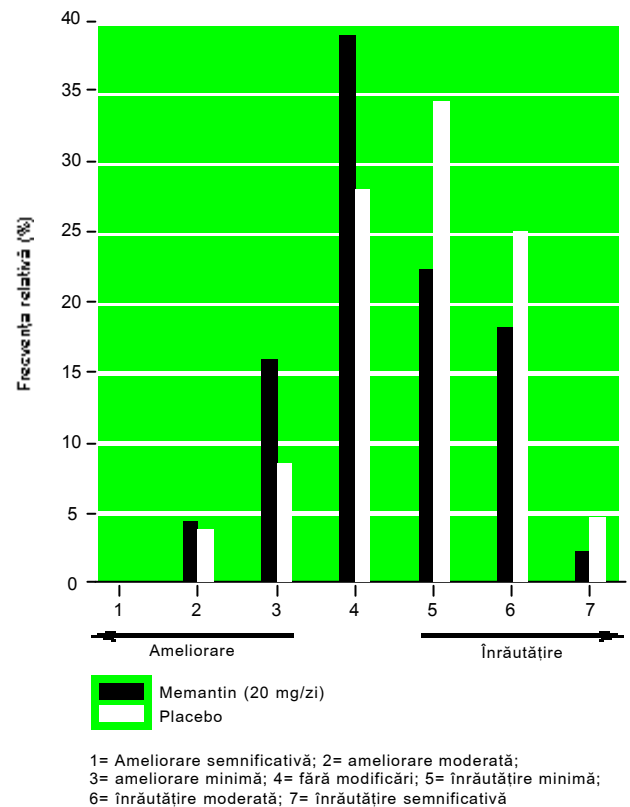
#### Modificarea globală

După 28 de săptămâni, scorurile CIBIC-plus au fost cu 0,3 puncte mai mici în grupul memantin decât în grupul placebo (p=0,03), ceea ce sugerează că tratamentul cu memantin rezultă într-o modificare semnificativă și importantă din punct de vedere clinic (Figura 1 și Figura 2)<sup>1</sup>.

**Figura 1.** Modificarea medie (±ESM) în comparație cu situația inițială a scorurilor globale la CIBIC-plus în cursul celor 28 de săptămâni de tratament cu memantin (20 mg/zi) sau cu placebo, analiza CO<sup>1</sup>.



**Figura 2.** Procentele de pacienți din categoriile de modificare globală ale CIBIC-plus la săptămâna 28, analiză CO<sup>3</sup>.

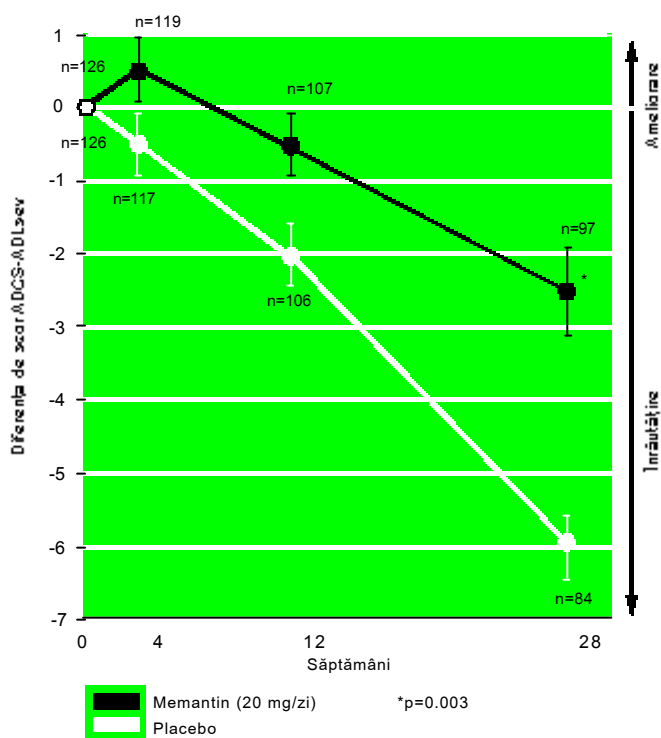


#### Funcționarea

Pacienții tratați cu memantin au manifestat o deteriorare semnificativ mai mică a capacității lor de a îndeplini ADL (activitățile vieții cotidiene) în comparație cu pacienții din grupul placebo<sup>1</sup>. Modificarea medie față de momentul

inițial a scorului la ADCS-ADLsev a fost de 2,5 puncte în grupul memantin, în comparație cu 5,9 puncte în grupul placebo, rezultând într-o diferență medie semnificativă statistic de 3,4 puncte, în favoarea memantinului ( $p=0,003$ ; Figura 3)<sup>1</sup>.

**Figura 3.** Modificarea medie ( $\pm$ ESM) față de momentul inițial a scorurilor ADCS-ADLsev pe parcursul celor 28 de săptămâni de tratament cu memantin (20 mg/zi) sau cu placebo, analiză CO<sup>1</sup>.

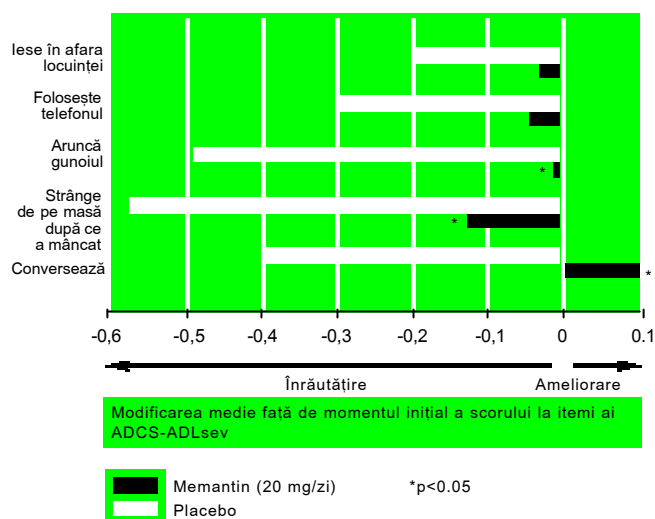


Printre itemii care au contribuit cel mai mult la ameliorarea funcțională constatată în grupul memantin s-au numărat capacitatea pacienților de a conversa, de a strânge de pe masă și de a arunca gunoiul, toți acești itemi fiind semnificativ superiori în comparație cu placebo (Figura 4)<sup>3</sup>. A existat, de asemenea, o tendință în favoarea memantinului în privința itemilor „capacitatea de a folosi telefonul” și „ieșirii în afara locuinței”<sup>3</sup>.

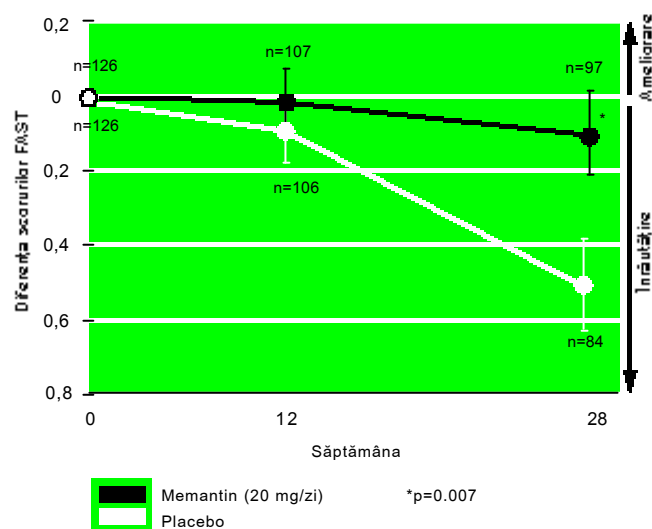
Pacienții tratați cu memantin au manifestat semnificativ mai puțină deteriorare a stadiului lor funcțional al DA, în urma evaluării FAST (Tabelul 2)<sup>1</sup>.

Scala FAST permite evaluarea capacităților funcționale ale pacienților cu DA. În acest studiu starea pacienților care au luat memantin s-a deteriorat semnificativ mai puțin în cursul studiului comparativ cu grupul placebo<sup>1</sup>. La 28 de săptămâni, pacienții tratați cu memantin au pierdut mai puțină funcționalitate iar diferența față de placebo a fost semnificativă statistic ( $p=0,007$ , Figura 5)<sup>1</sup>.

**Figura 4.** Modificarea medie față de momentul inițial a scorurilor la itemii ai ADCS-ADLsev după 28 de săptămâni de tratament cu memantin (20 mg/zi) sau cu placebo, analiză CO<sup>3</sup>.



**Figura 5.** Modificarea medie ( $\pm$ ESM) a scorurilor FAST față de momentul inițial în cursul celor 28 de săptămâni de tratament cu memantin (20 mg/zi) sau cu placebo, analiză CO<sup>1</sup>.

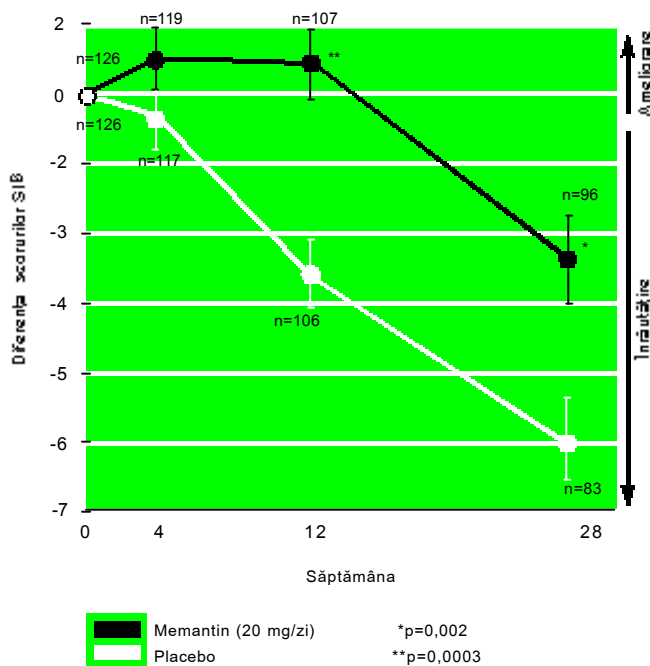


### Cogniția

Ameliorările observate cu memantin în privința funcționării și a impresiei globale, indicate de scorurile la CIBIC-plus și la ADCS-ADLsev, au fost concordante cu efectul favorabil al memantinului asupra cogniției.

Performanța grupului tratat cu memantin a fost semnificativ superioară față de placebo în privința funcției cognitive măsurate cu SIB (Tabelul 2)<sup>1</sup>. Diferența dintre grupuri a fost semnificativă încă de la 12 săptămâni și s-a menținut pe întreg parcursul studiului<sup>3</sup>. După 28 de săptămâni de tratament reducerea scorurilor SIB ale grupului tratat cu memantin a fost de 4,5 puncte, în comparație cu 10,2 puncte în grupul placebo, rezultând într-o diferență terapeutică medie de 5,7 puncte în favoarea memantinului ( $p=0,002$ , Figura 6)<sup>1</sup>.

**Figura 6.** Modificarea medie ( $\pm$ ESM) a scorurilor SIB față de momentul inițial în cursul celor 28 de săptămâni de tratament cu memantin (20 mg/zi) sau cu placebo, analiză CO<sup>1,3</sup>.

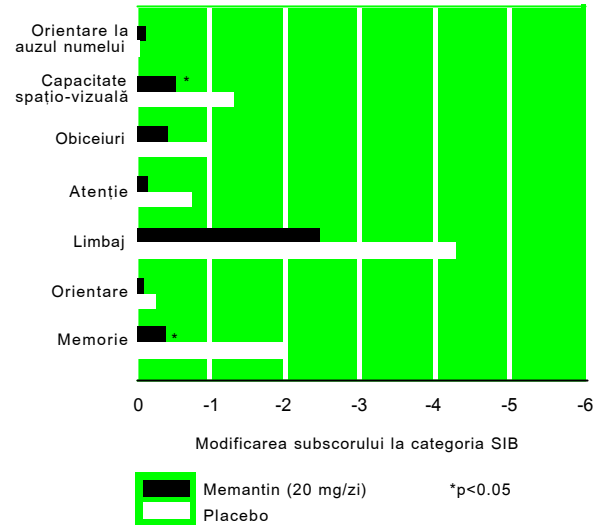


Cu toate că pacienții cu DA moderat de severă până la severă manifestă declin cognitiv progresiv, reflectat de descreșterea scorurilor SIB, în grupul tratat cu memantin pacienții s-au stabilizat la nivelul de la momentul inițial sau la un nivel superior acestuia timp de cel puțin 3 luni, în timp ce în grupul placebo a fost constatată o deteriorare progresivă pe întreg parcursul studiului (Figura 6)<sup>1</sup>. Dintre categoriile SIB, ameliorări semnificative s-au constatat în privința memoriei și a capacităților vizuale-spațiale, cu tendințe intense în domeniul limbajului ( $p=0,052$ ) și în acela al obiceiurilor ( $p=0,059$ , Figura 7)<sup>27</sup>.

**Comportamentul**

NPI include atât evaluarea comportamentului pacientului cât și evaluarea efortului depus de asistator<sup>24</sup>. În cadrul evaluării comportamentului pacientului, la 12 săptămâni s-a

**Figura 7.** Modificarea medie față de momentul inițial a subscorurilor la categoriile SIB după 28 de săptămâni de tratament cu memantin (20 mg/zi) sau cu placebo, analiză CO<sup>27</sup>.



observat o diferență semnificativă în favoarea memantinului ( $p=0,022$ , analiza CO), iar diferența s-a menținut favorabilă memantinului pe tot parcursul studiului, cu toate că nu a fost semnificativă în săptămâna 28<sup>1,3</sup>.

**Utilizarea resurselor**

În cursul perioadei de tip dublu-orb de 28 de săptămâni, asistatorii pacienților din grupul placebo au folosit 445 ore/lună (aproximativ 15 ore/zi) pentru sarcini de îngrijire și supraveghere, ceea ce a reprezentat cu 42 ore/lună mai mult decât timpul consumat de asistatorii pacienților care au primit memantin (Tabelul 3)<sup>28</sup>. Evaluând diferențele inițiale dintre grupuri (ANCOVA), analiza RUD (*Resource Utilisation in Dementia*) arată că asistatorii pacienților din grupul tratat cu memantin au folosit, în medie, cu 52 de ore mai puțin pe lună pentru sarcini de îngrijire în comparație cu asistatorii pacienților din grupul placebo ( $p=0,02$ , analiză TPP)<sup>28</sup>.

Un pacient din grupul tratat cu memantin și cinci pacienți din grupul placebo care au locuit într-un mediu comunitar s-au mutat într-un mediu instituțional pe parcursul studiului<sup>28</sup>. La săptămâna 28 a existat un avantaj semnificativ statistic în privința statutului rezidențial al pacienților tratați cu memantin ( $p=0,04$ , analiză tip TPP, testul chi pătrat)<sup>28</sup>. Analizele mai amănunțite au susținut această constatare, evidențiind tendința în favoarea unui avantaj pentru pacienții tratați cu memantin sub raportul întârzierii instituționalizării ( $p=0,052$ , analiză TPP, testul log-rank)<sup>28</sup>. În asociere cu datele despre eficacitate ale acestui studiu, rezultatele de mai sus sugerează că memantinul este un tratament cost-eficient al DA moderat de severă până la severă<sup>28</sup>.

**Tabelul 3.** Evaluarea efortului la asistatorii pacienților tratați cu memantin (20 mg/zi) comparativ cu placebo timp de 28 de săptămâni, analiză TPP<sup>28</sup>.

	Memantin 20 mg/zi (n=90)	Placebo (n=76)
Timp asistator <sup>a</sup> , media în ore/lună (DS)	413,46 (234,27)	455,64 (232,70)
Reducerea efortului <sup>b</sup> , media în ore/lună (DS)	9,81 (29,60)	14,05 (38,72)

<sup>a</sup> Timpul consumat de asistator include timpul folosit pentru sarcini de îngrijire cum ar fi ajutorarea pacientului să folosească closetul, să mănânce, să se îmbrace, să își facă toaleta, să meargă, să facă baie, să facă cumpărături, să gătească, să spele rufăria, să facă gospodărie în general, să își ia medicamentele, să iasă în afara locuinței, să își țină finanțele în ordine, supraveghere generală. Timpul consumat de asistator a fost limitat la 720 de ore, care este numărul maxim de ore dintr-o lună.

<sup>b</sup> Reducerea efortului a inclus reducerile permanente și temporare ale muncii retribuite.

Tratamentul cu memantin (20 mg/zi) a rezultat în ameliorarea semnificativă a domeniilor centrale: funcționare, cogniție și răspuns global, la pacienții cu DA moderat de severă până la severă.

Memantinul ameliorează capacitatea pacienților de a efectua activitățile vieții cotidiene, ajutându-i astfel să își mențină un grad de independență și reducând eforturile asistatorilor.

Memantinul încetinește declinul cognitiv.

Transferul în azile pe termen lung are loc mai târziu la pacienții care iau memantin.

Memantinul furnizează pacienților, asistatorilor și societății beneficii semnificative din punct de vedere clinic.

## Studiul MRZ-9403

Studiul MRZ-9403 a investigat eficacitatea și tolerabilitatea memantinului în doza de 10 mg/zi la pacienții cu demență moderată până la severă pe o perioadă de 12 săptămâni<sup>29</sup>. Acest studiu a inclus pacienți cu demență vasculară (DVA) precum și pacienți cu DA<sup>29</sup>. În această secțiune sunt prezentate date despre ambele grupuri de pacienți, dar se pune accentul pe datele subgrupului cu DA, care a constituit aproximativ 50% din populația studiului<sup>29</sup>.

### Obiectiv

Obiectivul studiului MRZ-9403 a fost acela de a evalua eficacitatea și tolerabilitatea a 12 săptămâni de tratament cu o doză orală fixă de memantin la pacienții din azile, cu demență moderată până la severă<sup>29</sup>. Dat fiind că acest studiu a inclus pacienții cu DA severă, a căror speranță

medie de viață este de numai câțiva ani, a părut rezonabil ca, la această populație de pacienți, să se ceară eficacitate demonstrabilă în curs de 3 luni.

### Design

Este vorba despre un studiu cu durata de 12 săptămâni, de tip multicentric, randomizat, controlat placebo, dublu-orb, cu grupuri paralele, care s-a desfășurat în șapte centre (un spital psihiatric și șase azile) în Letonia (cap. Riga)<sup>29</sup>. Pacienții au fost randomizați în două grupuri egale și au luat fie placebo, fie memantin (10 mg/zi) pe durata studiului<sup>29</sup>. Pacienții repartizați în grupul memantin au luat medicamentul în doză de 5 mg/zi în prima săptămână, iar doza a fost crescută la 10 mg/zi în săptămâna 2 a studiului<sup>29</sup>.

### Selecția pacienților

Au fost incluși în studiu pacienți instituționalizați de sex masculin sau feminin, cu vârste cuprinse între 60-80 ani, cu demență moderată până la severă<sup>29</sup>. Pacienții au fost incluși dacă au manifestat simptome de demență timp de cel puțin 12 luni și dacă au satisfăcut următoarele criterii:

- Criteriile DSM-III-R
- Stadiul 5-7 GDS
- Scor MMSE mai mic de 10 puncte<sup>7,8,29,30</sup>.

Pentru a defini subgrupul de pacienți cu DVA s-a folosit HIS modificată și, dacă a fost necesar, tomografia computerizată<sup>29,31</sup>.

### Evaluarea eficacității

Evaluările din cadrul studiului au avut loc inițial și la săptămânile 1, 4, 8 și 12 (sau la abandonarea studiului). Metodele de evaluare a eficacității au fost:

- Scorul CGI-C
- Scorul la subscala de dependență de îngrijire a BGP
- Itemii 1 și 3 ai scorului CGI (scorul CGI-S și indicele de eficacitate)
- Scorul BGP total și scorurile la subscalele de agresivitate, inabilitate fizică, comportament depresiv, incapacitate mintală și inactivitate
- Scorul testului D modificat<sup>3,29,32-35</sup>.

Pentru subgrupul DA s-au efectuat analize separate ale domeniilor global, cognitiv și de funcționare ale BGP<sup>36</sup>.

### Caracteristicile inițiale

Din cei 167 de pacienți randomizați, 166 au fost incluși în analiza ITT, cu caracteristici bine echilibrate la momentul inițial (datele lipsă la sfârșitul studiului au fost înlocuite cu valorile cele mai nefavorabile)<sup>29</sup>. Șapte pacienți din grupul tratat cu memantin și opt pacienți din grupul placebo au fost excluși din analiza TPP (tratați în conformitate cu protocolul) în urma întreruperii tratamentului sau în urma unor încălcări ale protocolului<sup>29</sup>.

### Subgrupul DA la începutul studiului

Subgrupul DA a fost definit în mod prospectiv. Diagnosticul de DA (scor total la HIS mai mic de 5 puncte) a fost confirmat la 79 pacienți<sup>36</sup>. Vârsta medie a acestui subgrup a fost de 74 de ani. Un număr de 26 de pacienți au fost de sex masculin, iar 53 au fost de sex feminin; 41 au primit memantin iar 38 au primit placebo<sup>36</sup>. Toți au fost rezidenți ai unor azile pe întregul parcurs al studiului<sup>29</sup>.

### Tratamentul cu memantin rezultă în ameliorarea funcțională și globală a pacienților

#### cu demență moderată până la severă

Rezultatele studiului arată că tratamentul cu memantin duce la ameliorare funcțională și globală în comparație cu placebo, conform evaluărilor cu ajutorul scorurilor CGI-C și al scorurilor de dependență de îngrijiri BGP<sup>29</sup>. La sfârșitul studiului, răspunsul pozitiv în favoarea memantinului potrivit scalei CGI-C s-a constatat la 73% comparativ cu 45% din pacienții care au primit placebo ( $p < 0,001$ , analiză ITT)<sup>29</sup>. Rezultatele pentru subscorul BGP “dependență de îngrijire” au constat în ameliorarea cu 3,1 puncte datorată memantinului, în comparație cu 1,1 puncte în grupul placebo ( $p = 0,016$ , analiză ITT)<sup>29</sup>. Rezultatele ameliorării funcționării cu memantin au fost susținute și de analizele

finale secundare ale testului D care evaluează funcțiile ADL de bază<sup>29</sup>.

## Evaluarea eficacității – prezentare detaliată

### Modificarea globală

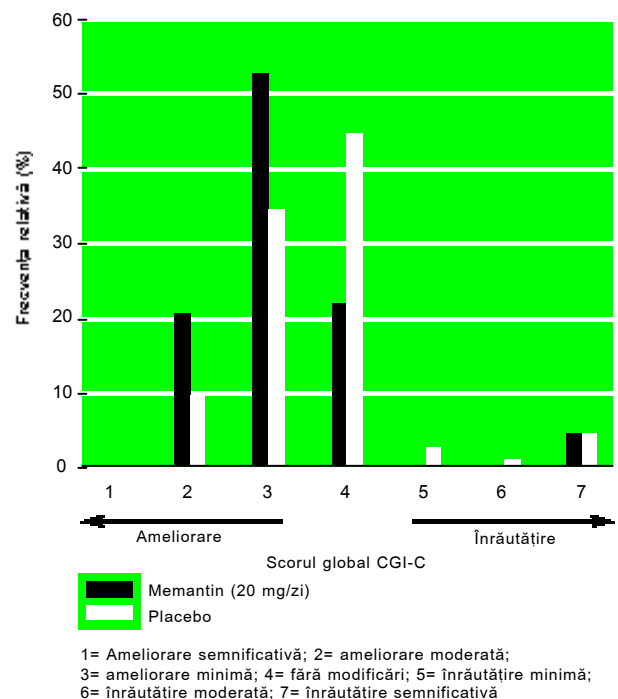
Cele trei categorii ale scorurilor CGI-C care indică o ameliorare (“foarte mult ameliorat”, “mult ameliorat” și “minim ameliorat”) au fost considerate răspuns la tratament iar categoria “nici o modificare” și cele trei categorii care au indicat înrăutățirea simptomelor (“minim înrăutățit”, “mult înrăutățit” și “foarte mult înrăutățit”) au fost clasificate ca non-răspuns terapeutic<sup>29</sup>.

În populația ITT generală a studiului, la săptămâna a patra s-a realizat o rată de răspuns de 59% în grupul memantin, iar rata de răspuns a crescut în continuare până la 73% la finele studiului (săptămâna 12), în comparație cu 40% și, respectiv, 45% în grupul placebo<sup>29</sup>. Mai mult, memantinul a furnizat beneficii precoce, cu atingerea precoce a semnificației statistice în cursul studiului; memantinul a fost superior față de placebo încă din săptămâna 4 ( $p = 0,006$ ) iar diferența semnificativă dintre grupuri s-a menținut până la sfârșitul studiului ( $p < 0,001$ , testul Wilcoxon stratificat pentru diferența generală dintre grupurile terapeutice în termenii modificării față de situația inițială)<sup>29</sup>. Distribuția pacienților din fiecare categorie a CGI-C este prezentată în Figura 8. Rezultate similare s-au obținut și în analiza subgrupului DA<sup>36</sup>.

**Tabelul 4.** Caracteristicile inițiale medii ale populației ITT<sup>29</sup>.

Caracteristica	Memantin (10 mg/zi) (n=82)	Placebo (n=84)	Total (n=166)
<b>Vârsta (ani ±DS)</b>			
Bărbați	67,7 ± 5,1	69,1 ± 5,8	68,4 ± 5,5
Femei	73,6 ± 5,8	74,2 ± 5,3	73,9 ± 5,6
<b>Sexul, n (%)</b>			
Masculin	33(40)	37(44)	70(42)
Feminin	49(60)	47(56)	96(58)
<b>Severitatea bolii</b>			
Scorul MMSE ± DS	6,6 ± 2,7	6,1 ± 2,8	6,3 ± 2,7
<b>GDS (%)</b>			
Moderat de sever	3,7	3,6	3,6
Sever	91,5	89,3	90,4
Foarte sever	4,9	7,1	6,0
<b>Scorul sumă HIS ± DS</b>	5,2 ± 2,9	5,7 ± 3,2	5,5 ± 3,1
<b>Scorul total HAMD ± DS</b>	8,5 ± 2,0	8,9 ± 2,1	8,7 ± 2,1
<b>CGI-S (%)</b>			
Semnificativ bolnav	63	47	55
Sever bolnav	32	39	36
Extrem de bolnav	5	13	9
<b>Scorurile BGP ± DS</b>			
Dependență de îngrijire	21,3 ± 7,6	21,8 ± 7,7	21,5 ± 7,6
Agresivitate	2,01 ± 2,2	2,13 ± 2,1	2,07 ± 2,1
Inabilitate fizică	2,78 ± 1,8	3,27 ± 2,0	3,03 ± 1,9
Comportament depresiv	2,49 ± 1,4	2,81 ± 1,3	2,65 ± 1,4
Incapacitate mintală	3,63 ± 1,9	3,51 ± 2,0	3,57 ± 1,9
Inactivitate	10,93 ± 2,3	11,42 ± 2,0	11,17 ± 2,1

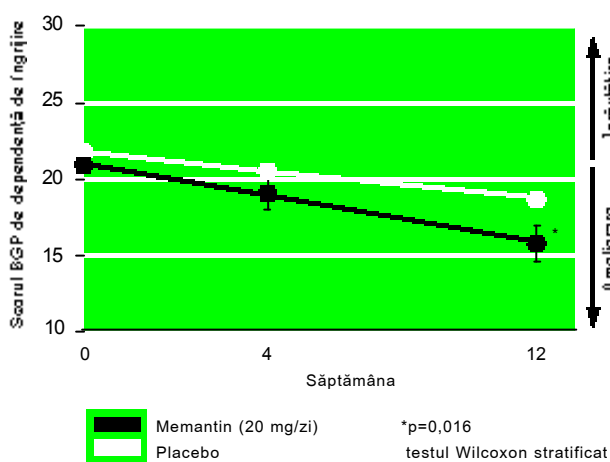
**Figura 8.** Procentele de pacienți din fiecare din cele șapte categorii ale scorului global la CGI-C în săptămâna 12 de tratament cu memantin (10 mg/zi) sau cu placebo, analiză ITT<sup>29</sup>.



**Funcționarea (dependența de îngrijire)**

Memantinul a fost mai eficient decât placebo în privința reducerii scorurilor BGP de dependență de îngrijire (Figura 9)<sup>29</sup>. La sfârșitul săptămânii 12 de tratament scorurile BGP medii ale dependenței de îngrijire s-au redus cu 3,1 puncte în grupul memantin comparativ cu 1,1 puncte în grupul placebo, o diferență semnificativă statistic în favoarea memantinului (p=0,016 Figura 9)<sup>29</sup>.

**Figura 9.** Media (± ESM) scorurilor BGP de dependență de îngrijire la pacienții cu demență în cursul tratamentului cu memantin (10 mg/zi) sau cu placebo timp de 12 săptămâni, populația ITT (n=166)<sup>3,29</sup>.



**Severitatea bolii**

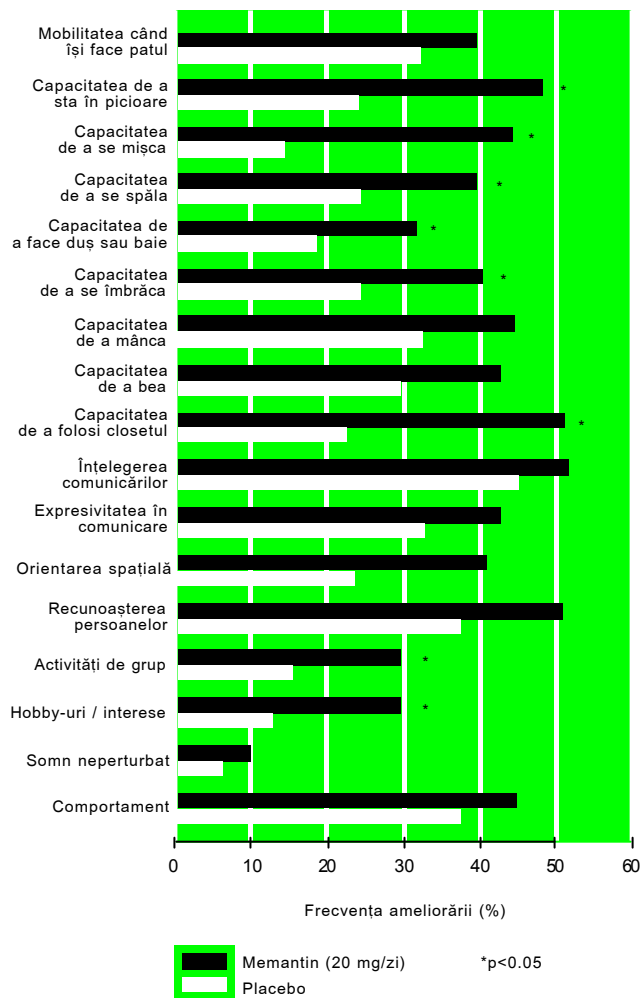
Rezultatele CGI-S au evidențiat ameliorarea evidentă sau ușoară la 78% din pacienții tratați cu memantin în comparație cu 53% la pacienții tratați cu placebo<sup>29</sup>.

**Comportament și funcționare**

A existat o diferență semnificativă statistic între tratamente în favoarea memantinului, evaluată pe baza scorurilor totale la BGP<sup>29</sup>. În grupul tratat cu memantin scorul total al BGP a scăzut cu 7,2 puncte în comparație cu 4,6 puncte în grupul placebo, reflectând o diferență de 2,6 puncte între tratamente în favoarea memantinului (p=0,015, analiză ITT)<sup>29</sup>.

Ameliorarea funcționării prin tratamentul cu memantin a fost evidențiată, de asemenea, de către testul D modificat (Figura 10). Ratele de răspuns au fost mai mari în grupul tratat cu memantin pentru fiecare item, atingând semnificația statistică la 8 din cei 16 itemi (Figura 10)<sup>29</sup>.

**Figura 10.** Procentele de pacienți cu demență care și-au ameliorat capacitatea de a efectua itemii ai testului D, analiză ITT (n=151)<sup>75</sup>.



**Memantinul în subgrupul DA**

Memantinul a fost, de asemenea, eficient și în grupul DA. Cu toate că mărimea subgrupului DA a fost relativ mică, rezultatele din toate cele trei domenii principale - cognitiv, funcțional și global - au fost înalt semnificative în favoarea memantinului (Tabelul 5).

Pacienții cu demență moderată până la severă (DA și DVa) au beneficiat de tratamentul cu memantin și încă din săptămâna 12 se pot demonstra diferențe semnificative statistic în cadrul domeniilor principale.

Tratamentul cu memantin a rezultat în ameliorarea funcțională, cognitivă și globală și în reducerea dependenței de îngrijire la pacienții cu DA, conform evaluării cu ajutorul scorurilor BGP și CGI-I.

Studiul furnizează dovezi solide în sprijinul utilizării memantinului la pacienții cu demență moderată până la severă și demonstrează clar că starea generală a pacienților care primesc memantin se înrăutățește mai lent decât în absența tratamentului.

**Tabelul 5.** Modificarea medie față de momentul inițial a modalităților de evaluare a eficacității în subgrupul de pacienți cu DA după 12 săptămâni de tratament cu memantin (10 mg/zi) sau cu placebo<sup>36</sup>.

	Analiză LOCF			Analiză CO		
	Memantin (n=41)	Placebo (n=38)	Diferența (p)*	Memantin (n=39)	Placebo (n=37)	Diferența (p)*
Scorul BGP de cogniție**	-2,00	-1,03	0,97 (0,007)	-2,10	-1,05	1,005 (0,004)
Scorul BGP de dependență de asistență (funcționare)	-5,76	-2,79	2,97 (0,003)	-6,05	-2,89	3,16 (0,002)
Scorul CGI-C	3,15	3,47	0,32 (0,002)	3,08	3,46	0,38 (0,005)

\*Valorile lui p se bazează pe testul CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) asupra mediilor brute (folosind scorul modificat ridit [ridit=suma rangurilor medii]), controlate pentru fiecare centru de studiu

\*\*Valorile negative reprezintă ameliorare.

## Concluzii

Studiile MRZ-9605 și MRZ-9403 demonstrează că memantinul este un tratament nou, promițător al DA, întârziind semnificativ deteriorarea funcțională și cognitivă din cadrul DA. În consecință este necesar să luăm în considerare relevanța acestor rezultate pentru pacienți, pentru persoanele care îi îngrijesc și pentru comunitate.

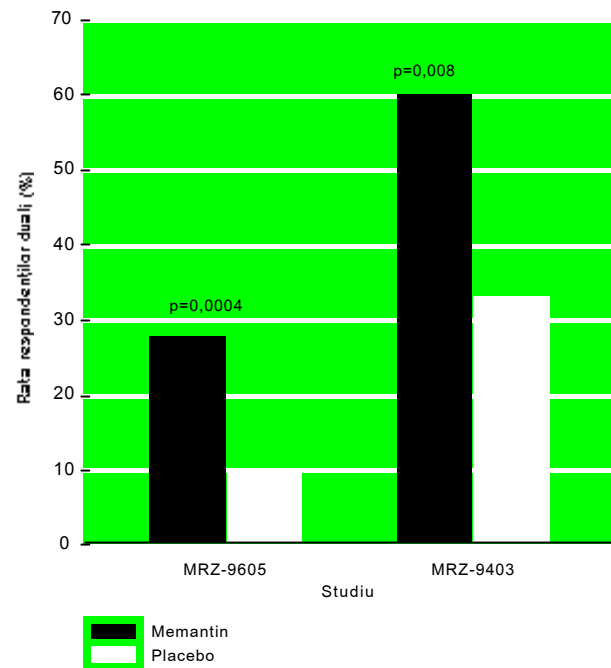
### Ratele de răspuns la memantin

Definiția răspunsului în studiul MRZ-9605 a fost ameliorarea sau absența modificărilor într-un domeniu global (scorul CIBIC-plus) împreună cu ameliorarea sau absența modificărilor fie în domeniul funcțional (scorul ADCS-ADLsev), fie în cel cognitiv (scorul SIB)<sup>1</sup>. În conformitate cu această definiție, a răspuns la tratament un număr semnificativ mai mare de pacienți tratați cu memantin în comparație cu cei din grupul placebo (29% versus 10%,  $p < 0,001$ , analiză ITT; Figura 11)<sup>1</sup>.

Mai mult, atunci când pentru a evalua răspunsul a fost folosit criteriul de ameliorare sau de stabilizare al tuturor celor trei scoruri (CIBIC-plus, ADCS-ADLsev și SIB), rata respondenților în grupul tratat cu memantin a fost de aproape 2 ori mai mare decât cea din grupul placebo<sup>37</sup>.

În studiul MRZ-9403, răspunsul a fost definit ca ameliorarea cu 15% sau mai mare a funcționării (măsurată prin scorul BGP de dependență de îngrijiri) împreună cu o ameliorare globală, măsurată printr-o creștere a scorurilor la

**Figura 11.** Ratele de răspuns dual în studiile MRZ-9605 (analiză ITT) și MRZ-9403 (analiză TPP)<sup>29,37</sup>.



Răspunsul dual în studiul MRZ-9605 a fost definit din punct de vedere prospectiv ca stabilizarea sau ameliorarea în două domenii independente. Răspunsul dual în studiul MRZ-9403 a fost definit ca ameliorarea cu 15% sau mai mult a scorului BGP de dependență de îngrijire și ca ameliorarea generală a scorului CGI-C.

CGI-C<sup>29</sup>. Ameliorarea, și nu ameliorarea sau stabilizarea, a constituit răspunsul necesar în acest studiu, având în vedere durata lui mai scurtă (12 săptămâni). În populația totală TPP, care a inclus pacienți cu demență vasculară sau cu DA, 65% (dependența de îngrijire BGP) și 76% (scorul CGI-C) din pacienți au răspuns la tratamentul cu memantin<sup>29</sup>. Ratele de răspuns corespunzătoare din grupul placebo au fost de numai 40% și, respectiv, 45%<sup>29</sup>.

Rata generală de răspuns coincident (răspuns în conformitate cu ambele criterii - cel funcțional și cel de ameliorare generală) în grupul tratat cu memantin a fost de 61%, în comparație cu 32% în grupul placebo (Figura 11)<sup>29</sup>. În subgrupul pacienților cu DA, memantinul a produs, de asemenea, o rată de răspuns global de 61% în comparație cu 26% în grupul placebo ( $p=0,003$ )<sup>36</sup>. O astfel de diferență atât de înalt semnificativă statistic între cele două grupuri confirmă relevanța clinică a acestor rezultate și susține în mod clar utilizarea clinică a memantinului la această populație de pacienți.

Rezultatele de mai sus sunt cu atât mai importante și mai notabile cu cât nici un studiu clinic anterior al vreunui medicament împotriva DA nu a demonstrat până acum un efect semnificativ asupra ratelor de răspuns<sup>3</sup>.

### **Memantinul și funcționarea**

Metodele utilizate pentru evaluarea capacității funcționare a pacientului în studiile MRZ-9605 și MRZ-9403 au fost scorurile la ADCS-ADLsev și scorurile BGP de dependență de îngrijire<sup>1,29</sup>. În ambele studii, memantinul a fost în mod clar superior în comparație cu placebo<sup>1,29</sup>.

### **Memantinul și măsurile globale ale DA**

În ambele studii, memantinul a fost semnificativ superior față de placebo, conform scorurilor globale CIBIC-plus și CGI-C, fapt ce reflectă relevanța clinică a tratamentului cu memantin<sup>1,29</sup>.

### **Memantinul și funcția cognitivă**

Natura DA face dificilă evaluarea exactă și sensibilă a funcției cognitive la pacienții cu boală moderată până la severă<sup>29</sup>. Cu toate acestea, în studiul MRZ-9605 s-a aplicat SIB, pentru că s-a demonstrat că acest instrument de lucru este sensibil la modificarea funcției cognitive la acest tip de pacienți<sup>1,26</sup>. În acest studiu cu durata de 28 săptămâni, începând din săptămâna 12 și în continuare s-a constatat ameliorarea semnificativă a cogniției în comparație cu placebo în urma tratamentului cu memantin, conform măsurătorilor SIB<sup>1,3</sup>.

Analiza itemului BGP referitor la cogniție în studiul MRZ-9403 la pacienții cu DA a relevat, de asemenea, un efect benefic înalt semnificativ al memantinului asupra cogniției (Tabelul 5)<sup>36</sup>.

### **În ce mod sunt ajutați de către memantin asistatorii și comunitatea ca un singur tot?**

Cantitatea de timp utilizată pentru îngrijirea de bază se ridică până la aproape 60% din timpul consumat pentru îngrijirea pacienților cu DA avansată<sup>39</sup>. Orice diferență între memantin și placebo privind timpul de îngrijire sau timpul înainte ca pacienții să ajungă în azile pe termen lung este relevantă din punct de vedere clinic iar rezultatele ambelor studii arată că pacienții vor necesita mai puțină îngrijire dacă vor fi tratați cu memantin.

### **Eficacitatea clinică pe termen lung**

În urma fazei dublu-orb cu durata de 28 săptămâni a studiului MRZ-9605, cei 175 de pacienți care au parcurs studiul sub tratament cu memantin sau cu placebo au continuat tratamentul cu memantin (20 mg/zi) pentru încă 24 de săptămâni<sup>3,40</sup>.

În faza dublu-orb a studiului, pacienții care au luat memantin au avut o rată a deteriorării stării generale semnificativ mai lentă decât cei care au luat placebo<sup>1</sup>. În faza de extensie pe termen lung, rata înrăutățirii stării pacienților care au luat placebo și au trecut la memantin a fost încetinită în comparație cu proiecțiile deteriorării lor ulterioare<sup>40</sup>. Ratele declinului măsurilor eficacității

constituite de scorurile globale la CIBIC-plus (Figura 12), scorurile ADCS-ADLsev (Figura 13) și scorurile SIB (Figura 14) au fost reduse de memantin în fostul grup placebo<sup>3</sup>.

Modificarea pantei reprezentării grafice după săptămâna 28 la foștii pacienți din grupul placebo a fost semnificativă statistic în toate cele trei domenii<sup>3</sup>. Împreună cu modificarea pantei declinului la foștii pacienți din grupul placebo precum și alături de curba nemodificată a declinului la pacienții tratați anterior cu memantin, aceste observații concordante în toate cele trei domenii subliniază eficacitatea susținută a memantinului pe o perioadă de tratament de 12 luni<sup>3</sup>.

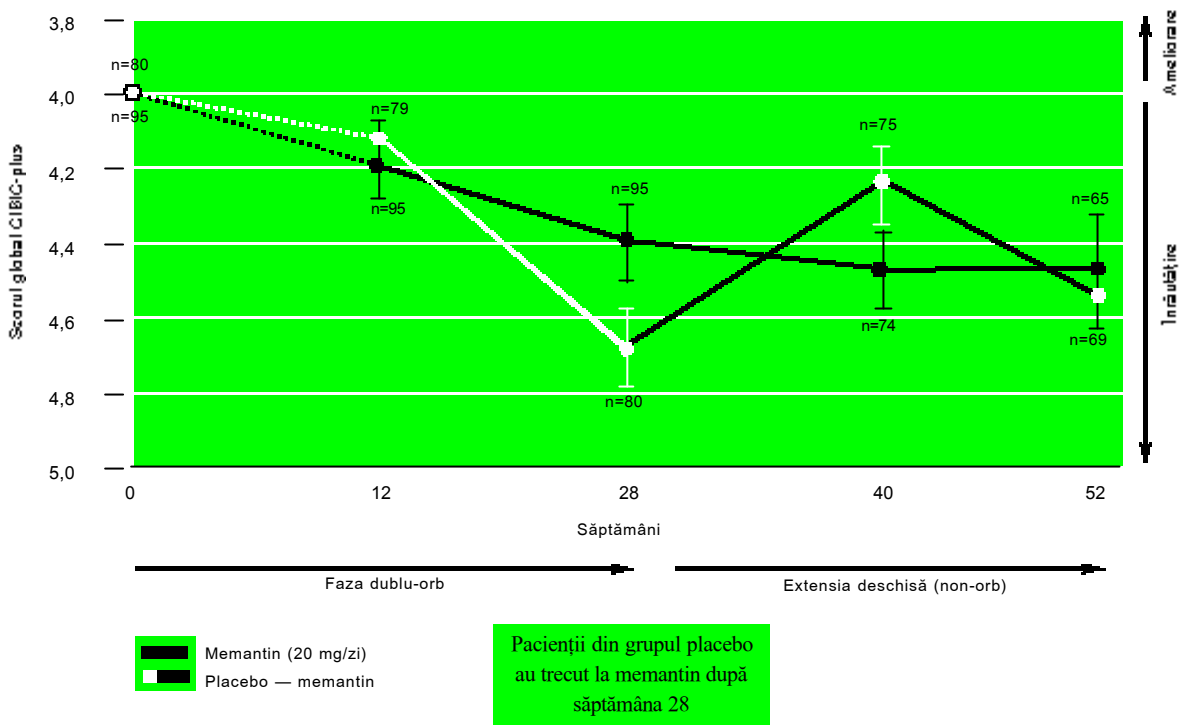
### **Memantinul în asociere cu inhibitorii acetilcolinesterazei**

Recent au fost anunțate rezultatele preliminare ale primului studiu care a cercetat memantinul în asociere cu donepezil, un inhibitor al acetilcolinesterazei (AChEI)<sup>41</sup>. Acest trial clinic de faza III, multicentric, randomizat, controlat placebo, desfășurat în SUA, a studiat eficacitatea memantinului în terapie asociată cu inhibitorul acetilcolinesterazei, donepezil. Studiul a implicat peste 400 de pacienți cu diagnosticul de boală Alzheimer moderată până la severă. Pacienții care au primit combinația de memantin cu donepezil s-au comportat semnificativ mai bine decât pacienții care au primit donepezil și placebo. Pacienții tratați timp de 6 luni cu memantin și donepezil au manifestat o ameliorare susținută a funcției cognitive în comparație cu momentul inițial, așa cum a fost măsurată cu SIB. Spre comparație, funcția cognitivă a pacienților tratați cu donepezil și placebo a continuat să se deterioreze față de momentul inițial. La săptămâna 24, diferența dintre cele două grupuri terapeutice a fost favorabilă grupului memantin/donepezil în mod semnificativ statistic ( $p < 0,001$ ). Conform scalei de evaluare ADCS-ADL, pacienții aflați sub terapie combinată au manifestat o deteriorare semnificativ mai redusă a activităților vieții cotidiene ( $p = 0,028$ ). De asemenea, o diferență semnificativă a stării globale în favoarea pacienților tratați cu memantin/donepezil, în comparație cu donepezil/placebo, a fost demonstrată și la scala CIBIC-plus ( $p = 0,027$ ). Tratamentul cu memantin/donepezil a fost sigur și bine tolerat.

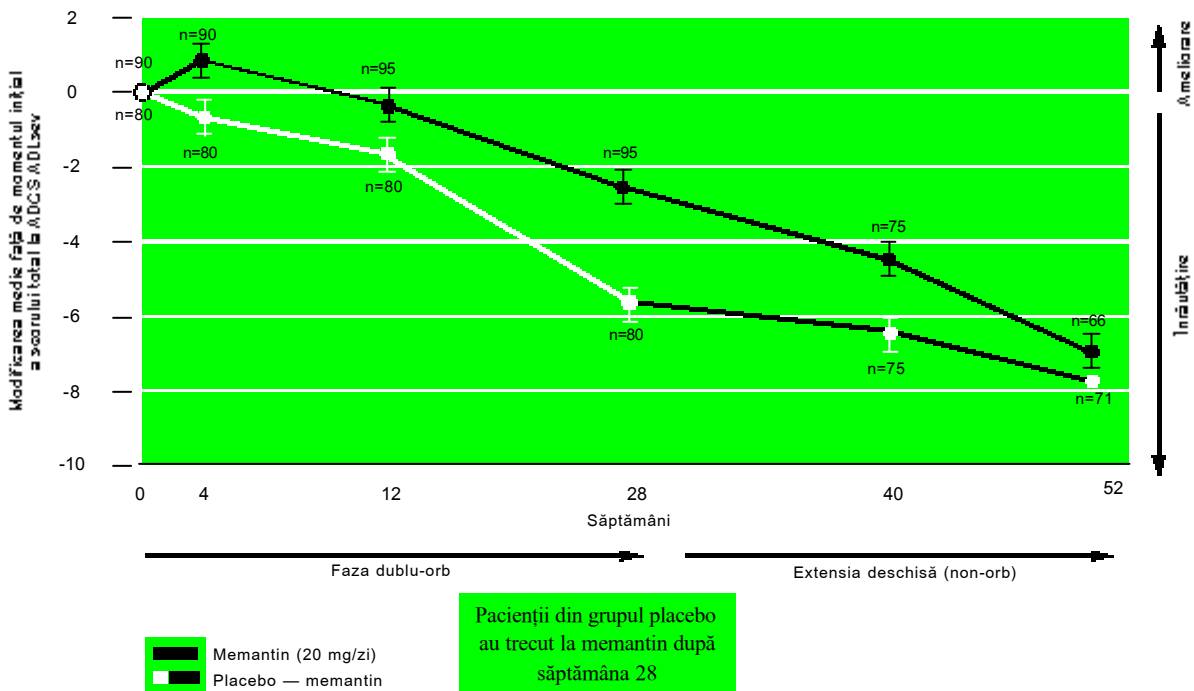
Un studiu prospectiv, de observație post-marketing structurată din partea medicului, efectuat în Germania, furnizează alte date cu privire la siguranța co-tratamentului cu memantin și AChEI în demență<sup>42</sup>. Din cei 158 de pacienți cu demență care au fost incluși în studiu, majoritatea a avut diagnosticul de DA (77%). Nouă la sută din pacienți au avut diagnosticul de DVa<sup>42</sup>.

Cei mai mulți pacienți au primit memantin (84%; doza mediană 4,5 mg/zi) în asociere cu donepezil (84%; doza mediană 10 mg/zi) și rivastigmină (15%; doza mediană 4,5 mg/zi)<sup>42</sup>. Tratamentul a durat de la o lună până la șapte ani pentru memantin și de la cinci săptămâni până la cinci ani

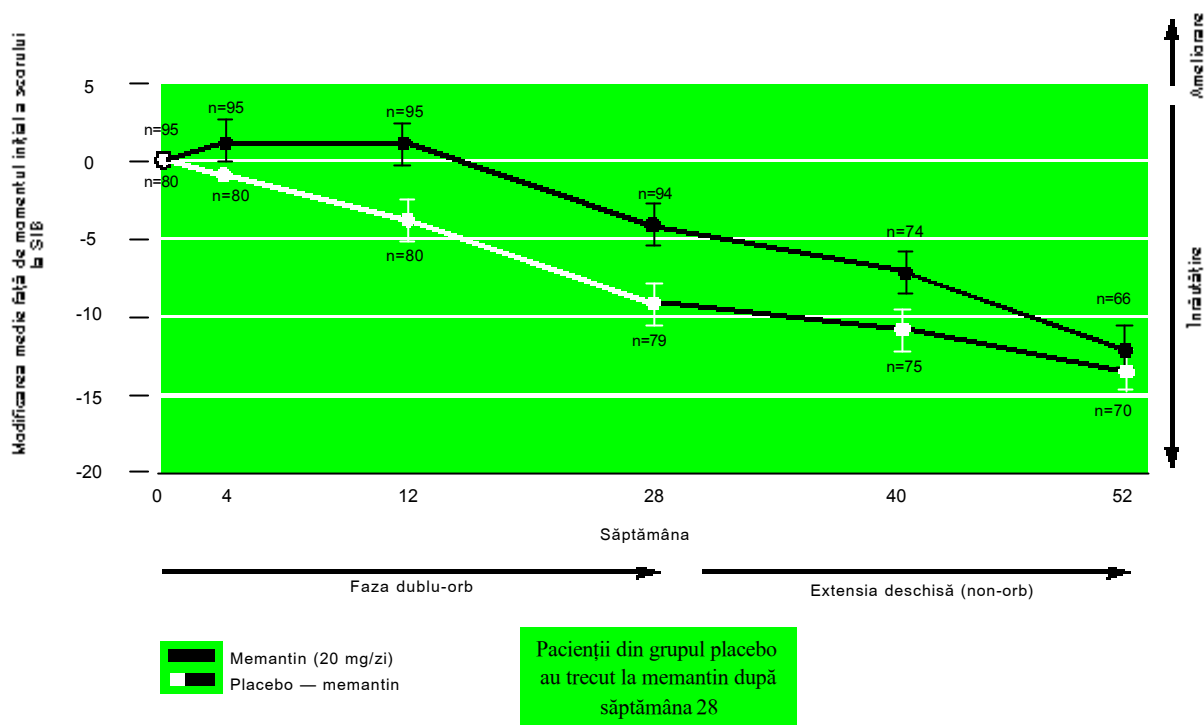
**Figura 12.** Modificarea medie ( $\pm$  ESM) a scorurilor de modificare generală CIBIC-plus în cursul celor 52 de săptămâni de tratament cu memantin (20 mg/zi) sau cu placebo, analiză CO<sup>3</sup>.



**Figura 13.** Modificarea medie ( $\pm$  ESM) a scorurilor ADCS-ADLsev în cursul tratamentului de 52 de săptămâni cu memantin (20 mg/zi) sau cu placebo, analiză CO<sup>3</sup>.



**Figura 14.** Modificarea medie ( $\pm$  ESM) a scorurilor SIB în cursul tratamentului de 52 de săptămâni cu memantin (20 mg/zi) sau cu placebo, analiză CO<sup>3</sup>.



pentru AChE1<sup>42</sup>. Tolerabilitatea asocierii a fost apreciată în cele mai multe cazuri drept “foarte bună” (56%) și “bună” (42%). În practica clinică de rutină, co-tratamentul cu memantin și AChE1 a fost sigur și bine tolerat, fără reacții adverse medicamentoase neașteptate, și nu au fost necesare întreruperi ale tratamentului cauzate de medicație<sup>42</sup>.

Memantinul (20 mg/zi) este un tratament eficient pe termen lung al pacienților cu DA moderat de severă până la severă.

Memantinul încetinește declinul general, al funcționării și al abilităților cognitive asociate cu DA.

## Bibliografie

1. Reisberg B, Doody R, Stoffler A et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2003; 348:1333-1341.
2. Greenamyre JT, Young AB. Excitatory amino acids and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1989; 10:593-602.
3. H Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark. Data on file.
4. European Medicines Evaluation Agency. Ebixa® EPAR, Scientific Discussion. <http://www.eudra.org/humandocs/Humans?EPAR/ebixa/ebixa.htm>
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> ed. Washington, USA: © 1994, American Psychiatric Association.
6. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-944.
7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12:189-198.
8. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1136-1139.
9. Sclan GB, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr* 1992; 4(Suppl. 1):55-69.
10. European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Committee for Proprietary Medicinal products (CPMP). Points to consider on missing data. London, 15 November 2001, CPMP/EWP/1776/99.
11. Warner J, Butler R. Drugs for Alzheimer's disease - more effective agents are needed. *BMJ* 2001; 323:1127.
12. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54 (Suppl. 5):S4-S9.
13. Kokmen E, Beard CM, Offord KP, Kurland LT. Prevalence of medically diagnosed dementia in a defined United States population: Rochester, Minnesota, January 1, 1975. *Neurology* 1989; 39:773-776.
14. United States General Accounting Office. Alzheimer's disease: estimates of prevalence in the United States. Washington DC, USA: US General Accounting Office, 1998.

15. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999; 52:78-84.
16. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998; 51:728-733.
17. Fratiglioni L, Launer LJ, Anderson K et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54 (Suppl. 5): S10-S15.
18. Celsis P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? *Ann Med* 2000; 32:6-14.
19. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1992.
20. Reisberg B, Schneider L, Doody R et al. Clinical global measures of dementia. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(Suppl.3):S8-S18.
21. Galasko D, Bennett D, Sano M et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 (Suppl. 2):S33-S39.
22. Galasko DR, Schmitt FA, Jin S et al. Detailed assessment of cognition and activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21 (Suppl. 21):S168.
23. Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C et al. The Severe Impairment Battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal changes in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 (Suppl. 2):551-556.
24. Cummings JL, Mega M, Gray K et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44:2308-2314.
25. Wimo A, Wetterholm AL, Mastey V, Winblad B. Evaluation of the health-care resource utilization and caregiver time in anti-dementia drug trials - a quantitative battery. In: Wimo A, Jonsson B, Karlsson G, Winblad B, eds. Health economics of dementia. Chichester, UK: John Wiley, 1998; 465-499.
26. Panisset M, Roudier M, Saxton J, Boller F. Severe Impairment Battery. A neuropsychological test for severely demented patients. *Arch Neurol* 1994; 51:41-45.
27. Schmitt FA, Cragar D, Ashford JW et al. Measuring cognition in advanced Alzheimer's disease for clinical trials. *J Neural Transm* 2002; Suppl. 62:135-148.
28. Wimo A, Winblad B, Stoffler A et al. Resource utilization and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(5):1-14.
29. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the MBEST study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:135-146.
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistic manual of mental disorders. Revised 3rd ed. Washington, USA: © 1987, American Psychiatric Association.
31. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA et al. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980; 7:486-488.
32. National institute for Mental health. 028 CGI. Clinical global impressions. In: Guy W, ed. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, MD, USA, 1976; 217-222.
33. van der Kam P, Mol F, Wimmers MFHC. Beoordelingsschaal voor oudere patienten (BOP). The Netherlands: Van Loghum Slaterus, 1971.
34. Ferm L. Behavioural activities in demented geriatric patients. *Gerontol Clin* 1974; 16:185-194.
35. Arnold K, Lehfeld H, Mosler T, Erzigkeit H. Scale properties of the D-scale in severe dementia. 6th International Congress on Alzheimer's disease, Amsterdam, The Netherlands, July 18-23, 1998.
36. Winblad B, Mobius HJ, Stoffler A. Glutamate receptors as a target for Alzheimer's disease - are clinical results supporting the hope? *J Neural Transm* 2002; (Suppl)62:217-225.
37. Memantine Tablets. Summary of Product Characteristics. H. Lundbeck A/S, may, 2002.
38. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Notes for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease (CPMP/EWP/553/95, corrected). London: CPMP, 1997.
39. van der Kam P, Hoeksma BH. De bruikbaarheid van BOP en SIVIS voor het schatten van de werklast in het psychogeriatrisch verpleegehuis. Uitkomsten van een tijdnormstellingsonderzoek. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 1989; 20:159-166.
40. Reisberg B, Mobius HJ, Stoffler A et al. Long-term treatment with the NMDA antagonist memantine: results of a 24-week, open-label extension study in moderately severe to severe Alzheimer's disease. Abstract presented at International Conference on Alzheimer's disease. July 2002, Stockholm, Sweden.
41. Farlow MR, Tariot PN, Grossberg GT et al. Memantine/donepezil dual therapy is superior to placebo/donepezil therapy for treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 60 (Suppl. 1):A412, S48.003.
42. Hartmann S, Mobius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:81-85.

## Programul manifestărilor naționale

### ■ Gerontologie și Geriatrie

București, 8-14 septembrie 2003. Curs de geriatrie cu tema: *"Particularitățile hipertensiunii arteriale în contextul polipatologiei la vârstnici"*.

București, 23-25 octombrie 2003. Conferința Națională de Gerontologie și Geriatrie. *Vârsta a treia în România - prezent și perspective*.

București, 22-26 octombrie 2003. Curs de geriatrie cu tema: *"Implicații clinico-terapeutice ale afecțiunilor osteoarticulare la vârstnici"*

### ■ Medicina fizică și Recuperare

Cluj-Napoca, 15-18 octombrie 2003. A XXXIII-a Conferință Națională Anuală de Recuperare și Medicină Fizică și Consfătuirea Anuală de Balneoclimatologie. *Aspecte interdisciplinare ale recuperării medicale*.

### ■ Neurochirurgie

Galați, 10-11 octombrie 2003. Conferința Națională a Societății Române de Neurochirurgie (cu participare internațională).

*Teme:* - *Managementul multimodal în tumorile de fosă craniană posterioară;*  
- *Atitudini terapeutice în hemoragia subarahnoidiană și aneurismele intracraniene;*  
- *Traumatologie cranio-cerebrală. Aspecte clinico-terapeutice.*

### ■ Neurologie

București, 23-25 septembrie 2003. International Workshop in Neuroscience. *Ischemia/Hypoxia in the Brain: Experimental Methods and Basic Mechanisms*.

București, 26-27 septembrie 2003. The First International Conference of the National Neuroscience Society of Romania.

București, 2-3 octombrie 2003. AVI-a Conferința Națională de Stroke

București, 29 octombrie-1 noiembrie 2003. Conferința Societății de Neurologie din România.

*Teme:* - *Demențele;*  
- *Urgențele neurologice;*  
- *Varia.*

### ■ Paliatologie și Tanatologie

Cluj-Napoca, 25-28 septembrie 2003. Conferința Națională Anuală cu tema: *"Îngrijirile paliative la domiciliu: o provocare pentru echipele multidisciplinare"*.

### ■ Psihiatrie

Craiova, 26-27 septembrie 2003. Conferința Anuală a Asociației Române de Psihofarmacologie.

Oradea, 2-5 octombrie 2003. Al II-lea Congres Național de Psihiatrie. *Tulburările nevrotice în actuala dinamică a factorilor de stres;* și A IX-a Conferința Națională de Psihiatrie Socială - Jubileu: 100 de ani de psihiatrie orădeană.

Focșani, 31 octombrie-2 noiembrie 2003. Simpozion Național de Psihiatrie cu tema *"Agresivitatea și boala psihică"*.

### ■ Reumatologie

Cluj-Napoca, 17-20 septembrie 2003. Congresul Național de Reumatologie.

---

Redacția nu își asumă responsabilitatea pentru modificările apărute după închiderea ediției.



# Hemoragie spontană intracerebeloasă

Paul Pătrașcu<sup>1</sup>, George Iana<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamentul de Neurochirurgie, Spitalul Universitar de Urgență, București, România

<sup>2</sup> Departamentul de Radiologie, Spitalul Universitar de Urgență, București, România

## Rezumat

Hemoragiile spontane de la nivelul cerebelului reprezintă 6-18% din totalul hemoragiilor cerebrale parenchimotoase spontane. 70% din cazuri survin la pacienții vârstnici, cel mai frecvent din cauza hipertensiunii arteriale sistemice. Indicațiile tratamentului chirurgical sunt: deteriorare neurologică progresivă, aspect de hemoragie peste 3 cm în dimensiuni, obstrucție în drenajul lichidului cefalorahidian.

## Prezentare de caz

Pacientă în vârstă de 68 de ani, se prezintă la camera de gardă cu alterarea stării generale, hipertensiune arterială sistemică (240/120 mmHg) și GCS = 6. Debutul a fost acut, cu cefalee, grețuri și vărsături, cu deteriorare neurologică ulterioară și comă.

Examenul CT a evidențiat hemoragie cerebeloasă stângă, cu hidrocefalie secundară consecutivă hemoragiei intraventriculare (Fig. 1).

Tratamentul chirurgical, considerat cel mai adecvat, a constat în drenaj ventricular extern, urmat de rezolvarea chirurgicală a hemoragiei cerebeloase stângi. În figura 2 redăm aspectul CT după intervenție. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, cu recuperare neurologică completă după 1 lună.

figura se va lua  
din nr. ian-febr  
(filmul)

**Figura 1.** Aspect CT de hemoragie intracerebeloasă, înainte de intervenția chirurgicală.

figura se va lua  
din nr. ian-febr  
(filmul)

**Figura 2.** Aspect CT  
de hemoragie  
intracerebe-loasă după  
intervenția chirurgicală.

## Discuție

În cazul pacienților cu hemoragie cerebeloasă și hidrocefalie secundară, intervenția chirurgicală de elecție cuprinde doi timpi: mai întâi drenajul ventricular extern și

apoi cura chirurgicală a hemoragiei de fosă cerebrală posterioară. Drenajul ventricular extern practicat în urgență permite ameliorarea stării pacientului și reduce fenomenele vegetative asociate, temporizând tratamentul chirurgical al hemoragiei intracerebeloase.

# The 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders

Presented by the Alzheimer's Association



July 17-22, 2004

Pennsylvania Convention Center, Philadelphia,  
Pennsylvania, U.S.A.

## Bringing Together Leaders in Dementia Research

For More Information: 1.312.335.5813 [www.alz.org/internationalconference](http://www.alz.org/internationalconference)  
[internationalconference@alz.org](mailto:internationalconference@alz.org)

# The 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders

Presented by the Alzheimer's Association

July 17-22, 2004

## Plenary Speakers

Join your colleagues in Philadelphia and take advantage of this exciting opportunity to learn from leading experts in Alzheimer research. The Scientific Program Committee has selected 15 seminal plenary topics and invited the following not-to-be missed plenary speakers.

### Sunday, July 18, 2004

Epidemiology of Alzheimer's Disease:  
Lessons from Cardiovascular Studies  
Lenore Launer, PhD

National Institute on Aging, Bethesda, Maryland, U.S.A.

Genetics of Alzheimer's Disease

Gerald Schellenberg, PhD  
University of Washington, Seattle, Washington, U.S.A.

ApoE and Alzheimer's Disease: A 10-Year Update

Karl Weisgraber, PhD  
University of California, San Francisco, California, U.S.A.

### Monday, July 19, 2004

Oxidative Mechanisms, Inflammation,  
and Alzheimer's Disease Pathogenesis  
Flint Beal, MD

Cornell University, Ithaca, New York, U.S.A.

Biological Function of APP

Edward Koo, MD  
University of California, La Jolla, California, U.S.A.

Tau and Tauopathies

Eva-Maria Mandelkow, MD, PhD  
Max Planck Institute, Hamburg, Germany

### Tuesday, July 20, 2004

Behavioral and Psychological Symptoms  
of Dementia: Nature and Treatment

Constantine Lyketsos, MD  
Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore,  
Maryland, U.S.A.

Pharmacological and Non-Pharmacological  
Treatments in Alzheimer's Disease

Rachelle Doody, MD, PhD  
Baylor College of Medicine, Houston, Texas, U.S.A.

Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease

Steve Paul, MD  
Eli Lilly and Company, Indianapolis, India, U.S.A.

### Wednesday, July 21, 2004

Cellular Models of Alzheimer's Disease

Nikolaos Robakis, PhD  
Mount Sinai School of Medicine, New York, U.S.A.

Animal Models of Alzheimer's Disease

Karen Hsiao Ashe, PhD  
University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, U.S.A.

Biology of Gamma Secretase

Takeshi Iwatsubo, MD  
University of Tokyo, Tokyo, Japan

### Thursday, July 22, 2004

Molecular Pathology/Histopathology of Alzheimer's  
Disease

John Q. Trojanowski, MD, PhD  
University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.

Imaging in Prediction and Longitudinal  
Assessment of Alzheimer's Disease

Clifford R. Jack, MD  
Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, U.S.A.

Biomarkers in Alzheimer's Disease

Kaj Blennow, MD, PhD  
University of Goteborg, Molndal, Sweden

# Testul MMSE (Mini Mental State Examination) și testul Orologiului

## Testul MMSE (Mini Mental State Examination)

**Durata testului: 10 minute.**

**Interpretare: de către examinator (în acest sens, este necesară o pregătire de specialitate).**

**Indicații principale: evaluarea funcției cognitive.**

Testul MMSE este probabil cel mai folosit instrument pe plan mondial pentru evaluarea funcției cognitive. S-a scris mult despre MMSE și au fost perfecționate variante ale sale, ca de exemplu MMSE standardizat (SMMSE) și MMSE modificat (MMMSE sau 3MSE). Testul s-a dovedit util în diagnosticul precoce al bolii Alzheimer, în asocieri cu un test de fluență verbală; în același timp, au fost stabilite și limitele sale ca test de screening.

Așezați pacientul într-o poziție comodă și stabiliți o bună comunicare. Puneți întrebările în ordinea prezentată. Acordați câte un punct pentru fiecare răspuns corect. Scorul maxim posibil este de 30.

**„Am să vă pun câteva întrebări pentru a aprecia cum funcționează memoria dumneavoastră. Unele sunt foarte simple, altele mai puțin. Încercați să răspundeți cât de bine puteți.”**

### • Orientare

În ce dată suntem astăzi

**Dacă răspunsul este incorect sau incomplet puneți întrebările de mai jos în ordinea specificată:**

1) În ce an suntem ?

2) În ce anotimp ?

3) În ce lună ?

4) În ce dată ?

5) În ce zi a săptămânii suntem ?

**„Acum vreau să vă pun câteva întrebări despre locul în care ne aflăm:”**

6) Care este numele spitalului în care vă aflați (sau adresa medicului) ?

7) În ce oraș ne aflăm ?

8) Care este numele județului în care este acest oraș ?

9) În ce regiune suntem ?

10) La ce etaj ne aflăm ?

### • Memorie imediată

Întrebați pacientul dacă vă permite să-i testați memoria. Apoi roștiți tare și clar numele a trei obiecte, fără vreo legătură între ele, cu pauze de câte o secundă între ele. Cereți pacientului să le repete pe toate trei. Notați cu 1 punct fiecare cuvânt corect repetat; scorul se calculează în funcție de prima încercare de a le repeta (0-3), dar dacă nu reușește de prima dată, reluați testarea până când pacientul repeta toate trei cuvintele (încercați de maxim 5 ori). Dacă pacientul nu le poate învăța pe toate, memoria imediată nu poate fi evaluată corespunzător. „Am să vă spun trei cuvinte. Aș dori să mi le repetați și să încercați să le rețineți deoarece vă voi cere în curând să mi le spuneți din nou:”

11) Tigara ?

12) Floare ?

13) Usa ?

### • Atenție și calcul mental

Pacientul trebuie să scadă din 7 în 7 pornind de la 100 și să se oprească după 5 scăderi. Notați cu 1 punct fiecare scădere corectă; dacă greșește întrebați "sunteți sigur?", iar dacă răspunsul este corect acordați punctul:

14) 100 - 7

15) 93 - 7

- 16) 86 - 7
- 17) 79 - 7
- 18) 72 - 7

Alternativ: daca pacientul nu poate îndeplini testul anterior, cereți-i sa rosteasca invers cuvântul „avion”: A\_V\_I\_O\_N. Scorul corespunde numărului de litere aflate în poziție corectă.

În scorul total MMSE va fi inclus rezultatul doar unuia dintre cele două teste alternative.

### • Memorie pe termen scurt

„Vă amintiți cele trei cuvinte pe care le-ați repetat puțin mai devreme?” Notați cu 1 punct fiecare cuvânt repetat:

- 19) Țigara
- 20) Floare
- 21) Ușa

### • Limbaj

Notați cu un punct fiecare răspuns corect:

**Denumire:**

- 22) Arătați pacientului un creion.  
Ce reprezintă acest obiect?
- 23) Aratați pacientului un ceas.  
Ce reprezintă acest obiect?

**Repetare:** cereți pacientului să repete o propoziție după dumneavoastră.

- 24) Repetați "nu există dacă, nu există dar".

**Înțelegerea unei comenzi:** cereți pacientului executarea unei comenzi triple. Notați cu un punct executarea corectă a fiecărei comenzi în parte.

- 25) Luați această foaie de hârtie în mâna dreapta,
- 26) Îndoiti-o în doua si
- 27) Aruncați-o jos.

**Citire:** aratați pacientului o foaie de hârtie pe care scrieți cu litere mari „Închideți ochii”. Cereți-i să citească și să facă ceea ce este scris pe foaie. Notați cu un punct executarea corectă a ordinului.

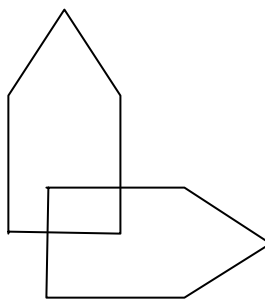
- 28) Faceți ceea ce scrie pe aceeași foaie.

Scriere: cereți pacientului să scrie o propoziție. Nu-i dictați propoziția, pacientul trebuie să o scrie spontan. Notați cu 1 punct o propoziție care conține un predicat și un subiect, corectă din punct de vedere semantic, indiferent de gramatică sau ortografie.

29) Scrieți-mi o propoziție, ceea ce vreți, dar să fie o propoziție întreagă.

**Copiere:** arătați pacientului o foaie de hârtie pe care sunt desenate două pentagoane care se intersectează, fiecare având laturile de aproximativ 2,5 cm și întrebați-l: „Puteți reproduce acest desen?” Notați cu 1 punct dacă toate cele 10 unghiuri sunt reprezentate și cele două figuri se intersectează corect. Tremurăturile și rotația figurilor vor fi ignorate.

- 30) Copiați acest desen pe aceasta foaie



Scor total

## Testul MMSE standardizat (Standardized Mini Mental State Examination, SMMSE)

**Durata testului: 10 minute.**

**Interpretare: de către examinator (în acest sens, este necesară o pregătire de specialitate).**

**Indicații principale: ca și pentru MMSE.**

MMSE standardizat a apărut din încercarea de a îmbunătăți obiectivitatea testului MMSE clasic care, după cum au observat mai mulți specialiști, variază în limite largi. SMMSE este de fapt varianta Greco a testului MMSE, utilizată printre altele mult și în România.

În principal, SMMSE cuprinde indicații mai specifice în ceea ce privește scala de evaluare, cu exemple clare de acordare a scorurilor pentru copierea celor două figuri care se intersectează și pentru pronunțarea inversă a cuvântului "lume". Cele trei obiecte utilizate pentru testarea memoriei imediate sunt "minge", "mașina" și "om", cu variante disponibile în cazul repetării testului.

## Testul orologiului

**Durata testului: 2 minute.**

**Interpretare: standardizată a desenului, de către un specialist.**

**Indicații principale: test de screening pentru evaluarea severității demenței.**

Testul orologiului reflectă funcțiile cortexului frontal și temporo-parietal și este un instrument diagnostic util și facil de realizat. Examinatorul va cere pacientului să deseneze cadranul unui ceas (cu toate orele) și apoi să indice o ora precisă (de exemplu, "două fără zece minute"), desenând limba mare și limba mică ale ceasului.

Criterii de evaluare a desenelor (pe o scală de la 1 la 10, în care cu 10 sunt notate cele mai bune desene):

10 - 6. Cadranul ceasului (cu toate orele) este desenat în general corect:

10. Limbile ceasului sunt în poziție corectă.

9. Erori minime în poziționarea limbilor.

8. Erori mai mari în plasarea limbilor corespunzătoare orei și minutelor.

7. Poziționarea limbilor este total eronată, fără legătura cu ora ce trebuia indicată.

6. Folosirea inadecvată a limbilor ceasului (de exemplu, marcarea orei folosind modul digital sau încercuirea orelor, în ciuda instrucțiunilor repetate).

5 - 1. Cadranul ceasului (cu toate orele) nu este desenat corect:

5. Aglomerarea numerelor ce indică orele într-o parte a cadranului sau scrierea lor în sens invers acelor de ceasornic. Limbile pot fi figurate în desen.

4. Distorsionarea ordinii corecte a orelor figurate pe cadran. Integritatea cadranului a dispărut (de exemplu, numere lipsă sau plasate în afara conturului cadranului).

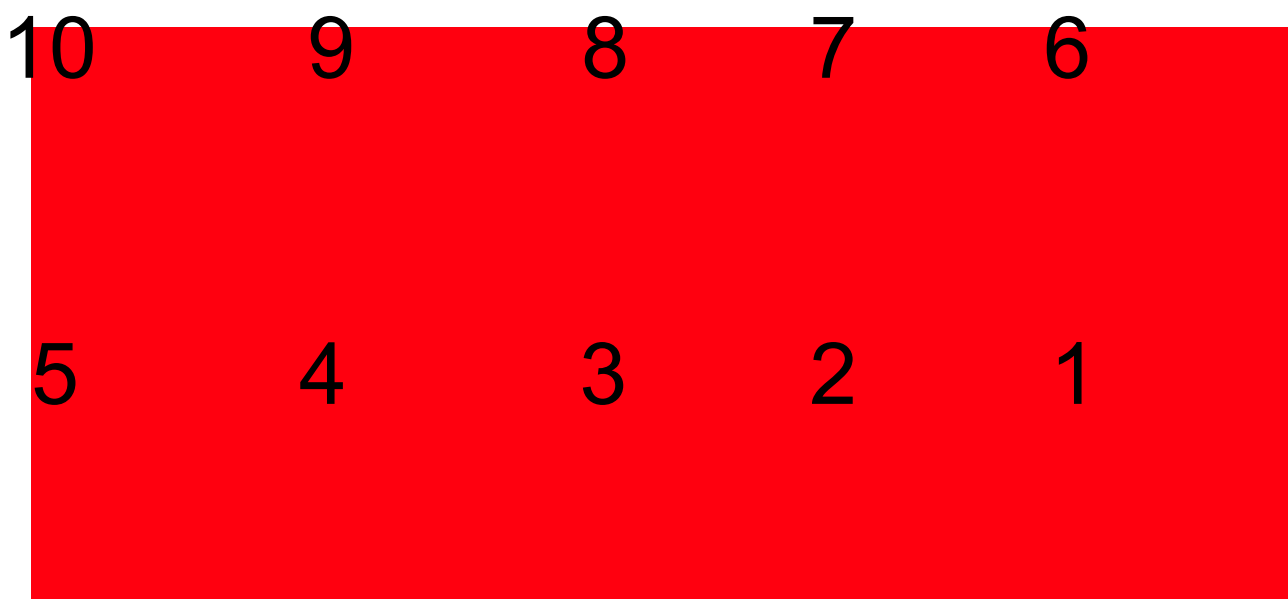
3. Cadranul și numerele figurate nu mai au nici o legătură între ele. Limbile ceasului lipsesc.

2. Desenul denotă ca unele instrucțiuni au fost recepționate de către pacient însă ceasul este doar vag reprezentat.

1. Absența oricărei încercări de a desena, sau desen complet neinterpretabil.

## Bibliografie

1. Luiza Spiru, Bruno Vellas, Pierre Jean Ousset - Caiet de observație pentru pacienții cu demență tip Alzheimer, Editia I, Editura Universitară "Carol Davila", București, 2000.
2. Luiza Spiru, Bruno Vellas, Pierre Jean Ousset - Caiet de observație pentru pacienții cu demență tip Alzheimer, Editia II, Editura Universitară "Carol Davila", București, 2000.
3. Luiza Spiru, Bruno Vellas, Pierre Jean Ousset - Teste clinice pentru diagnosticul demenței de tip Alzheimer, Editura Universitară "Carol Davila", București, 2001
4. Luiza Spiru, Ioan Romosan - Geriatrie, Vol. I, Editura Solness, Timișoara, 2002
5. Luiza Spiru, Ioan Romoșan - Geriatrie, Vol. II, Editura Solness, Timișoara, 2002
6. Brodaty H, Moore CM - The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. International Journal of Geriatric Psychiatry 12: 619-27, 1997
7. Shulman K, Shedletsky R, Silver I - The challenge of time Clock drawing and cognitive function in the elderly. International Journal of Geriatric Psychiatry 1: 135-40, 1986
8. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH - Clock drawing in Alzheimer's disease. Journal of the American Geriatrics Society 37: 725-9, 1989
9. Wolf-Klein GP, Silverstone FA, Levy AP, Brod MS, Breuer J - Screening for Alzheimer's disease by clock drawing. Journal of the American Geriatrics Society 37: 730-4, 1989.





# Guidelines for Authors

## Manuscript format

Manuscripts can be sent by e-mail or mail. We accept 3.5-inch IBM-PC format floppy or CD. The manuscripts should be either in pure ASCII text or MS Word 6.0 or greater. The cover page should indicate the article's title, the full name, highest pertinent academic degrees, institutional affiliations, and current address of each author, the author handling all correspondence, e-mail address, telephone and fax numbers, and, if the manuscript was orally presented at a meeting, the name of the organization, place, and date when it was read.

The first use of an uncommon abbreviation should be preceded by the full name. Generic names of drugs are preferable. If a brand name is used, it should be in parentheses following the generic name, footnoted with the name and address of the supplier. Subheads should be inserted at suitable intervals.

MS Word files should *not* contain photographs, drawings or charts; these should be sent as separate files, indicating in the MS Word file the place where these should be placed. Drawings or charts are not accepted in MS Word format.

Do not use an extra hard return between paragraphs. Do not use tabs or extra space at the start of a paragraph or for list entries. Do not indent runover lines in references. Turn off line spacing. Turn off hyphenation. Do not specify page breaks, page numbers, or headers. Do not specify typeface. Care should be taken to correctly enter „one” (1) and lower case „el” (l), as well as „zero” (0) and capital „oh” (O).

Non-standard characters (Greek letters, mathematical symbols, etc.) should be coded consistently throughout the text. Please make a list of such characters and provide a listing of the codes used.

## Figures & Tables

The Journal welcomes figures to accompany articles. Color figures are encouraged. Charts should be titled and numbered consecutively according to the citation in the text. Tables should be explained in the text. Short descriptive legends should be provided on a separate page. Legends for figures previously published should include a complete reference to the original publication, with the copyright designation. Copies of the publisher's and author's permission to use the figure must be provided. Tables, photos, and figures must be submitted in the following formats: TIF, EPS, or AI. JPEG and GIF files are not accepted. Tables can be submitted also as MS Word or MS Excel files. We accept also Corel Draw files.

*The resolution of illustrations, charts, and photographs should be at least 300 dpi.*

## Manuscript review

*All papers are subjected to editorial review.* The editors will decide if a paper is suitable for the editorial profile of the Journal.

Articles containing original material are accepted for consideration with the understanding that they are contributed solely to the Journal. Authors should secure all necessary clearances and approvals prior to submission.

The Journal reserves the right to make editorial revisions prior to publication.

All manuscripts are acknowledged immediately, and every effort will be made to advise contributors of the status of their submission within 60 days.

## Keywords

For indexing purposes, a list of 3-10 keywords is essential.

## Abstract

Authors should provide a one paragraph (100-150 words) abstract summarizing the main points of the article. The abstract must clearly state the objectives, the methods used, the main results and the conclusions of the reported study.

## References

References should be cited in the text in numerically consecutive order. References should be cited in the text by Arabic numerals superscript. Each reference should contain names of all authors. Journal titles should be abbreviated according to Index Medicus.

No., authors' names, title of the article. *Journal* Year; issue: pages. §for journal articles‡

No., authors' names, title of the article. In: editors' names, *title of the book*. Place where it was published: Publishing House, Year: pages. §for edited books‡

No., authors' names, *title of the book*. Place where it was published: Publishing House, Year. §for monographs‡

### Examples:

- Bierer L.M., Hof P.R., Purohit D.P., Carlin L., Schmeidler J., Davis K.L., Perl D.P., Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 81-8. §for journal articles‡
- Benton A., Tranel D., Visuo-perceptual, Visuo-spatial, and Visuo-constructive Disorders. In: Heilman K.M. and Valenstein E., eds., *Clinical Neuropsychology*. Oxford University Press, 1993: 195-212 §for edited books‡
- Luria A., *The Working Brain*. New York: Basic Books, 1973. §for monographs‡

## Reprints:

Twenty reprints of each article (free of charge) will be sent to the submitting author. For supplementary reprints, please contact the editorial office: [office@brainaging.org](mailto:office@brainaging.org)

## Copyright:

Authors submitting a paper do so on the understanding that if the manuscript is accepted for publication, copyright in the article, including the right to reproduce the article in all forms and media, shall be assigned exclusively to the Publisher. The submission of the manuscript by the authors means that the authors automatically agree to assign exclusive copyright to Eonia Publishers if and when the manuscript is accepted for publication.

The work shall not be published elsewhere in any language without the written consent of the Publisher. No material published in the Journal may be stored on microfilm or videocassettes or in electronic databases without prior written permission of the Publisher.

## Miscellaneous:

It is necessary for the Journal to receive manuscripts as far ahead of deadline dates if possible. Time is needed for the manuscripts to be reviewed, returned to the editor, edited, composed, and printed. All manuscripts should be sent as soon as possible. We will inform the author when the article will be published.

The Journal expects authors to disclose any commercial or financial associations that might pose a conflict of interest in connection with the submitted article. All funding sources supporting the work should be acknowledged on the title page.